



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 291 455**

⑯ Int. Cl.:

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

C07D 235/18 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **02715052 .3**

⑯ Fecha de presentación : **28.02.2002**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1368028**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **10.12.2003**

⑯ Título: **Compuestos de bencimidazol para modular IgE e inhibir la proliferación celular.**

⑯ Prioridad: **12.03.2001 US 275260 P**
27.02.2002 US 90044

⑯ Titular/es: **AVANIR PHARMACEUTICALS**
11388 Sorrento Valley Road
San Diego, California 92121, US

⑯ Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2008

⑯ Inventor/es: **Sircar, Jagadish, C.;**
Richards, Mark, L. y
Major, Michael, W.

⑯ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2008

⑯ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Compuestos de bencimidazol para modular IgE e inhibir la proliferación celular.

5 **Antecedentes de la invención**

Campo de la invención

Esta invención se refiere a inhibidores de molécula pequeña de la respuesta de IgE ante alergenos que son útiles en el tratamiento de alergia y/o asma o cualquier enfermedad en la que la IgE sea patogénica. Esta invención se refiere también a moléculas pequeñas que son inhibidores de la proliferación y por tanto son útiles como agentes anticancerosos.

Descripción de la técnica relacionada

15 *Alergias y asma*

Se estima que 10 millones de personas en los Estados Unidos tienen asma, aproximadamente un 5% de la población. El coste estimado del asma en los Estados Unidos supera los 6.000 millones de dólares. Aproximadamente un 20 25% de los pacientes con asma que buscan atención de urgencia requiere hospitalización, y el mayor gasto médico directo simple para el asma han sido los servicios hospitalarios (atención de urgencia), a un coste de más de 1.600 millones de dólares. El coste de la prescripción de medicamentos, que aumentó un 54% entre 1985 y 1990, estuvo un poco por debajo de los 1.100 millones de dólares (Kelly, *Pharmacotherapy* 12: 13S-21S (1997)).

25 Según la National Ambulatory Medical Care Survey, el asma da cuenta de un 1% de todas las visitas de atención ambulatoria, y la enfermedad sigue siendo una causa significativa de días de colegio perdidos por los niños. A pesar de la comprensión mejorada del proceso patológico y de mejores fármacos, la morbilidad y mortalidad del asma siguen aumentando en este país y en todo el mundo (U.S. Department of Health and Human Services; 1991, nº publicación: 91-3042). Por tanto, el asma constituye un problema significativo de salud pública.

30 Los procesos patofisiológicos que acompañan al inicio de un episodio asmático pueden descomponerse esencialmente en dos fases, ambas marcadas por la broncoconstricción, que causa jadeos, opresión del pecho y disnea. La primera, respuesta asmática de fase temprana, está desencadenada por alergenos, irritantes o ejercicio. Los alergenos reticulan las moléculas de inmunoglobulina E (IgE) unidas a receptores en mastocitos, causando que liberen una serie 35 de mediadores inflamatorios preformados, incluyendo histamina. Los desencadenantes iniciales incluyen los cambios osmóticos en los tejidos de las vías respiratorias después de ejercicio o la inhalación de aire frío y seco. La segunda, respuesta de fase tardía, siguiente se caracteriza por la infiltración de eosinófilos activados y otras células inflamatorias en los tejidos de las vías respiratorias, descamación epitelial, y por la presencia de moco altamente viscoso en las vías 40 respiratorias. La lesión causada por esta respuesta inflamatoria deja las vías respiratorias "cebadas" o sensibilizadas, de tal modo que se requieren pequeños desencadenantes para desencadenar los consiguientes síntomas de asma.

45 Están disponibles una serie de fármacos para el tratamiento paliativo del asma, sin embargo, sus eficacias varían notablemente. Los agonistas β_2 -adrenérgicos de corta acción, terbutalina y albuterol, largo tiempo la piedra angular del tratamiento de asma, actúan principalmente durante la fase temprana como broncodilatadores. Los agonistas de β_2 de larga acción más nuevos, salmeterol y formoterol, pueden reducir el componente broncoconstrictivo de la respuesta tardía. Sin embargo, debido a que los agonistas de β_2 no poseen una actividad antiinflamatoria significativa, no tienen efecto sobre la hiperreactividad bronquial.

50 Numerosos otros fármacos se dirigen a aspectos específicos de las respuestas asmáticas temprana o tardía. Por ejemplo, los antihistamínicos, tales como loratadina, inhiben las respuestas inflamatorias tempranas mediadas por histamina. Algunos de los antihistamínicos más nuevos, tales como azelastina y ketotifeno, pueden tener tanto efectos antiinflamatorios como broncodilatadores débiles, pero actualmente no tienen ninguna eficacia establecida en el tratamiento del asma. Los inhibidores de fosfodiesterasa, como teofilina/xantinas, pueden atenuar las respuestas inflamatorias tardías, pero no hay evidencias de que estos compuestos reduzcan la hiperreactividad bronquial. Los anti-55 colinérgicos, como bromuro de ipratropio, que se utilizan en casos de asma agudo para inhibir la broncoconstricción grave, no tienen efecto sobre la inflamación de fase temprana o tardía, ni efecto sobre la hiperreactividad bronquial y, por lo tanto, esencialmente no tienen un papel en la terapia crónica.

60 Los fármacos corticosteroides, como budesonida, son los agentes antiinflamatorios más potentes. Los inhibidores de la liberación de mediador inflamatorio, como cromolina y nedocromilo, actúan estabilizando mastocitos e inhibiendo así la respuesta inflamatoria ante el alergeno de fase tardía. Por tanto, cromolina y nedocromilo, así como los corticosteroides, reducen todos la hiperreactividad bronquial minimizando el efecto sensibilizador de la lesión inflamatoria en las vías respiratorias. Desgraciadamente, estos agentes antiinflamatorios no producen broncodilatación.

65 Se han desarrollado varios nuevos agentes que inhiben aspectos específicos de la inflamación asmática. Por ejemplo, los antagonistas de receptor de leucotrieno (ICI-204, 219, acolato) inhiben específicamente las acciones mediadas por leucotrieno. Los leucotrienos se han implicado en la producción tanto de inflamación como de broncoconstricción de las vías respiratorias.

Por tanto, aunque están disponibles actualmente numerosos fármacos para el tratamiento del asma, estos compuestos son principalmente paliativos y/o tienen efectos secundarios significativos. En consecuencia, serían altamente deseables nuevos enfoques terapéuticos que se dirigieran a la causa subyacente en lugar de a la cascada de síntomas. El asma y la alergia comparten una dependencia común de eventos mediados por IgE. Es más, es conocido que la producción de IgE en exceso es la causa subyacente de alergias en asma general y alérgica en particular (Duplantier y Cheng, *Ann. Rep. Med. Chem.*, 29: 73-81 (1994)). Por tanto, los compuestos que reducen los niveles de IgE pueden ser eficaces para tratar la causa subyacente de asma y alergia.

Ninguna de las terapias actuales elimina la IgE en circulación en exceso. La hipótesis de que reducir el nivel plasmático de IgE puede reducir la respuesta alérgica se confirmó por resultados clínicos recientes con anticuerpo anti-IgE quimérico CGP-51901 y anticuerpo monoclonal humanizado recombinante rhuMAB-E25. Es más, tres compañías, Tanox Biosystems Inc., Genentech Inc. y Novartis AG están colaborando en el desarrollo de un anticuerpo anti-IgE humanizado (Bio World® Today, 26 de febrero de 1997, pág. 2), que tratará la alergia y el asma neutralizando la IgE en exceso. Tanox ha ensayado exitosamente ya el anticuerpo anti-IgE CGP-51901, que redujo la gravedad y duración de los síntomas nasales de rinitis alérgica en un ensayo de fase II de 155 pacientes (Scrip nº 2080, 24 de noviembre de 1995, pág. 26). Genentech dio a conocer recientemente resultados positivos de ensayos de fase II/III de 536 pacientes de su anticuerpo monoclonal humanizado recombinante rhuMAB-E25 (BioWorld® Today, 10 de noviembre de 1998, pág. 1). El anticuerpo rhuMAB-E25, administrado por inyección (dosis máxima de 300 mg cada 2 a 4 semanas, según sea necesario) proporcionó una reducción del 50% del número de días que un paciente requería medicinas "de alivio rápido" adicionales (antihistamínicos y descongestivos), comparado con placebo. Más recientemente, el Dr. Henry Milgrom *et al.* del National Jewish Medical and Research Center en Denver, Colorado, publicaron los resultados clínicos de rhuMAB-25 en pacientes de asma moderado a grave (317 pacientes durante 12 semanas, inyección iv cada dos semanas), y concluyeron que este medicamento "va a ser un avance" (*New England Journal of Medicine*, 23 de diciembre de 1999). Se ha remitido a la FDA una solicitud para una licencia biológica (BLA) para este producto en junio de 2000, conjuntamente con Novartis Pharmaceuticals Corporation, Tanox Inc. y Genentech Inc. Los resultados positivos de ensayos de anticuerpo anti-IgE sugieren que las estrategias terapéuticas centradas en la regulación negativa de IgE pueden ser eficaces.

Cáncer y trastornos de hiperproliferación

La proliferación celular es un proceso normal que es vital para el funcionamiento normal de la mayoría de los procesos biológicos. La proliferación celular sucede en todos los organismos vivos e implica dos procesos principales: división nuclear (mitosis) y división citoplasmática (citocinesis). Debido a que los organismos están continuamente creciendo y reemplazando células, la proliferación celular es esencial para la vitalidad de la célula sana. La desestabilización de la proliferación celular normal puede dar como resultado una variedad de trastornos. Por ejemplo, la hiperproliferación de células puede causar psoriasis, trombosis, aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, infarto de miocardio, apoplejía, neoplasmas de músculo liso, fibroide o fibroma uterino y enfermedades obliterantes de injertos vasculares y órganos transplantados. La proliferación celular anormal está asociada lo más habitualmente a la formación de tumores y cáncer.

El cáncer es una enfermedad importante y es una de las causas principales de mortalidad tanto en los Estados Unidos como internacionalmente. Es más, el cáncer es la segunda causa principal de muerte en los Estados Unidos. Según el National Institute of Health, el coste anual global del cáncer es de aproximadamente 107.000 millones de dólares, que incluye 37.000 millones de dólares por costes médicos directos, 11.000 millones de dólares por costes indirectos de productividad perdida debido a la enfermedad y 59.000 millones de dólares por costes indirectos de productividad perdida debido a muerte prematura. No es sorprendente que estén en marcha esfuerzos considerables para desarrollar nuevos tratamientos y medidas preventivas para combatir esta enfermedad devastadora.

Actualmente, el cáncer se trata principalmente utilizando una combinación de cirugía, radiación y quimioterapia. La quimioterapia implica el uso de agentes químicos para desestabilizar la replicación y el metabolismo de las células cancerosas. Los agentes quimioterapéuticos que se están utilizando actualmente para tratar el cáncer pueden clasificarse en cinco grupos principales: productos naturales y sus derivados; antraciclinas; agentes alquilantes; agentes anti proliferativos y hormonales.

Una realización de la presente invención da a conocer compuestos de bencimidazol que modulan la IgE e inhiben la proliferación celular. Los compuestos de bencimidazol son conocidos en la técnica anterior, por ejemplo, en la patente europea nº 719.765 y la patente de EE.UU. nº 5.821.258. Sin embargo, ambas referencias dan a conocer compuestos que contienen un ingrediente activo que actúa sobre el ADN, y son estructuralmente diferentes de los derivados de bencimidazol de la invención actual. Los compuestos de la técnica anterior alquilan el ADN, y no hay sugerencia en las referencias de que los compuestos de bencimidazol dados a conocer modulen la IgE o inhiban la proliferación celular. Además, los compuestos descritos en ambas referencias se describen como agentes anticancerosos, antivíricos o antimicrobianos. Las propiedades antialérgicas o antiasmáticas de los compuestos de bencimidazol de la invención actual no se han reconocido anteriormente. Además, al describir las propiedades anticancerosas de los compuestos de bencimidazol, estas referencias dan a conocer agentes quimioterapéuticos que son agentes alquilantes de ADN. No se da a conocer la inhibición de la proliferación celular utilizando compuestos de la presente invención.

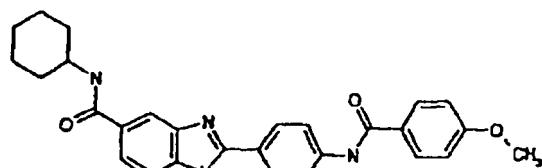
Los documentos WO 99/61019 y WO 99/61020 dan a conocer ciertos derivados de bencimidazol útiles como moduladores de IgE.

Sumario de la invención

Según la presente invención, se proporciona un compuesto en forma de una sal del mismo, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo constituido por:

5

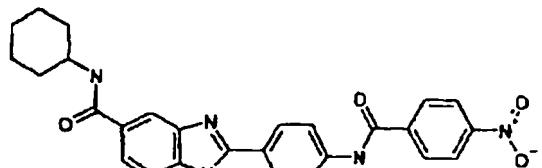
10



I.1

15

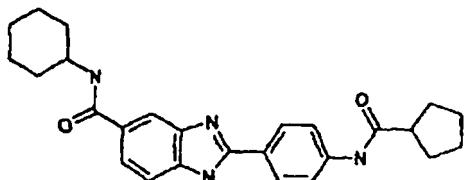
20



I.2

25

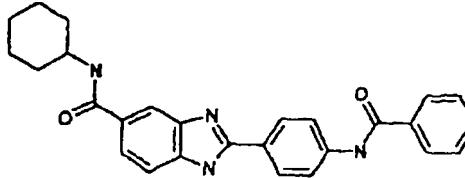
30



I.3

35

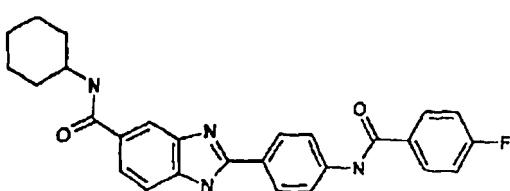
40



I.4

45

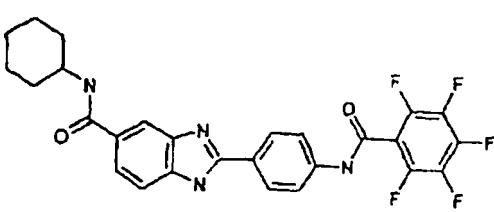
50



I.5

55

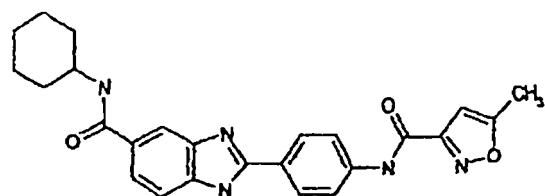
60



I.6

65

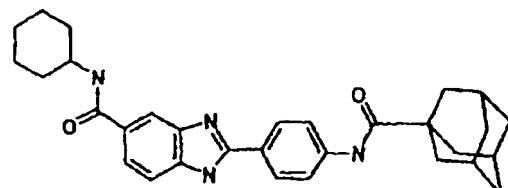
5



I.7

10

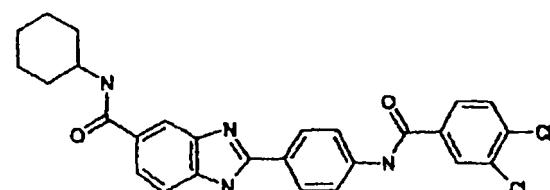
15



I.8

20

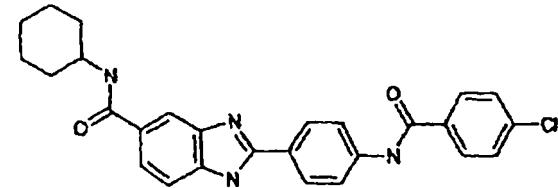
25



I.9

30

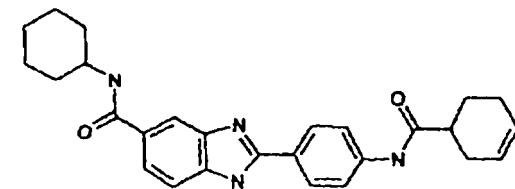
35



I.10

40

45



I.11

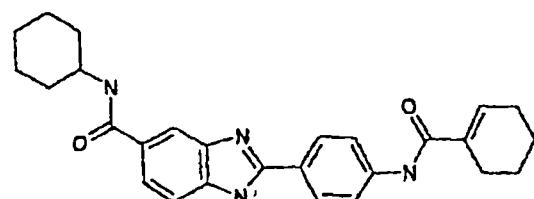
50

55

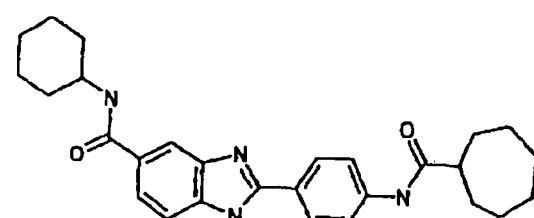
60

65

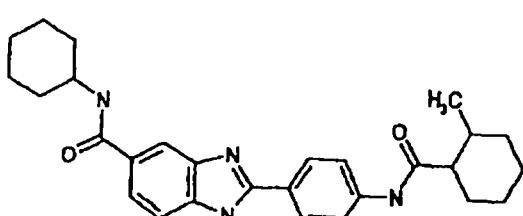
ES 2 291 455 T3



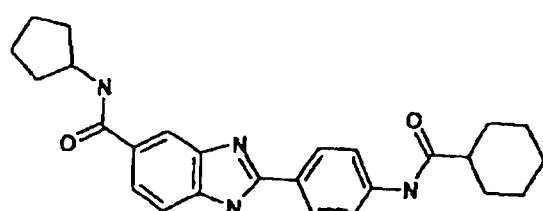
10



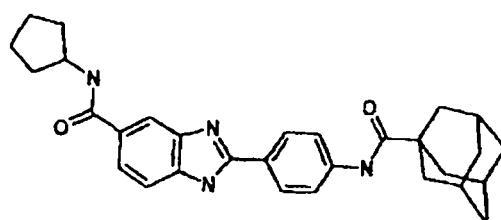
25



35



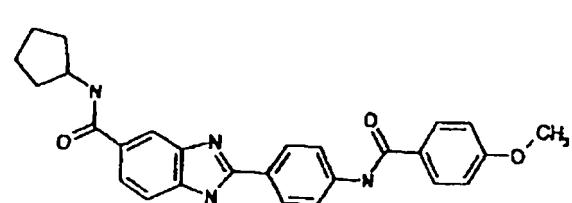
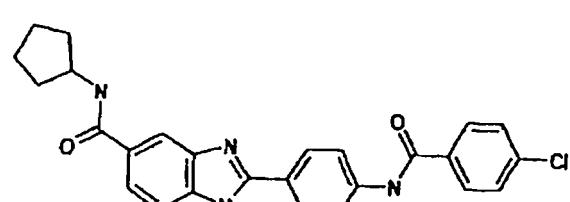
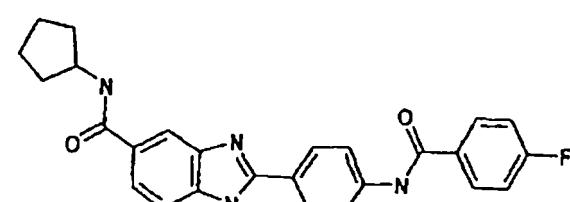
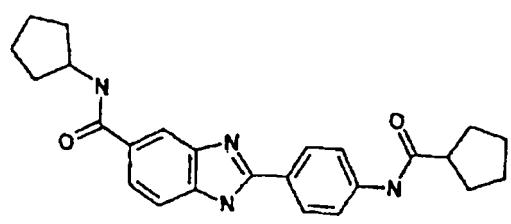
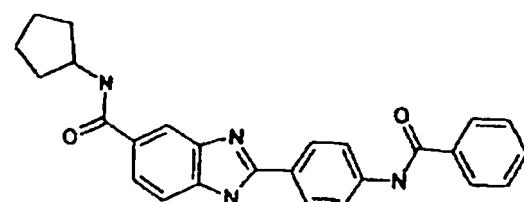
45



55

60

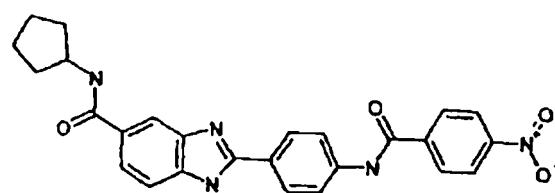
65



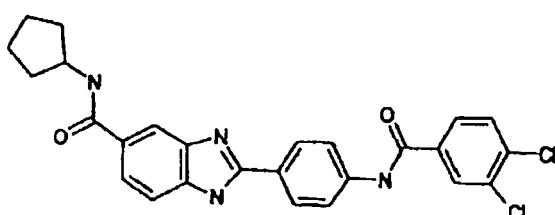
55

60

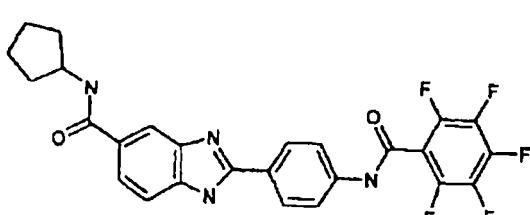
65



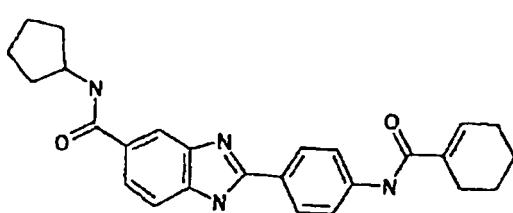
10



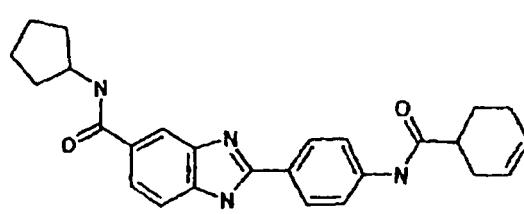
20



30



40

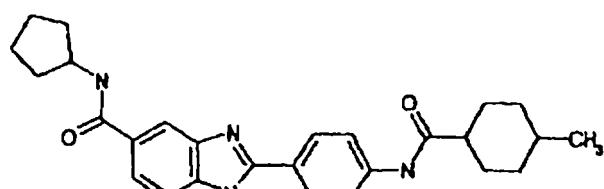


55

60

65

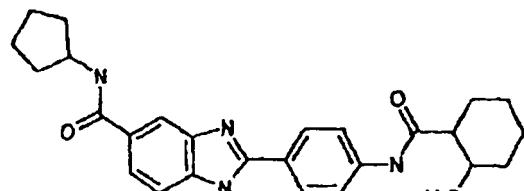
5



I.27

10

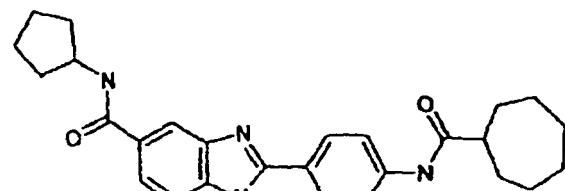
15



I.28

20

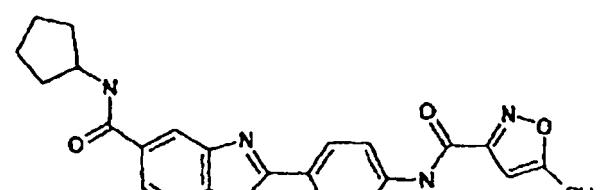
25



I.29

30

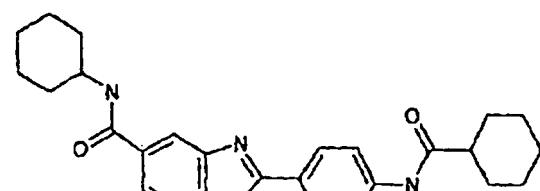
35



I.30

40

45



I.31

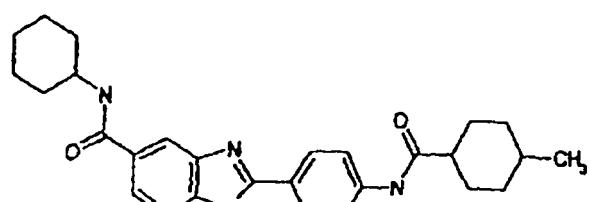
50

55

60

65

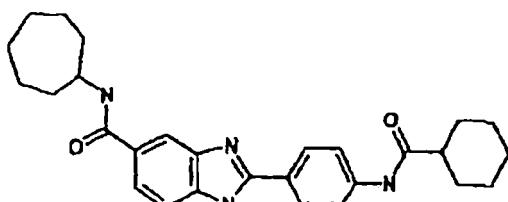
5



I.32

10

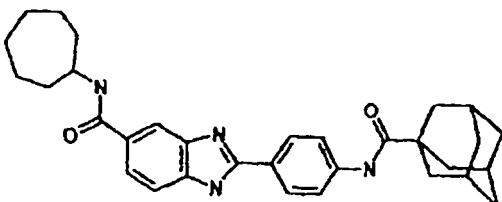
15



I.33

20

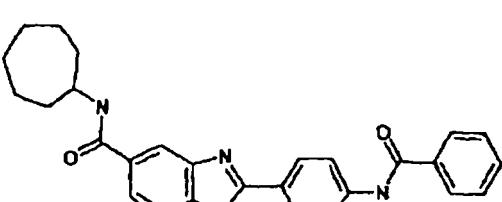
25



I.34

30

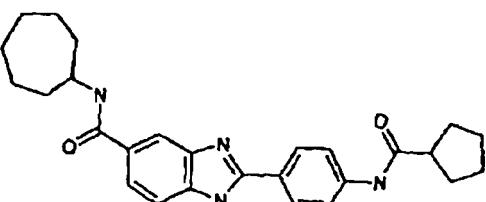
35



I.35

40

45



I.36

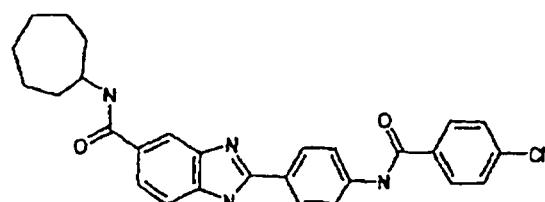
50

55

60

65

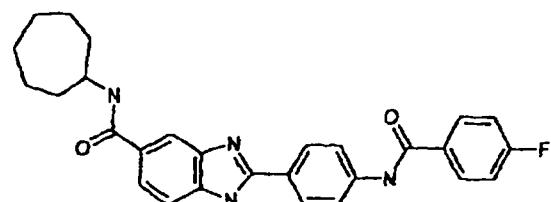
5



I.37

10

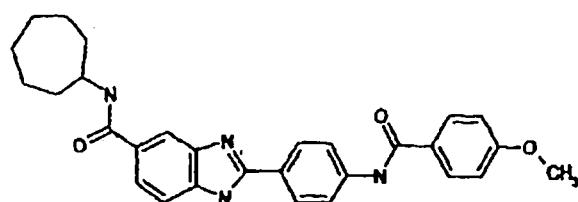
15



I.38

20

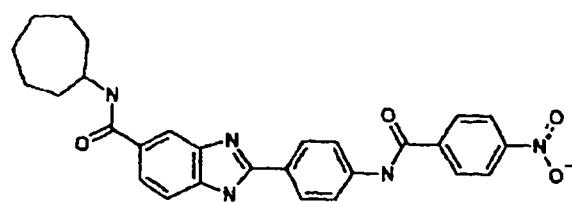
30



I.39

35

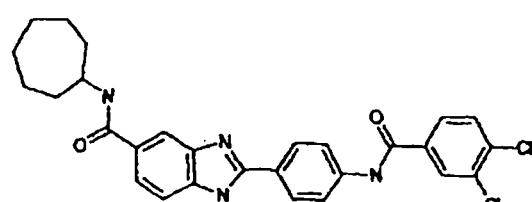
40



I.40

45

50



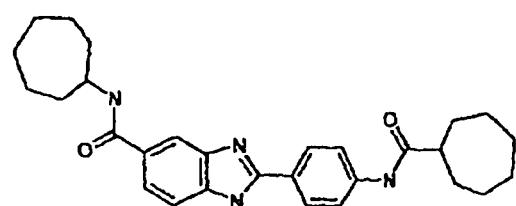
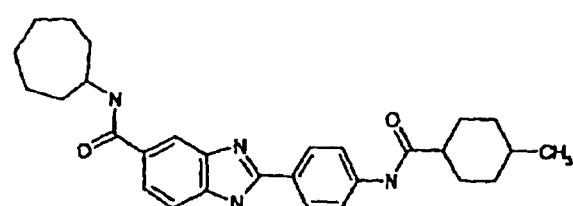
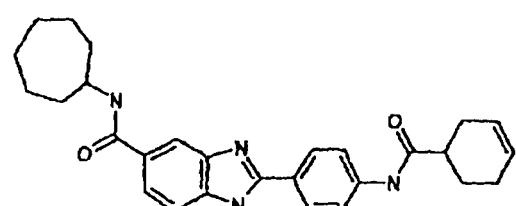
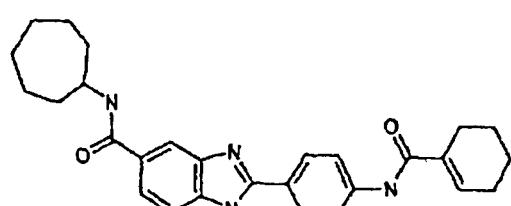
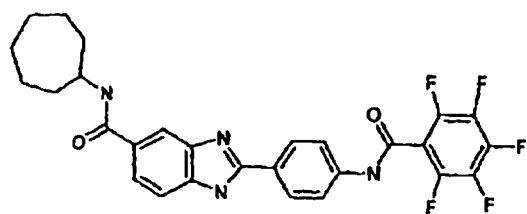
I.41

55

60

65

ES 2 291 455 T3

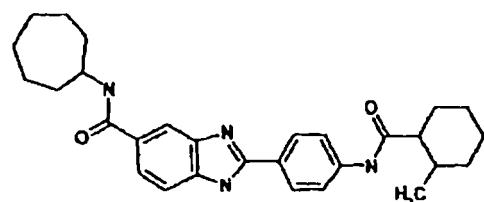


60

65

ES 2 291 455 T3

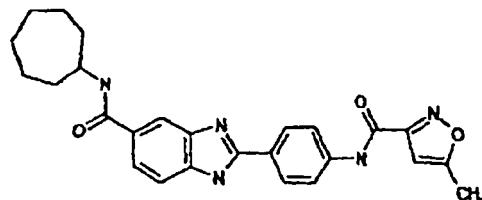
5



L47

10

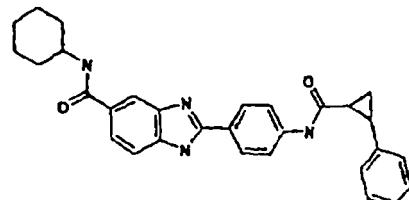
15



I.48

20

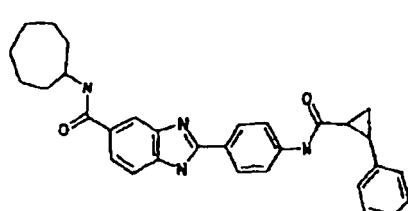
25



I.49

30

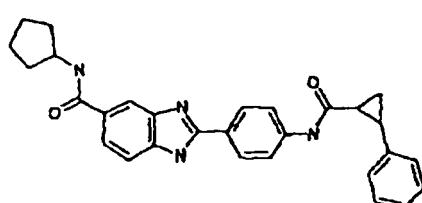
35



I.50

40

45



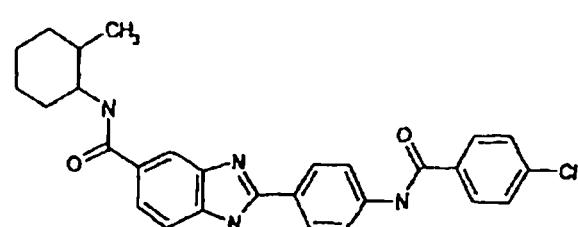
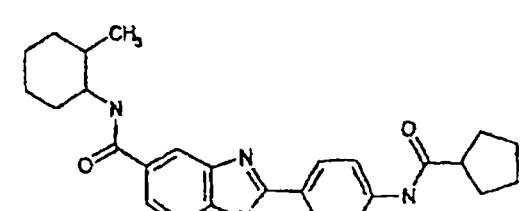
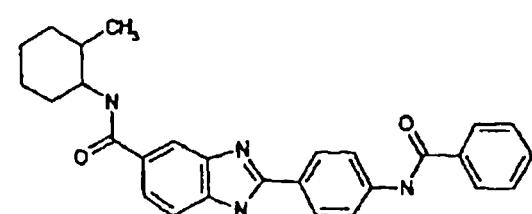
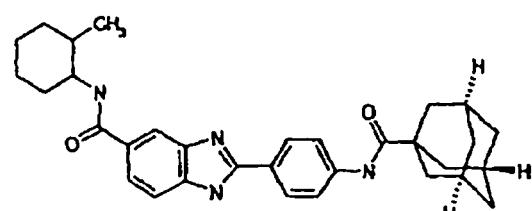
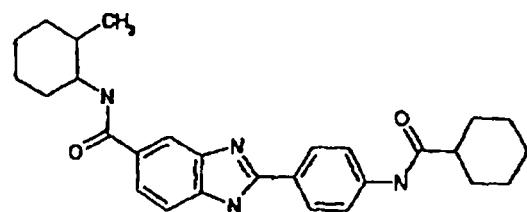
I.51

50

55

60

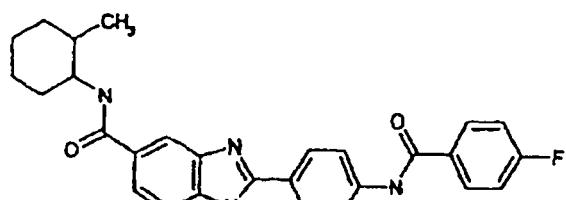
65



60

65

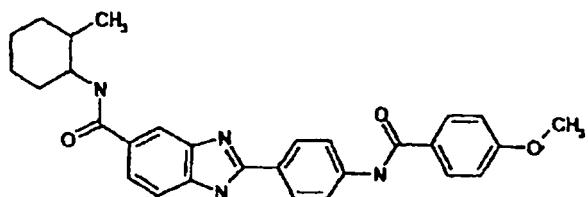
5



I.57

10

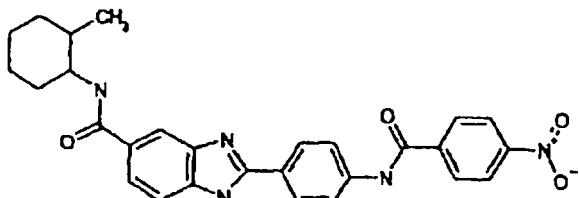
15



I.58

20

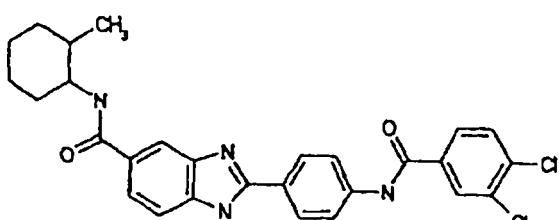
25



I.59

30

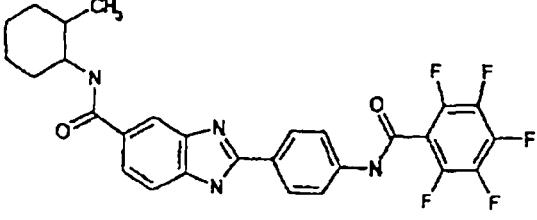
35



I.60

40

45



I.61

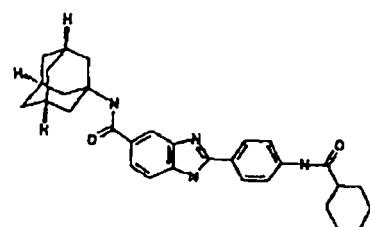
50

55

60

65

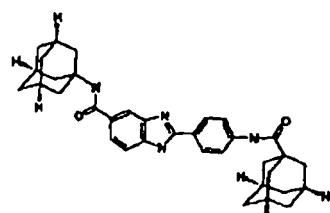
5



I.62

10

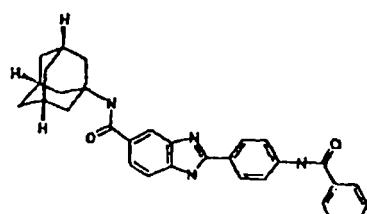
15



I.63

20

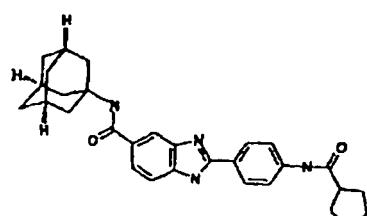
25



I.64

30

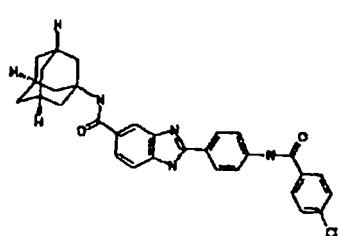
35



I.65

40

45



I.66

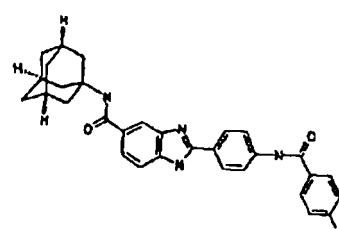
50

55

60

65

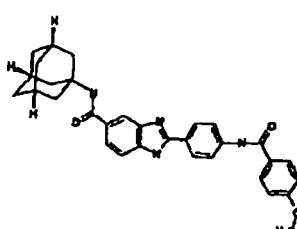
5



L67

10

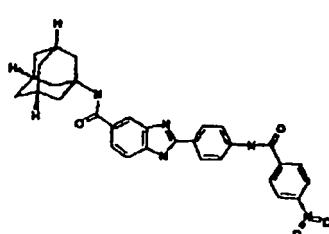
15



L68

20

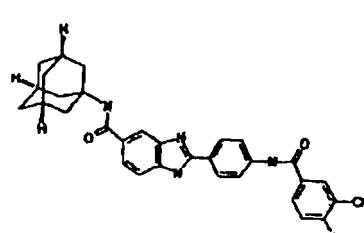
30



L69

35

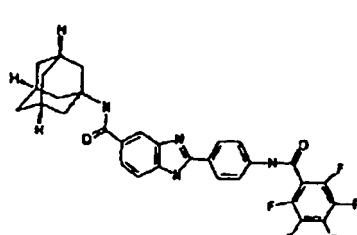
40



L70

45

50



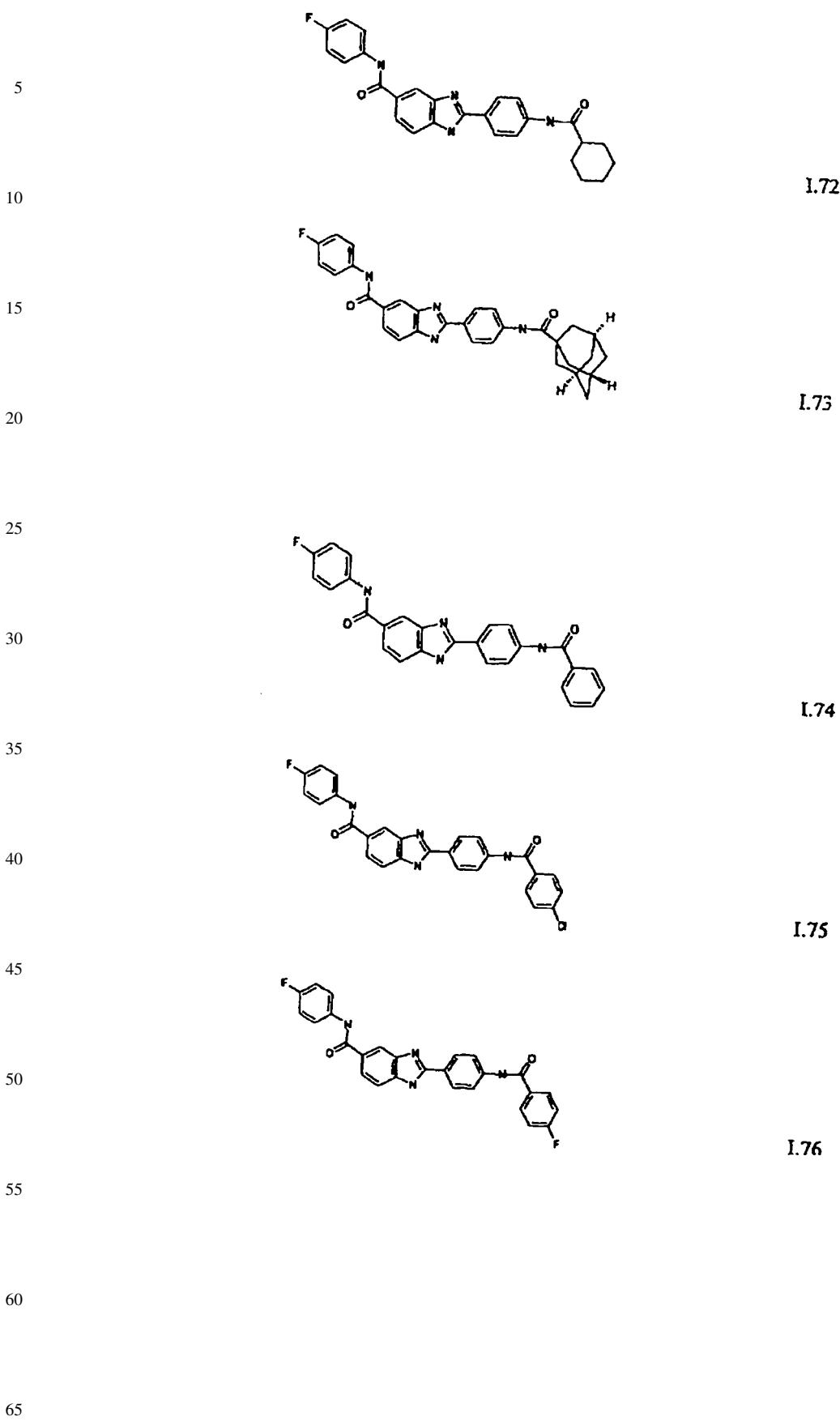
L71

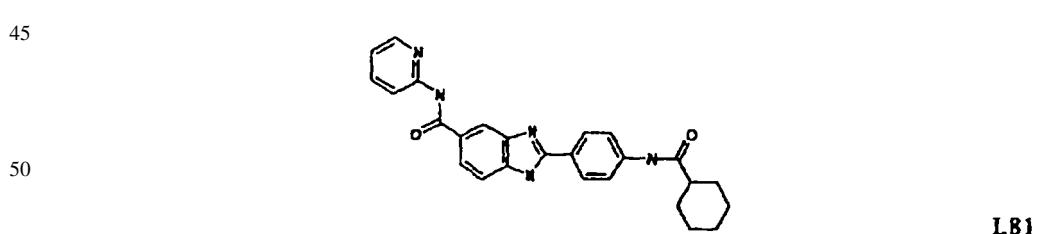
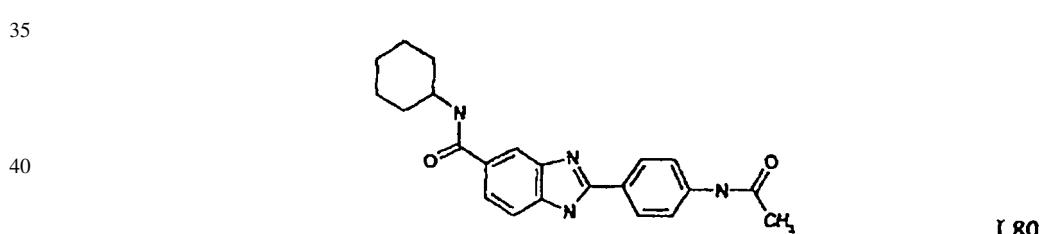
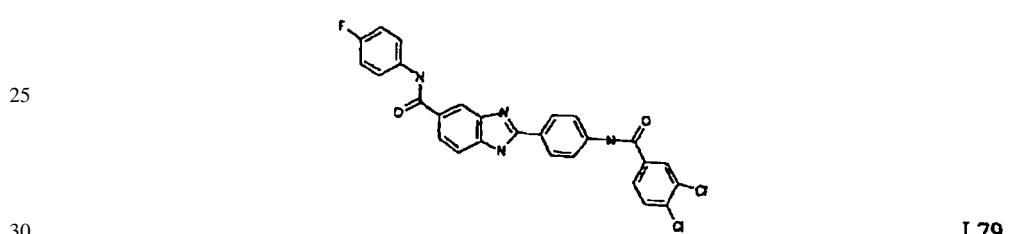
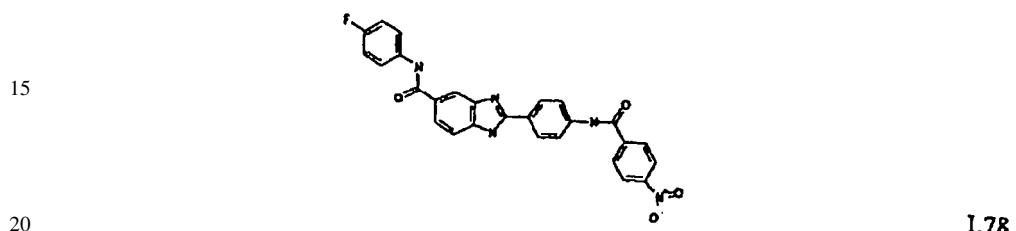
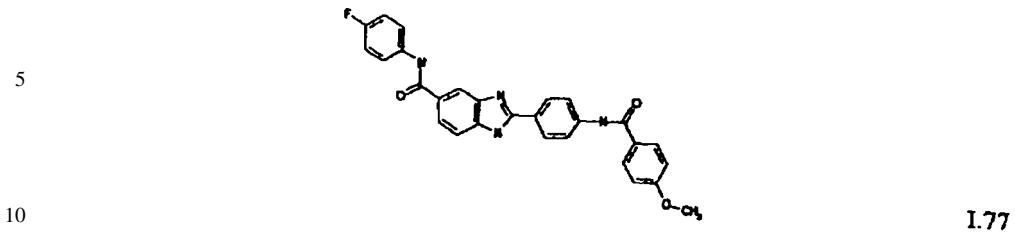
55

60

65

ES 2 291 455 T3

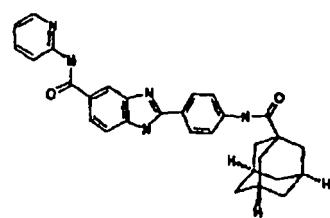




55

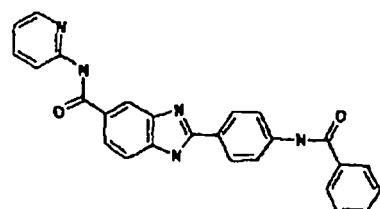
60

65



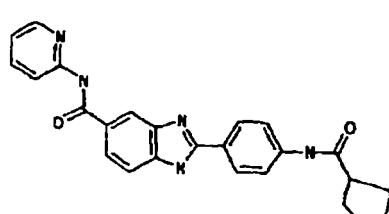
I.82

10



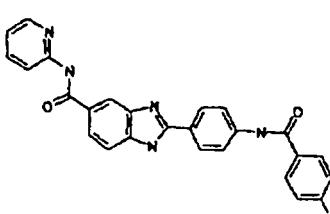
I.83

20



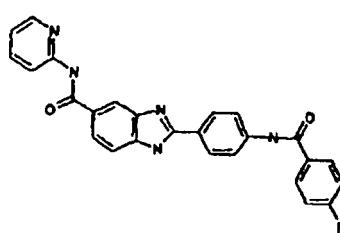
I.84

30



I.85

40



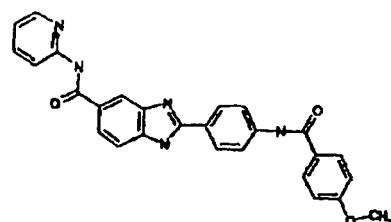
I.86

55

60

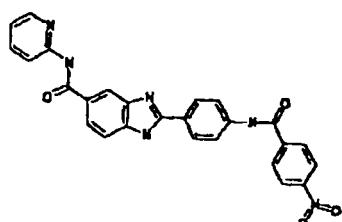
65

5

**I.87**

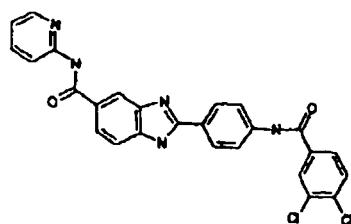
10

15

**I.88**

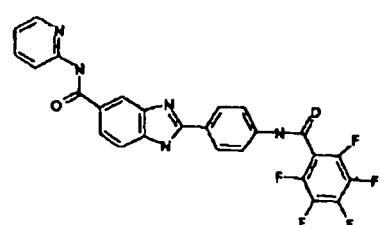
20

25

**I.89**

30

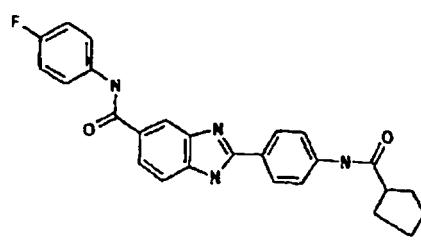
35

**I.90**

40

45

50

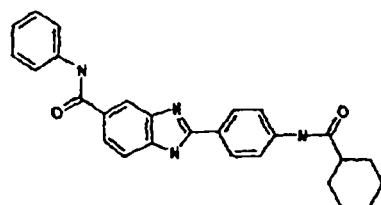
**I.91**

55

60

65

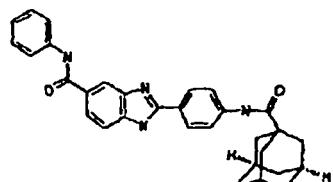
5



I.92

10

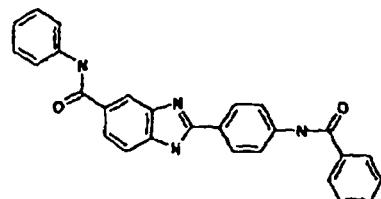
15



I.93

20

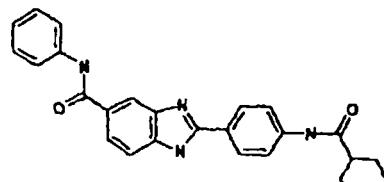
25



I.94

30

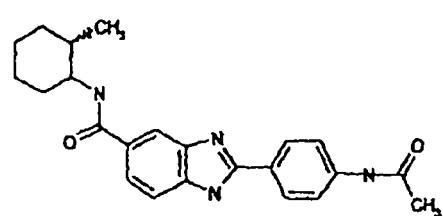
35



I.95

40

45



I.96

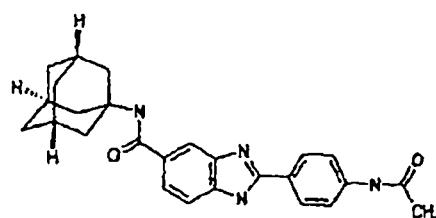
50

55

60

65

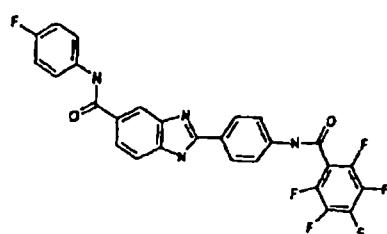
5



I.97

10

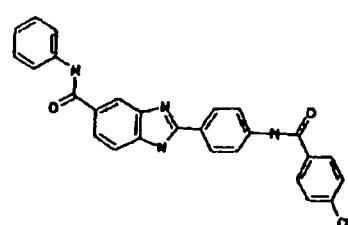
15



I.98

20

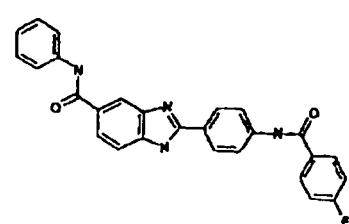
25



I.99

30

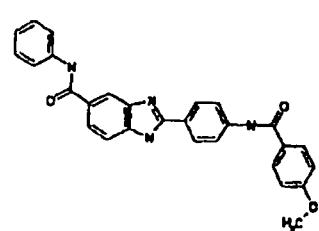
35



I.100

40

45



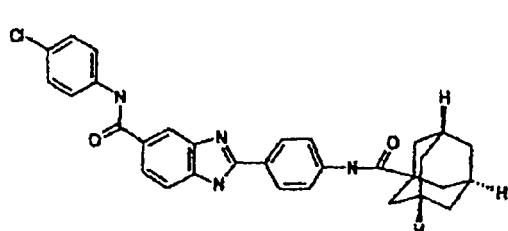
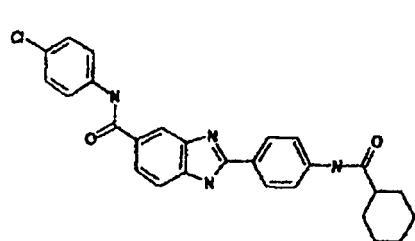
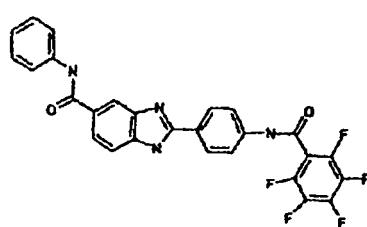
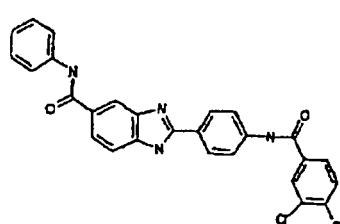
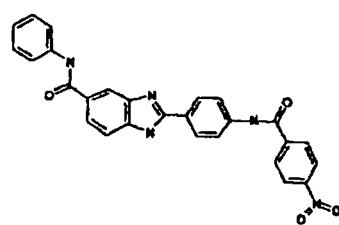
I.101

50

55

60

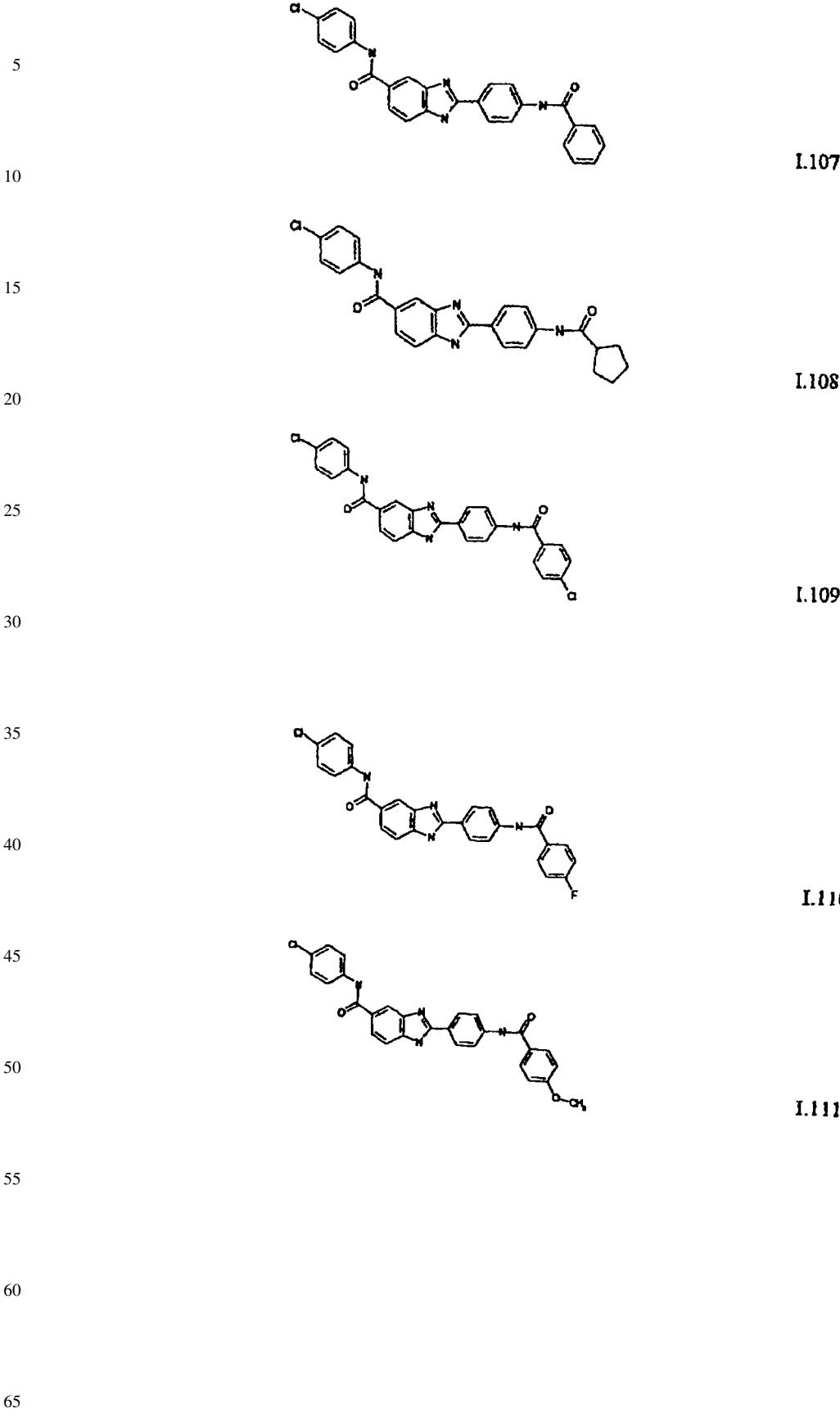
65



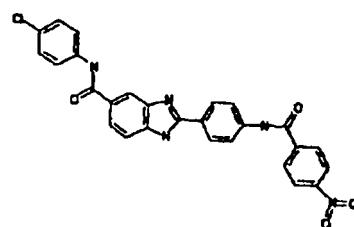
55

60

65



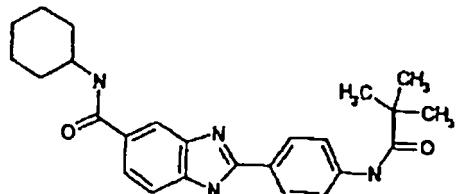
5



I.112

10

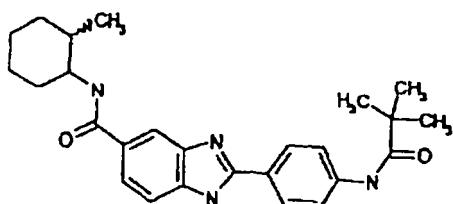
15



I.113

20

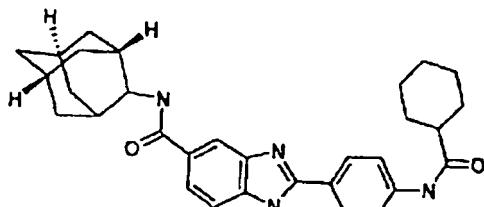
25



I.114

30

35

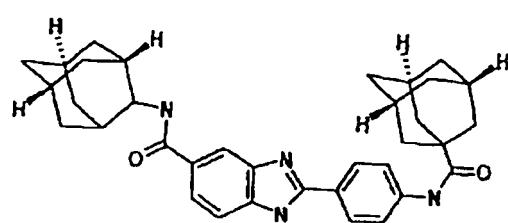


I.115

40

45

50



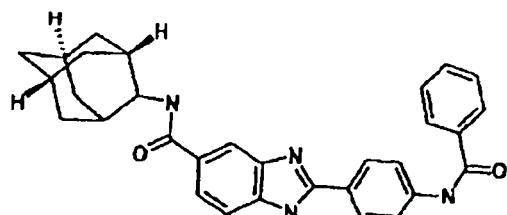
I.116

55

60

65

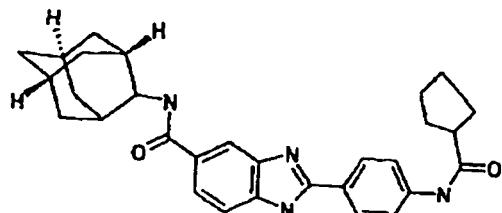
5



I.117

10

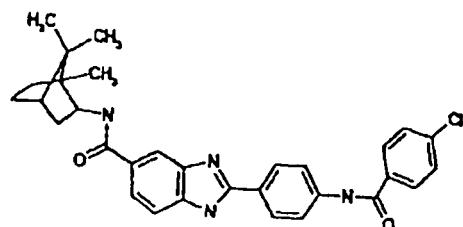
15



I.118

20

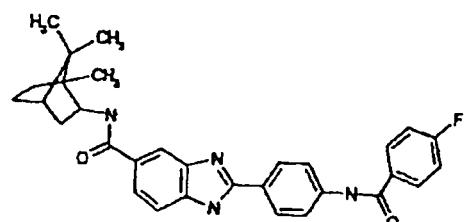
25



I.119

30

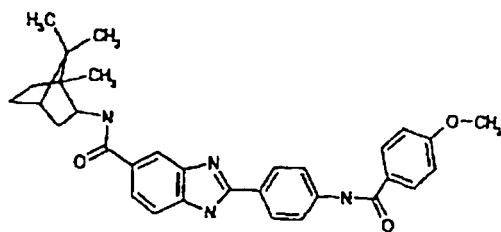
35



I.120

40

45



I.121

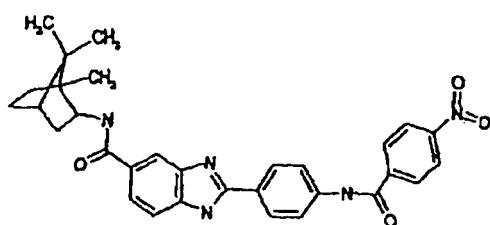
50

55

60

65

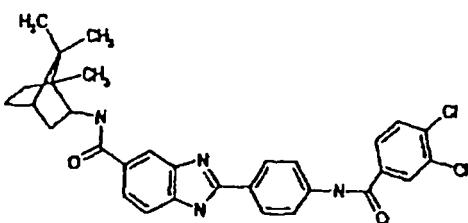
5



I.122

10

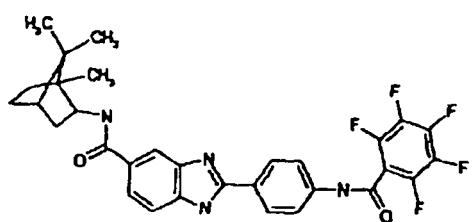
15



I.123

20

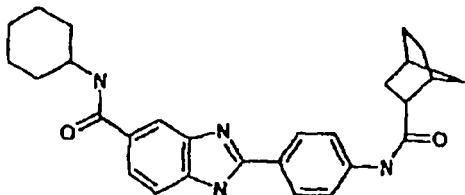
25



I.124

30

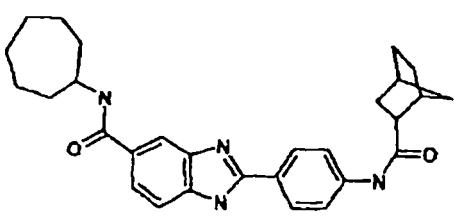
35



I.125

40

45



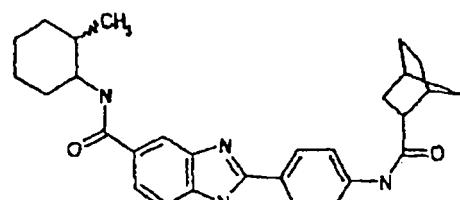
I.126

50

55

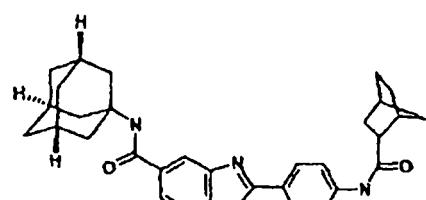
60

65



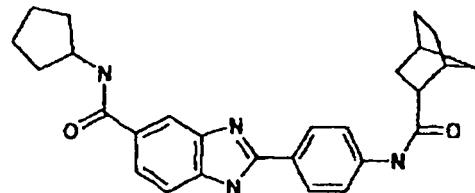
I.127

15



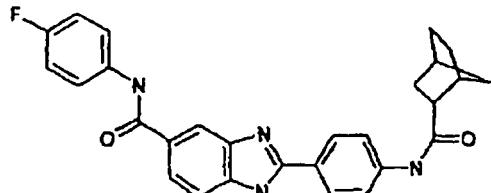
I.128

30



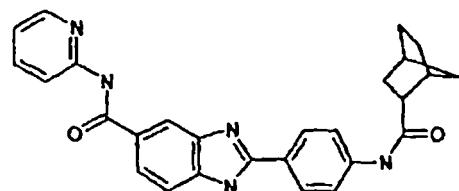
I.129

40



I.130

50

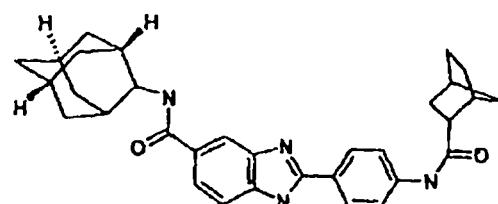


I.131

60

65

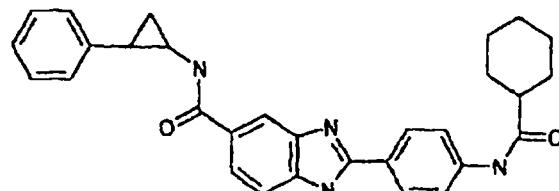
5



I.132

10

15

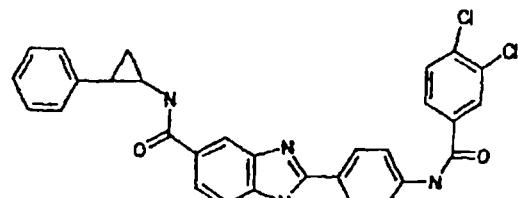


I.133

20

25

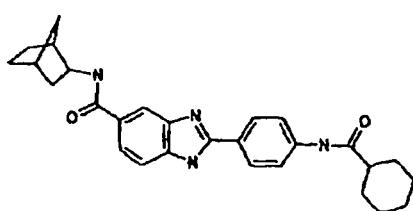
30



I.134

35

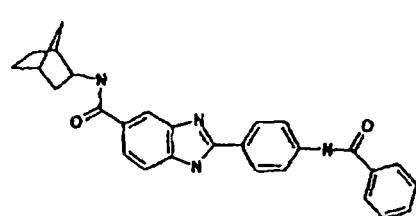
40



I.135

45

50



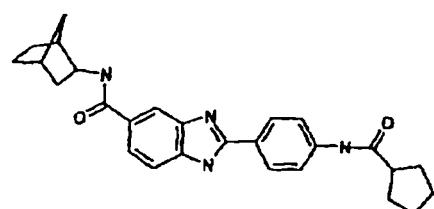
I.136

55

60

65

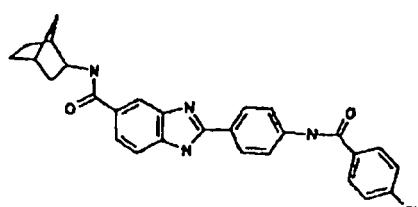
5



I.137

10

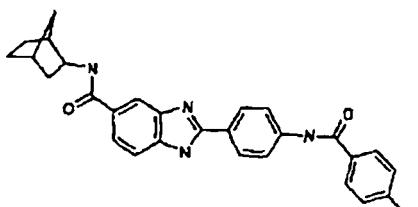
15



I.138

20

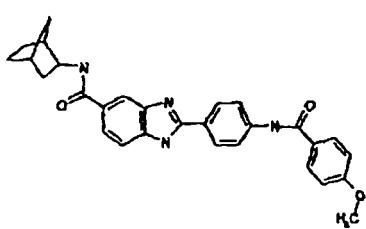
25



I.139

30

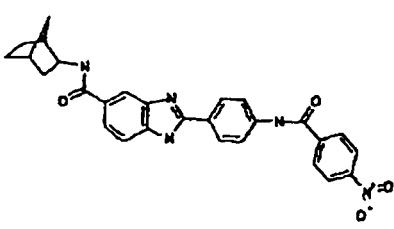
35



I.140

40

50

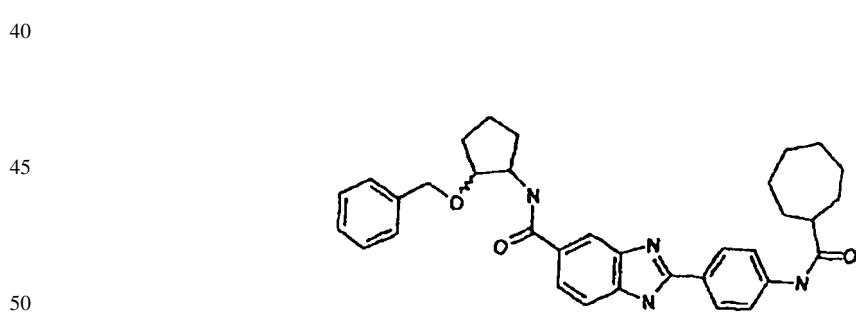
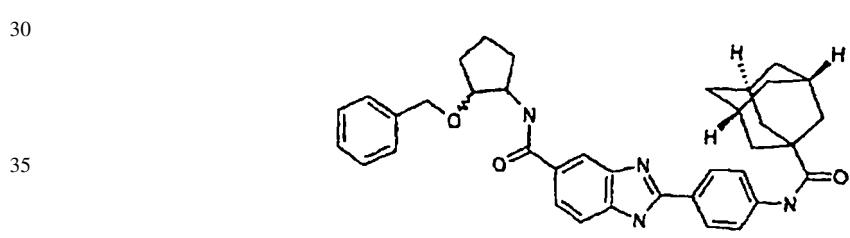
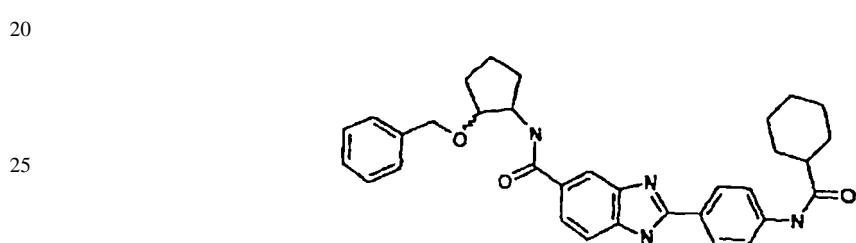
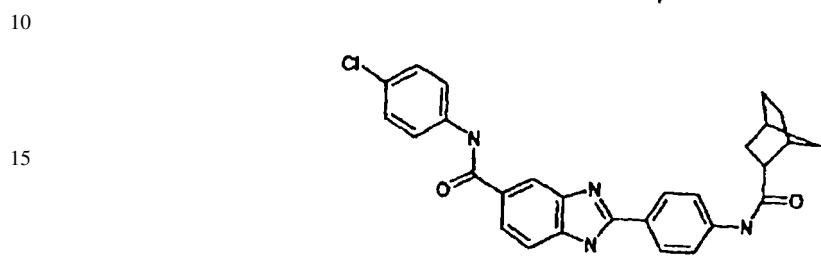
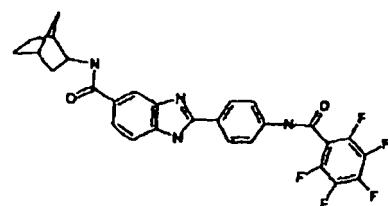


I.141

55

60

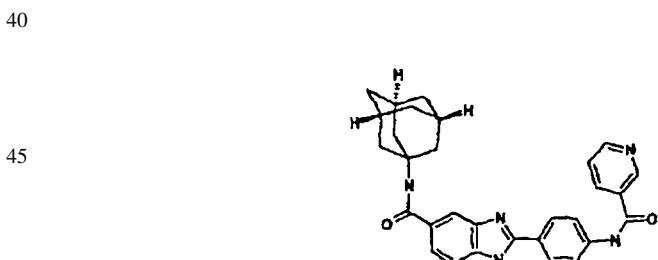
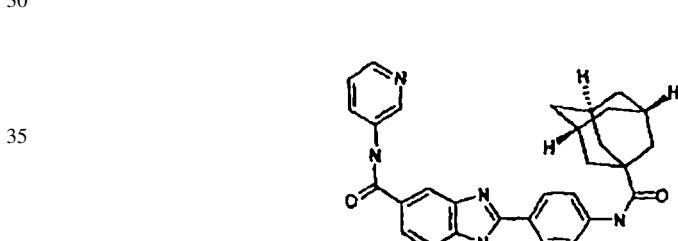
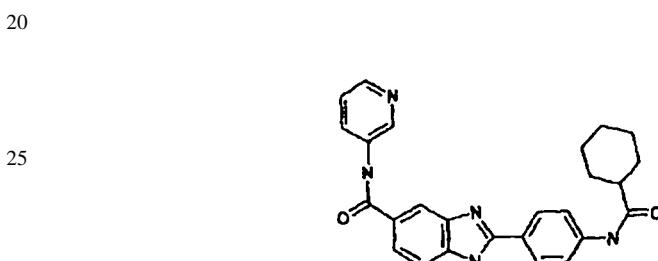
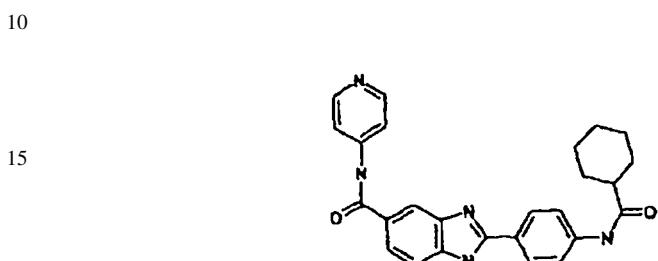
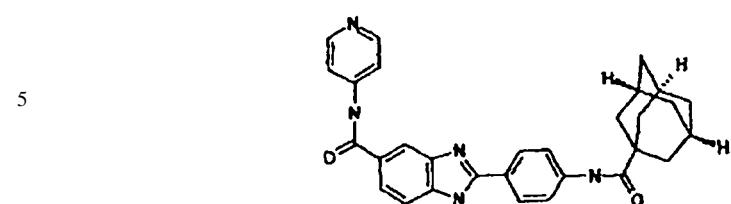
65



55

60

65

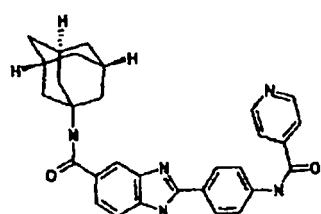


55

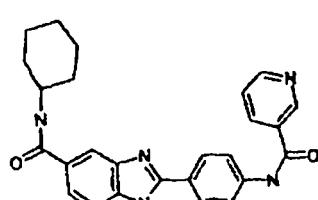
60

65

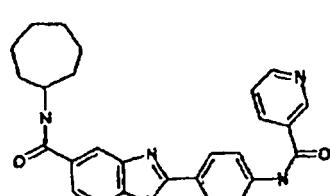
ES 2 291 455 T3



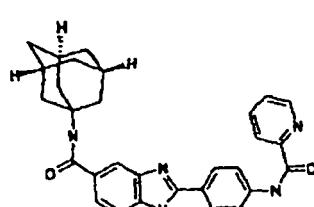
1.152



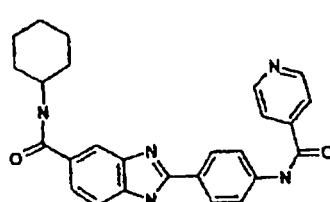
L.153



L154



I.155



I.156

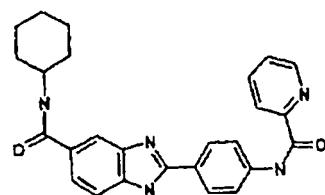
50

55

60

65

5

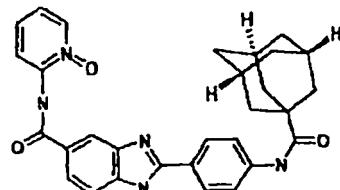


I.157

10

15

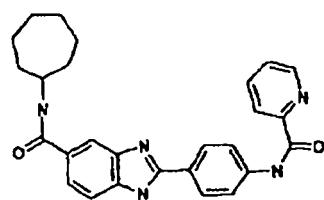
20



I.158

25

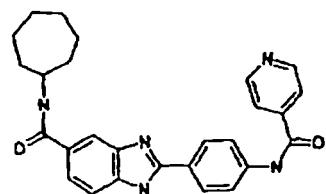
30



I.159

35

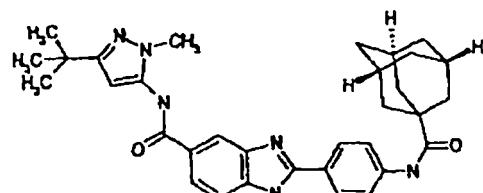
40



I.160

45

50

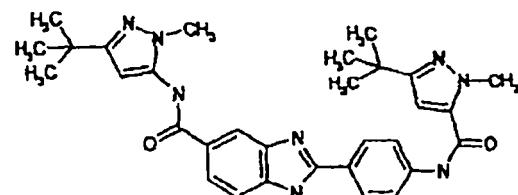


I.161

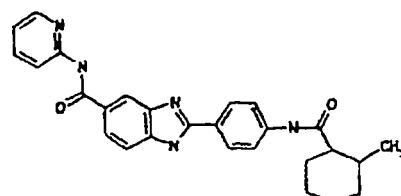
55

60

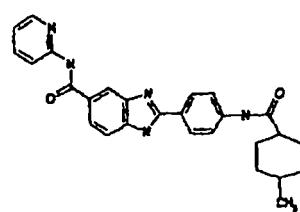
65



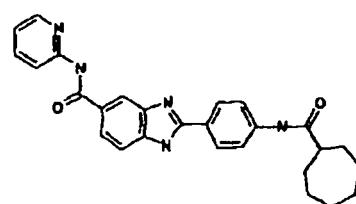
10



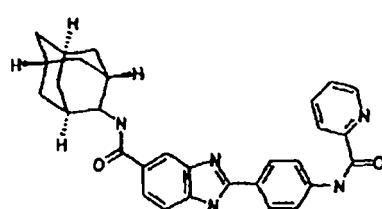
20



30



40



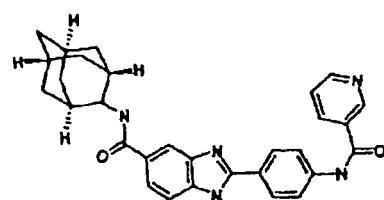
50

55

60

65

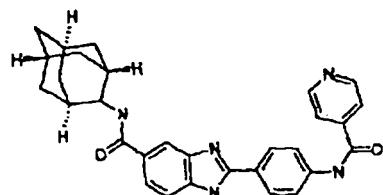
5



I.167

10

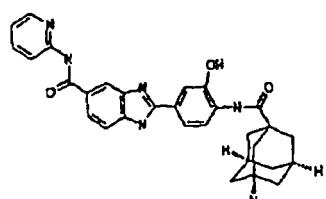
15



I.168

20

25

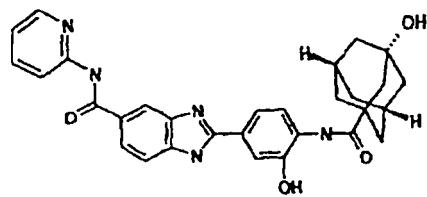


I.169

30

35

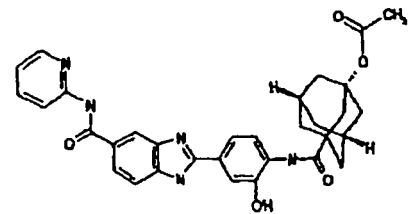
40



I.170

45

50

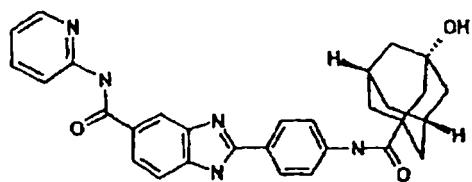


I.171

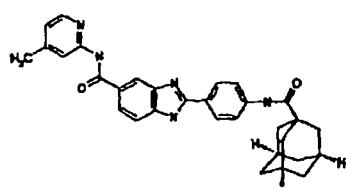
55

60

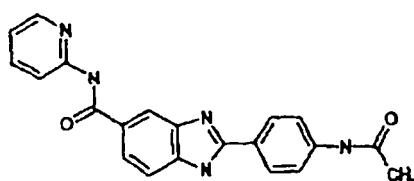
65

5
10

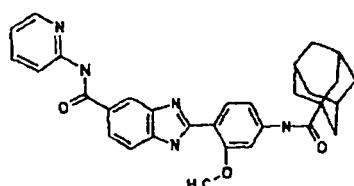
I.172

15
20

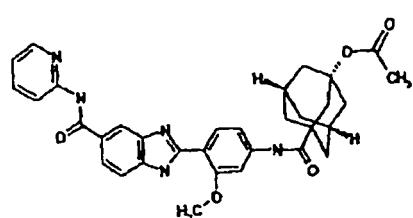
I.173

25
30

I.174

35
40

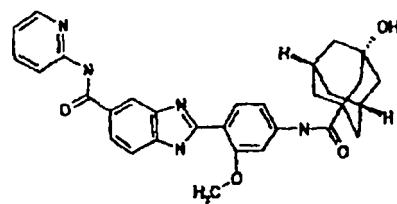
I.175

45
50
55

I.176

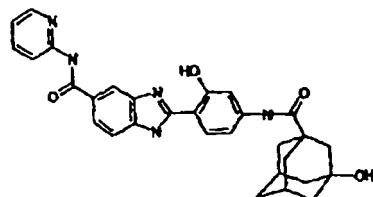
60
65

5

**I.177**

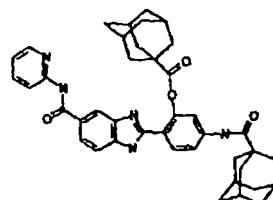
10

15

**I.178**

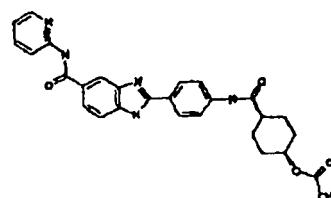
20

25

**I.179**

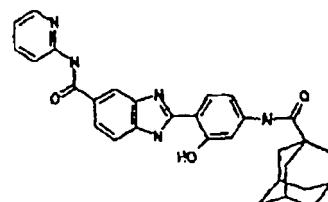
30

35

**I.180**

40

45

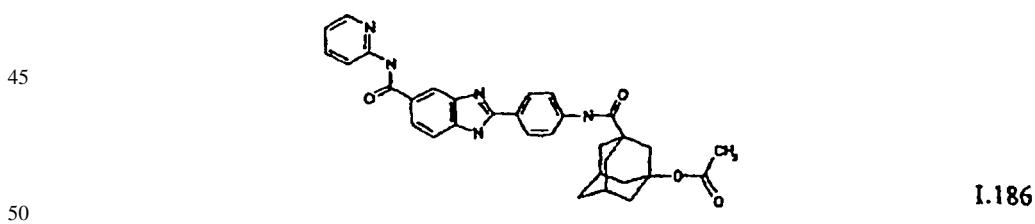
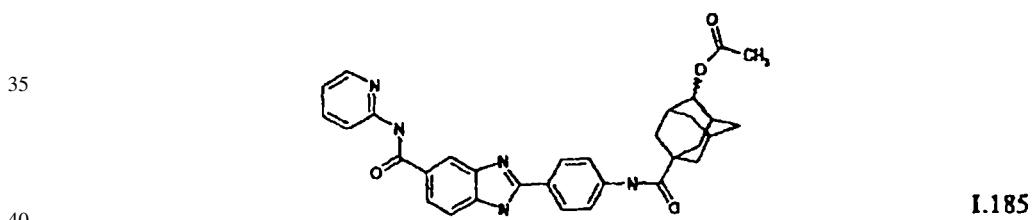
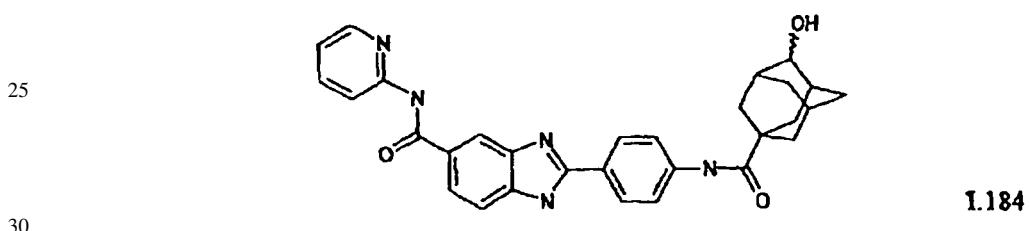
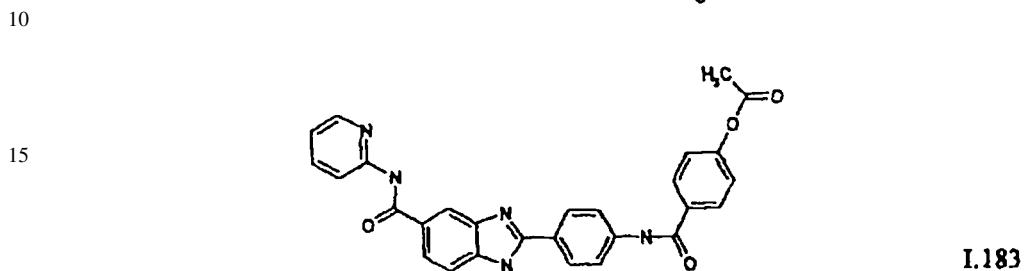
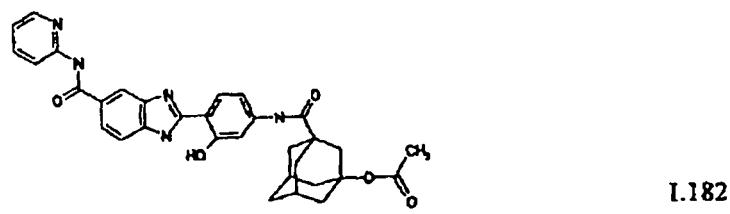
**I.181**

50

55

60

65

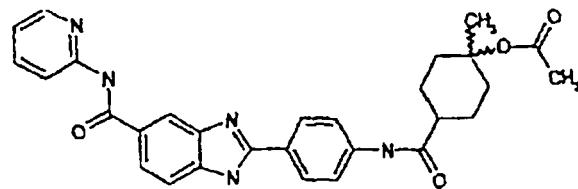


55

60

65

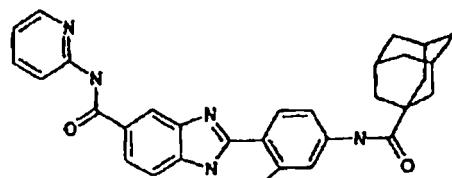
5



I.187

10

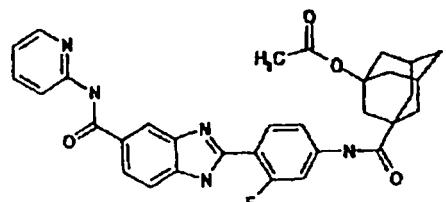
15



I.188

20

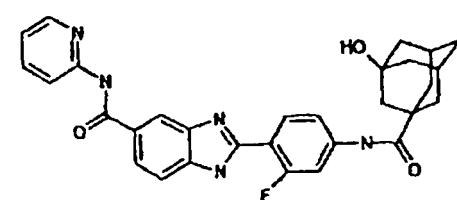
25



I.189

30

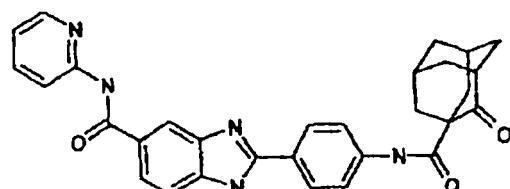
35



I.190

40

45



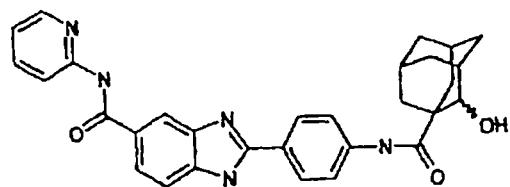
I.191

50

55

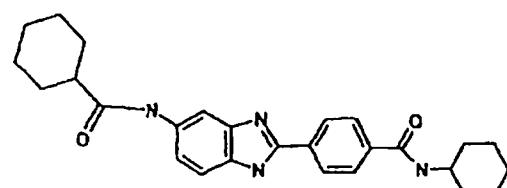
60

65

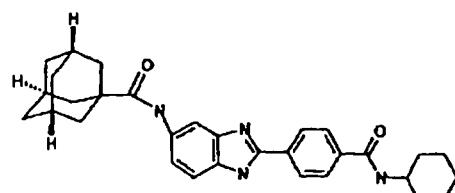


10

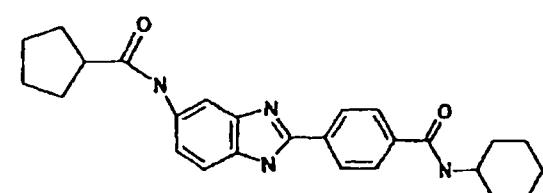
15



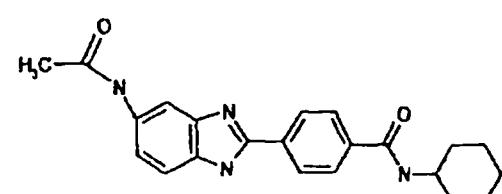
25



35



45

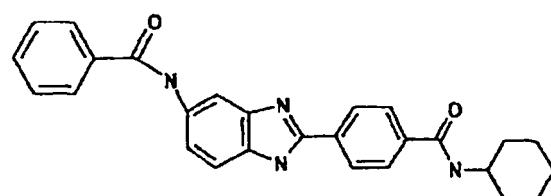


55

60

65

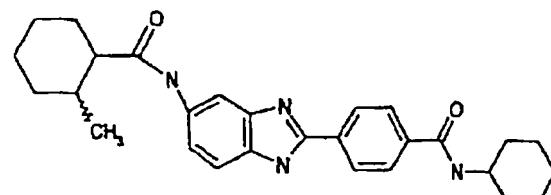
5



II.5

10

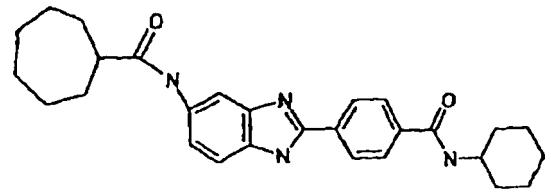
15



II.6

20

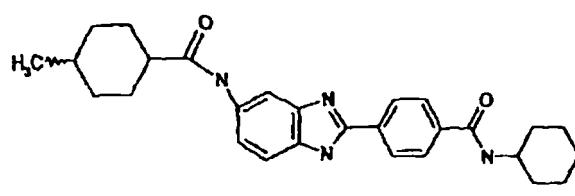
25



II.7

30

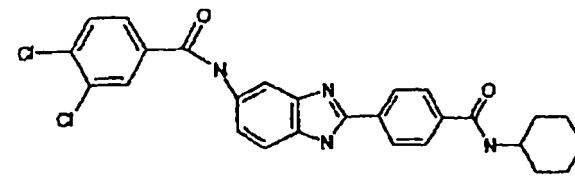
35



II.8

40

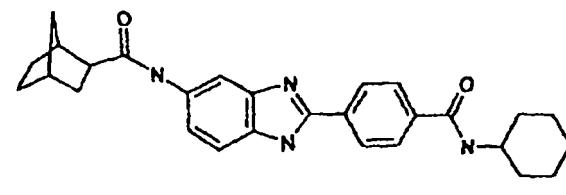
45



II.9

50

55

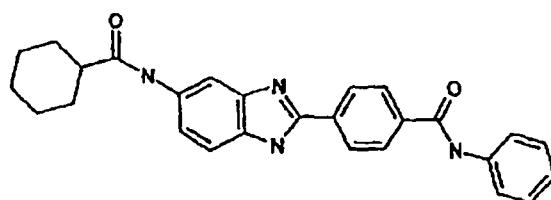


II.10

60

65

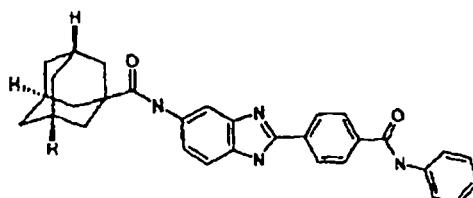
5



II.11

10

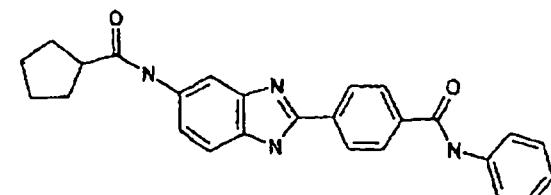
15



II.12

20

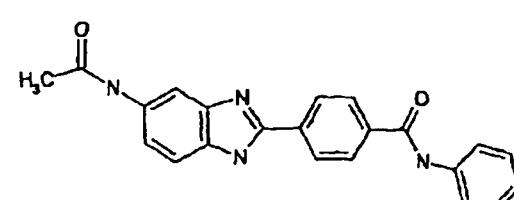
25



II.13

30

35

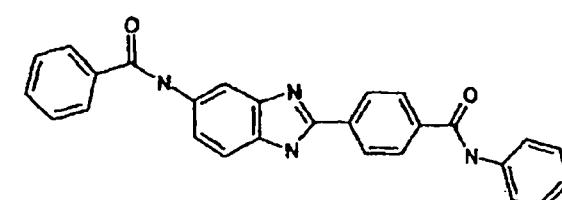


II.14

40

45

50

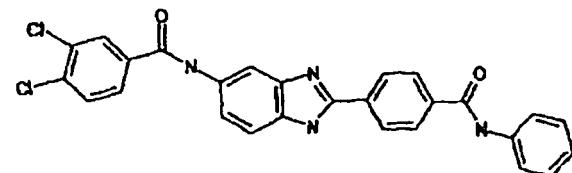


II.15

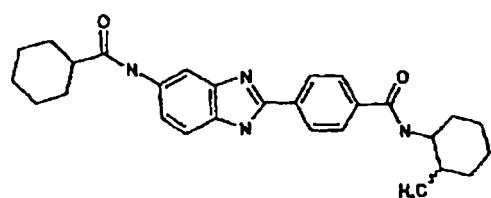
55

60

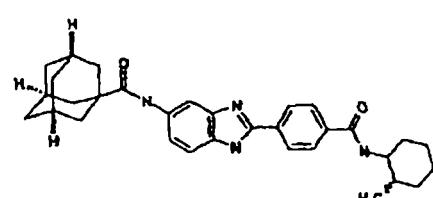
65



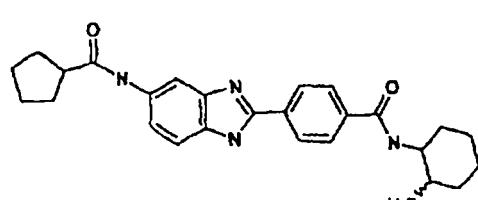
II.16



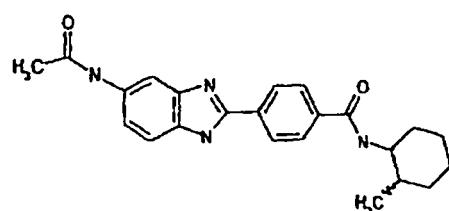
II.17



II.18

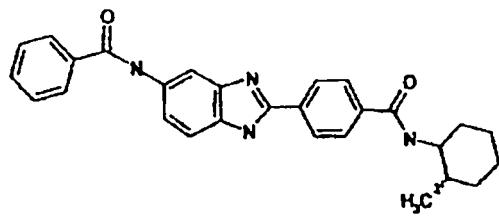


II.19



U.20

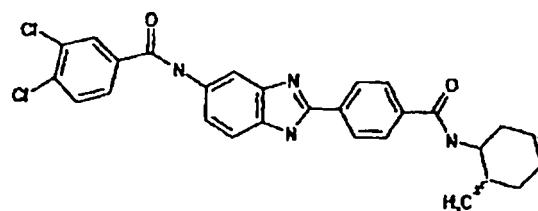
5



II.21

10

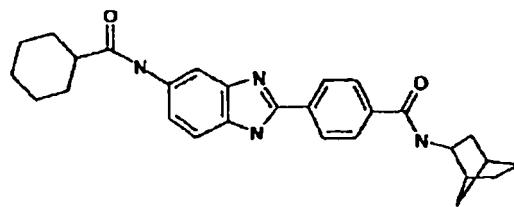
15



II.22

20

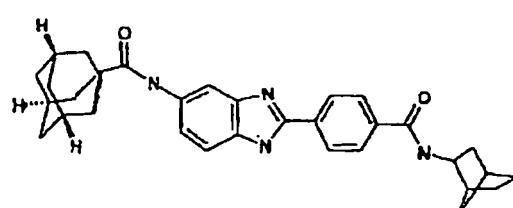
25



II.23

30

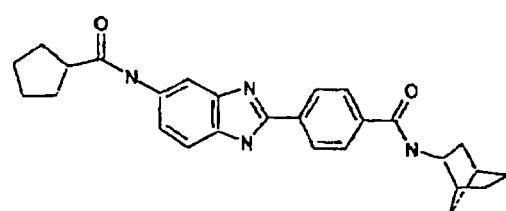
35



II.24

40

45



II.25

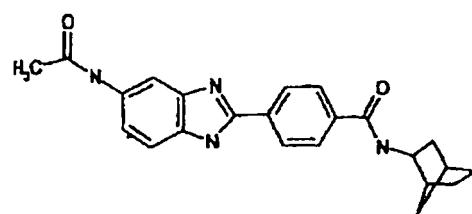
50

55

60

65

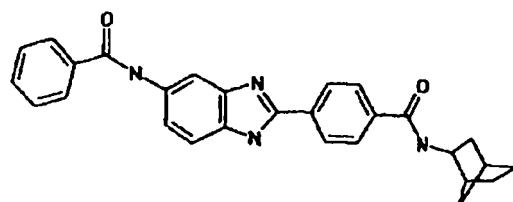
5



II.26

10

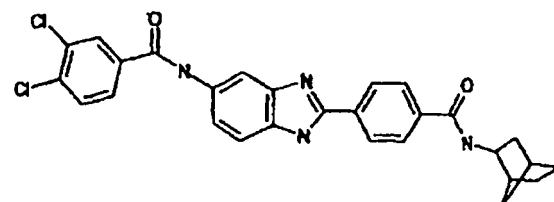
15



II.27

20

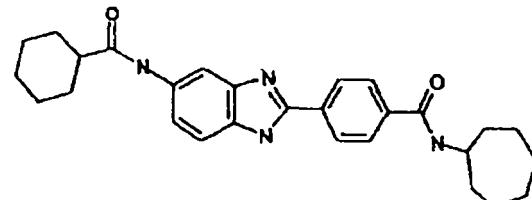
25



II.28

30

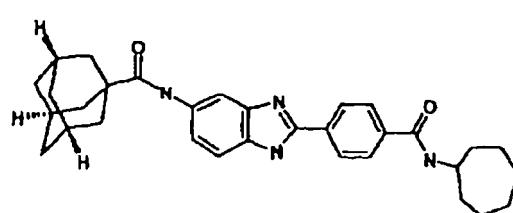
35



II.29

40

45



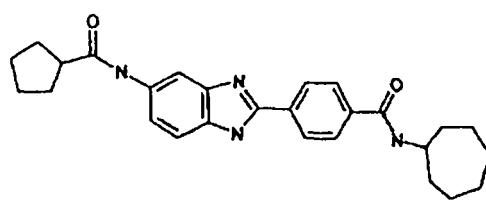
II.30

50

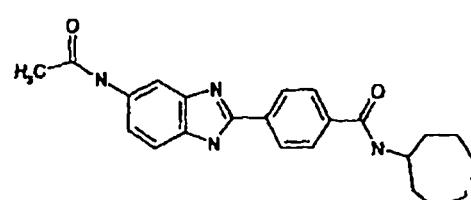
55

60

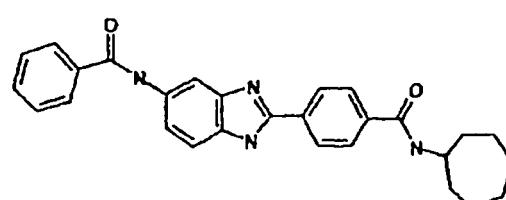
65



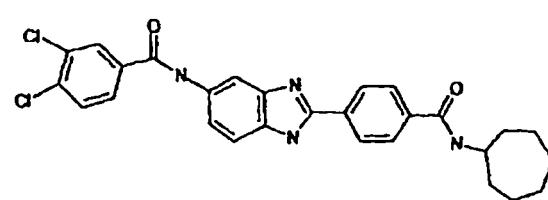
10



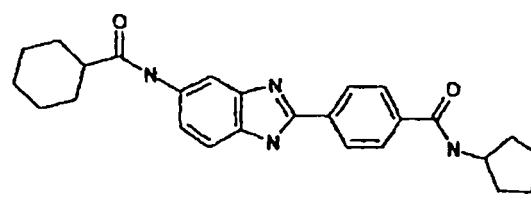
20



30



40

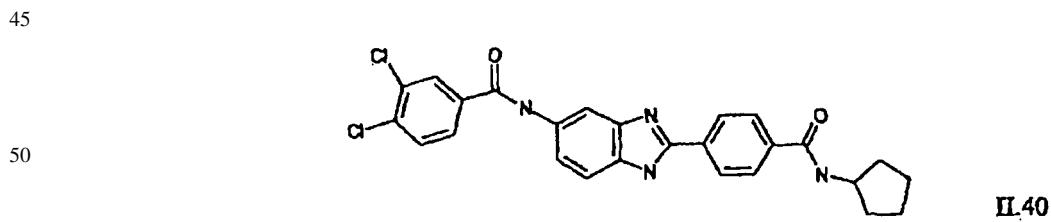
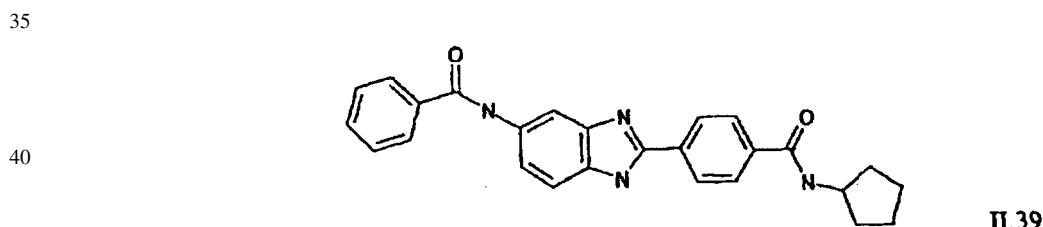
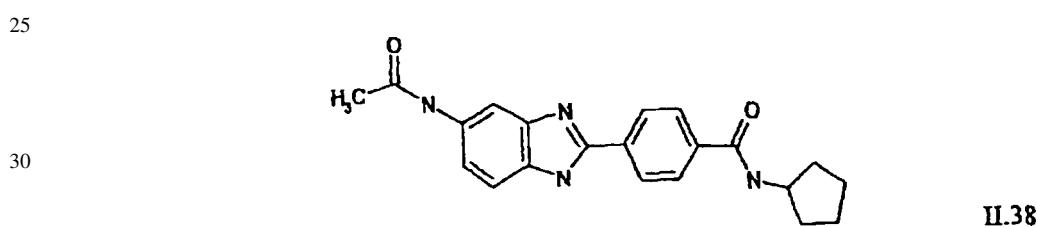
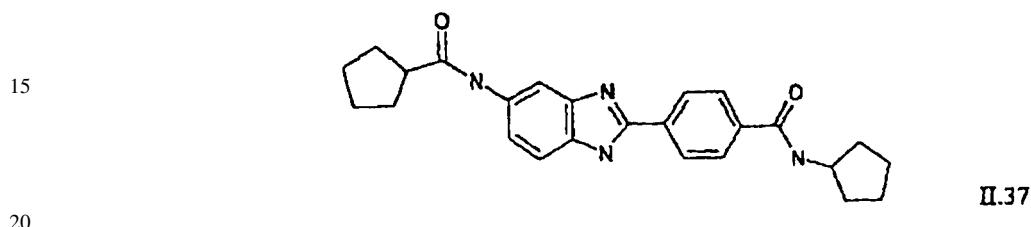
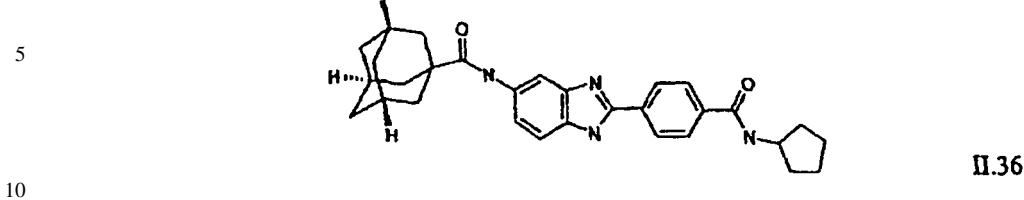


50

55

60

65

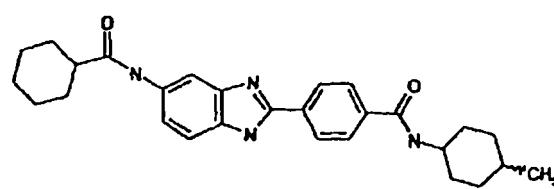


55

60

65

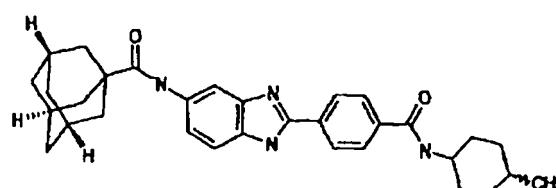
5



II.41

10

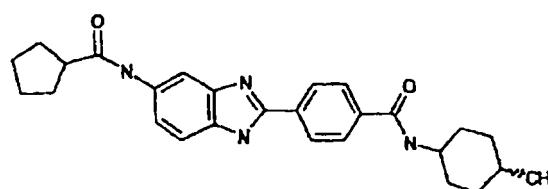
15



II.42

20

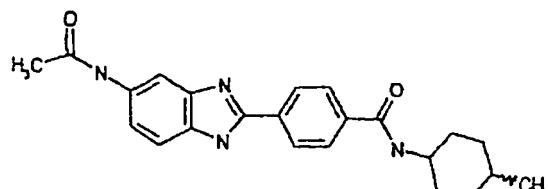
25



II.43

30

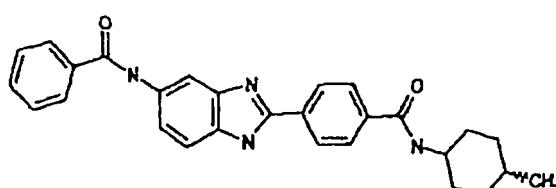
35



II.44

40

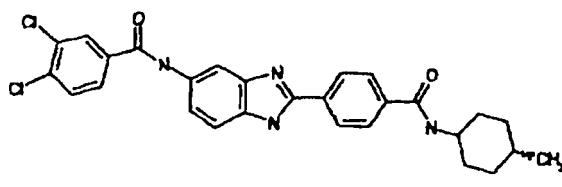
45



II.45

50

55

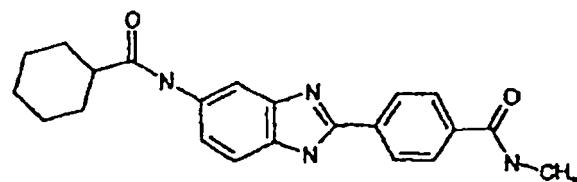


II.46

60

65

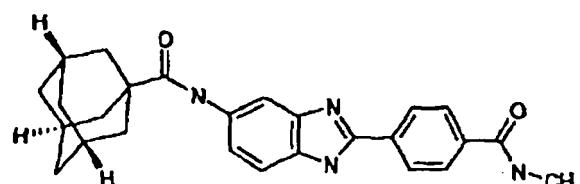
5



II.47

10

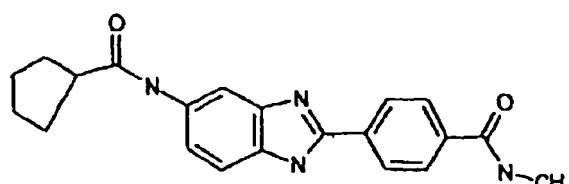
15



II.48

20

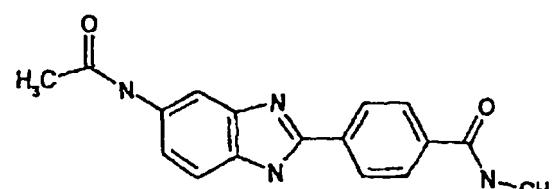
25



II.49

30

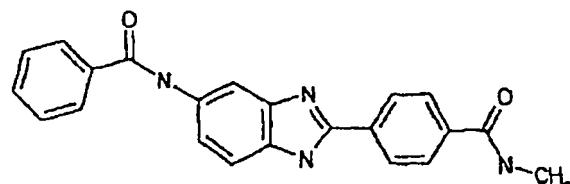
35



II.50

40

45



II.51

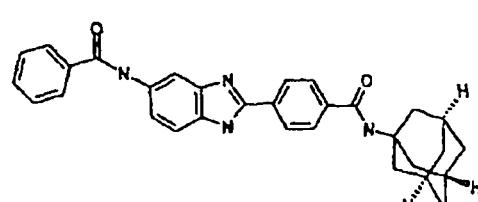
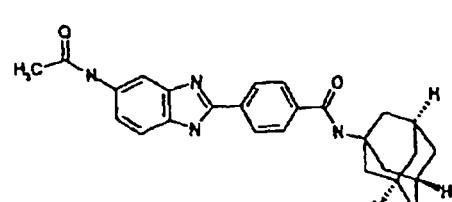
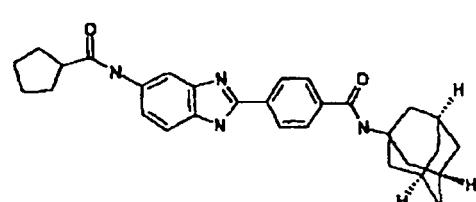
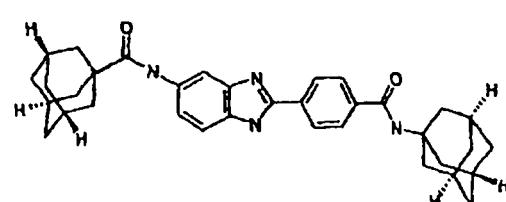
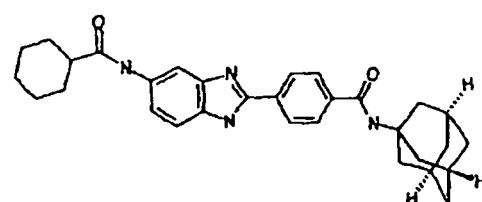
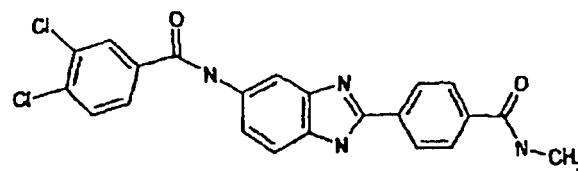
50

55

60

65

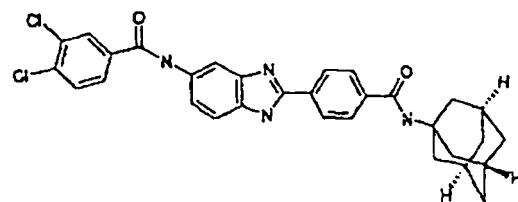
ES 2 291 455 T3



60

65

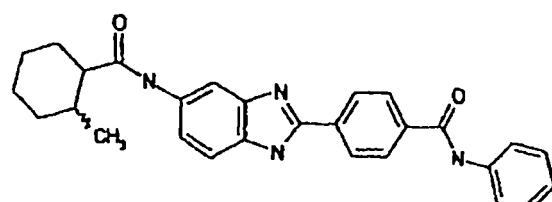
5



II.58

10

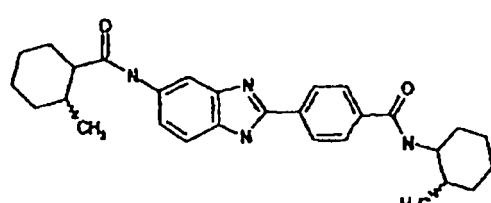
15



II.59

20

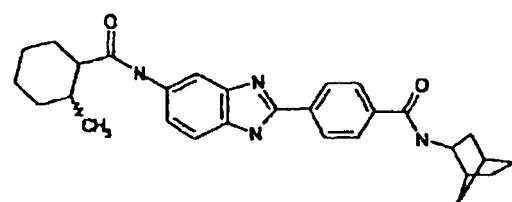
25



II.60

30

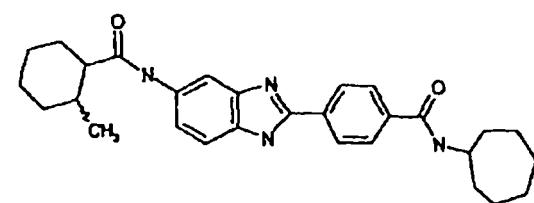
35



II.61

40

45



II.62

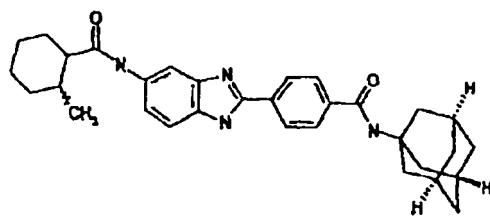
50

55

60

65

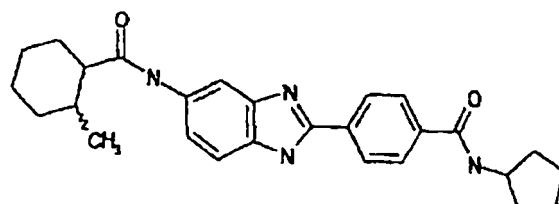
5



II.63

10

15

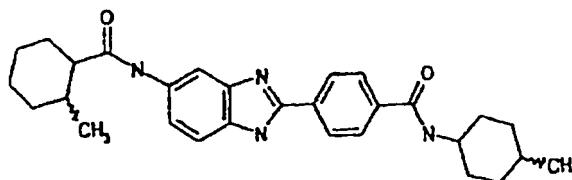


II.64

20

25

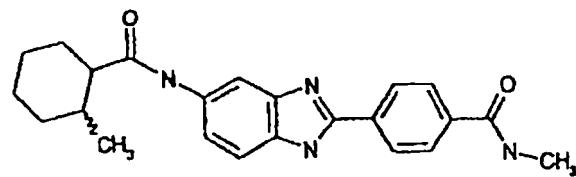
30



II.65

35

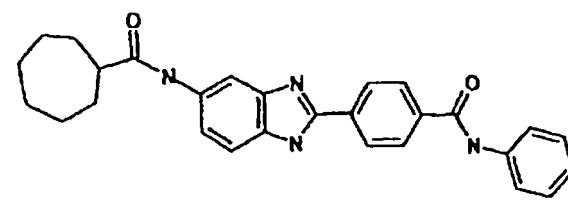
40



II.66

45

50



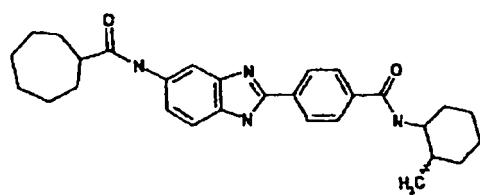
II.67

55

60

65

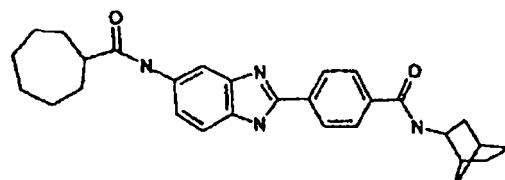
5



II.68

10

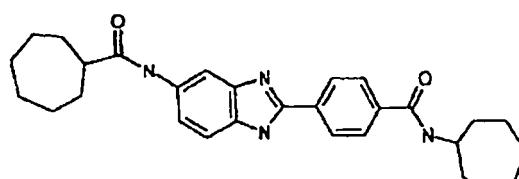
15



II.69

20

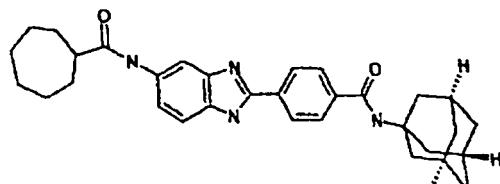
25



II.70

30

35

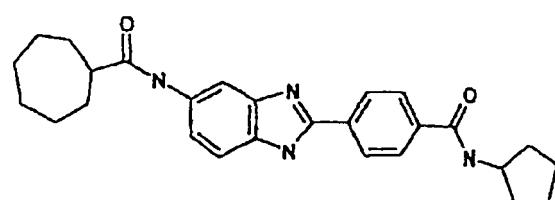


II.71

40

45

50

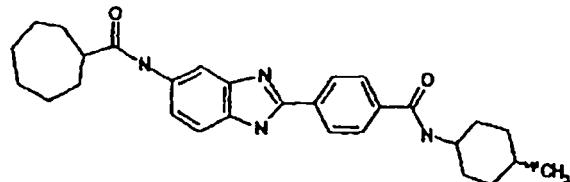


II.72

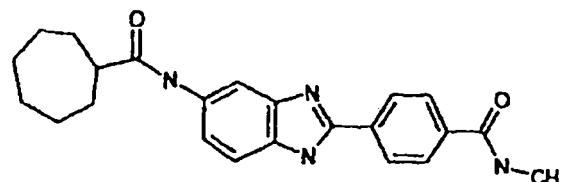
55

60

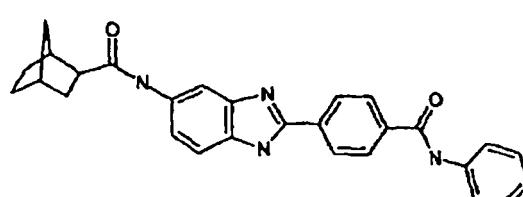
65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

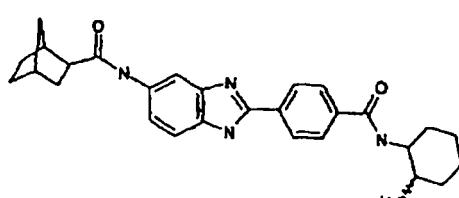
II.73



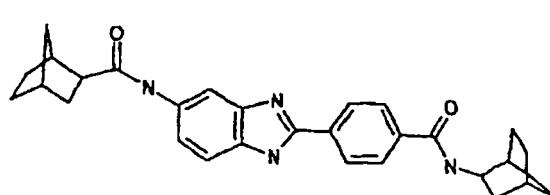
II.74



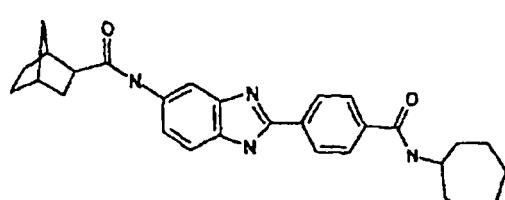
II.75



II.76

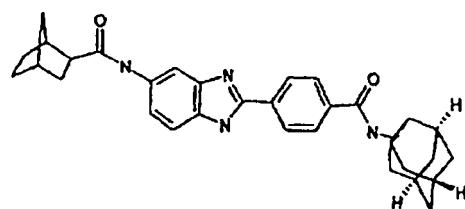


II.77



II.78

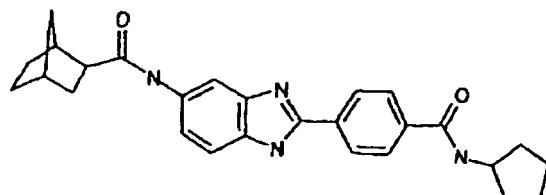
5



II.79

10

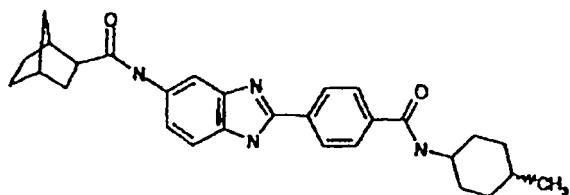
15



II.80

20

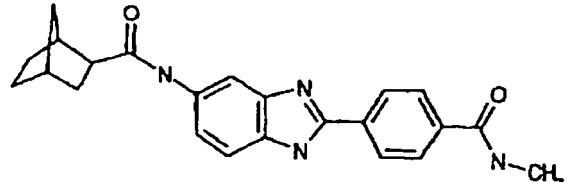
25



II.81

30

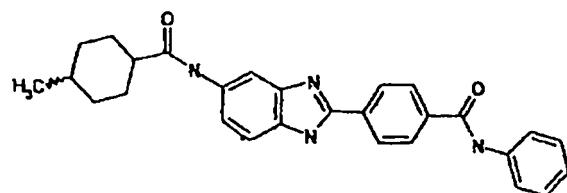
35



II.82

40

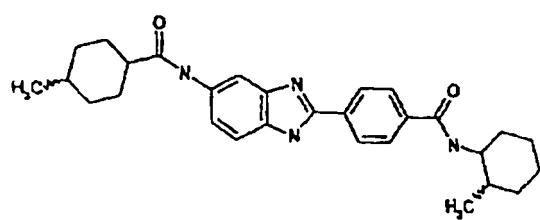
45



II.83

50

55

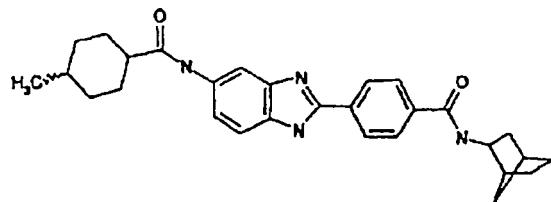


II.84

60

65

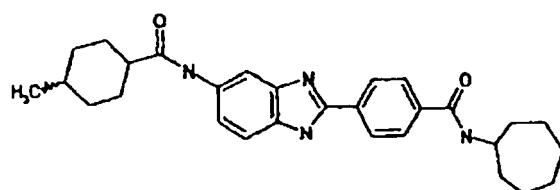
5



II.85

10

15

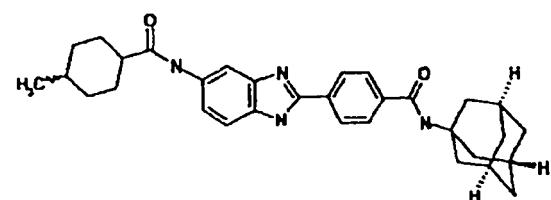


II.86

20

25

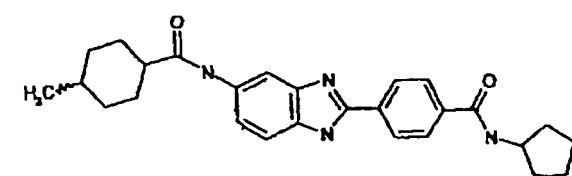
30



II.87

35

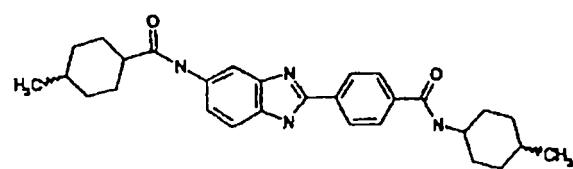
40



II.88

45

50



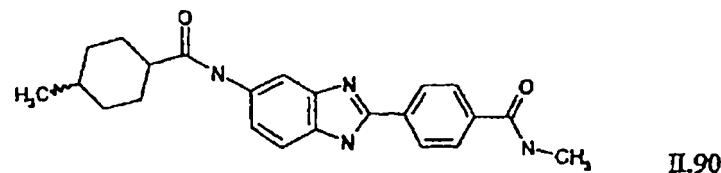
II.89

55

60

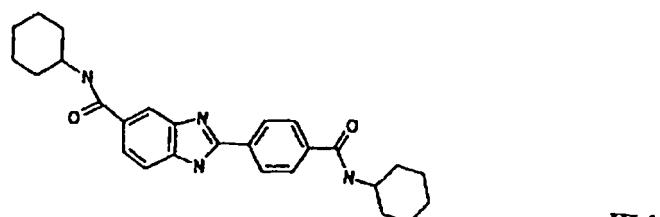
65

5



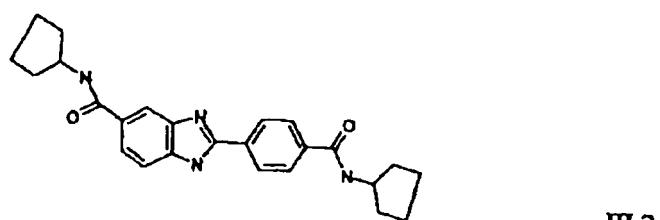
10

15



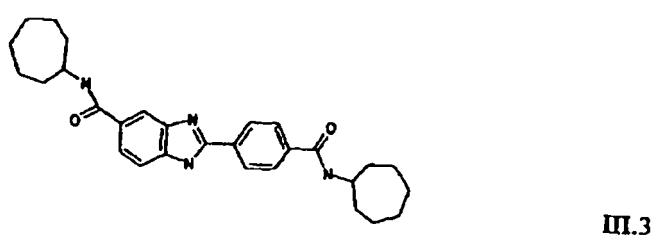
20

25



30

35

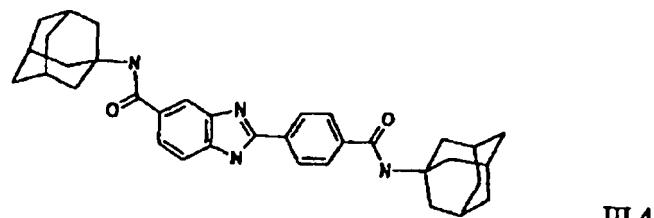


40

45

50

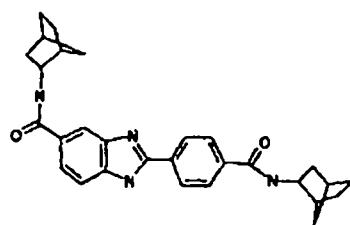
55



60

65

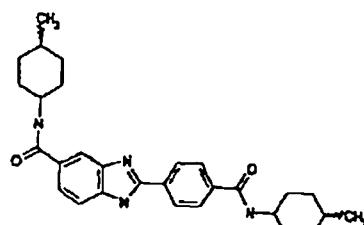
5



III.5

10

15



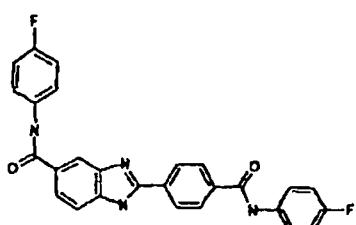
III.6

20

25

30

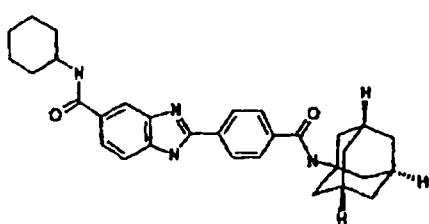
35



III.7

40

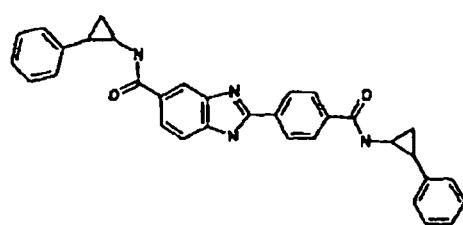
45



III.8

50

55

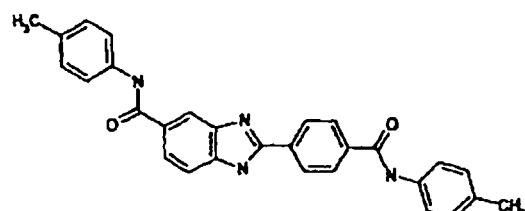


III.9

60

65

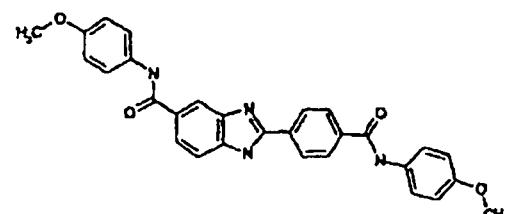
5



III.10

10

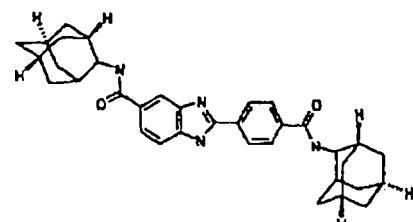
15



III.11

20

25

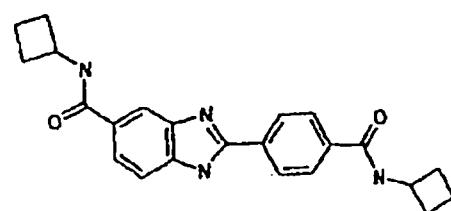


III.12

30

35

40

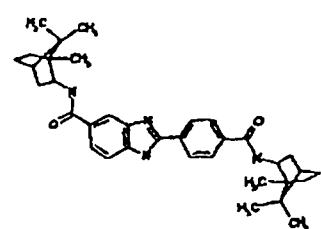


III.13

45

50

55

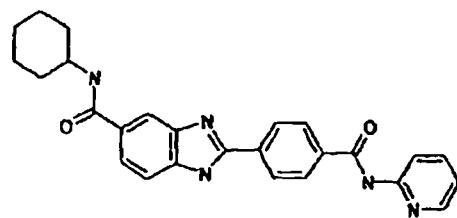


III.14

60

65

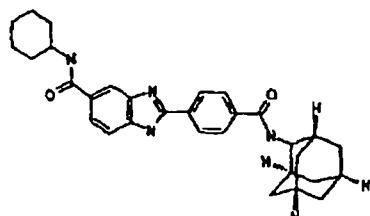
5



III.15

10

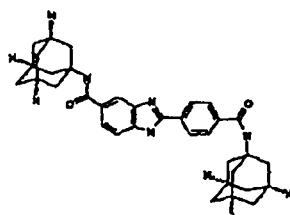
15



III.16

20

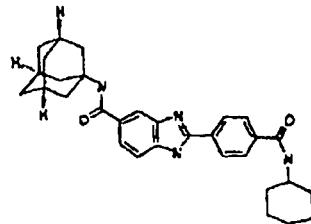
25



III.17

30

35

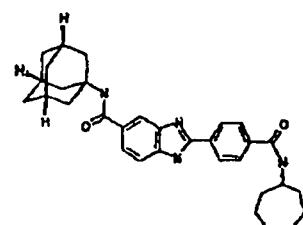


III.18

40

45

50



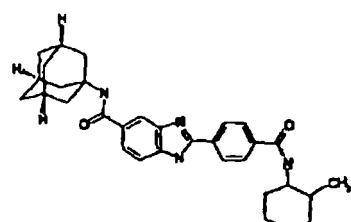
III.19

55

60

65

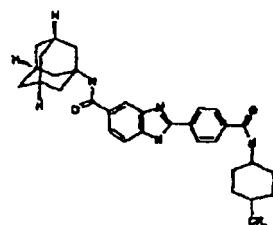
5



III.20

10

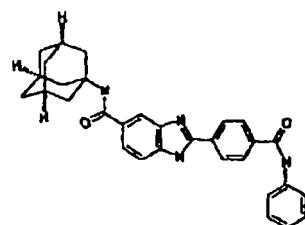
15



III.21

20

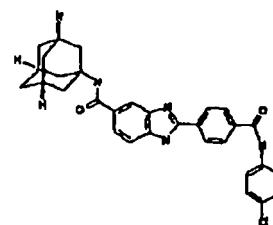
25



III.22

30

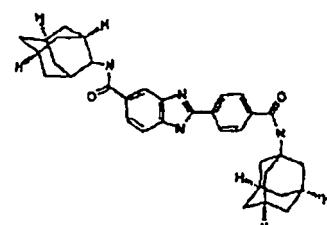
35



III.23

40

45



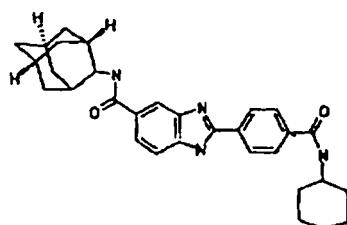
III.24

50

60

65

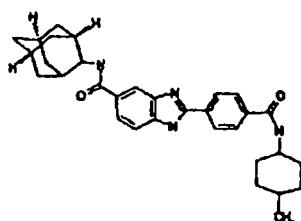
5



III.25

10

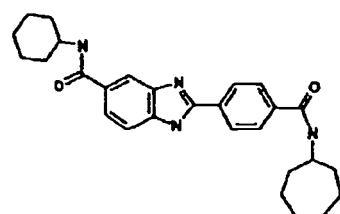
15



III.26

20

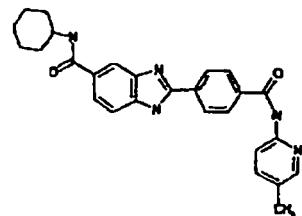
25



III.27

30

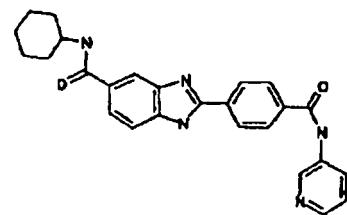
35



III.28

40

45



III.29

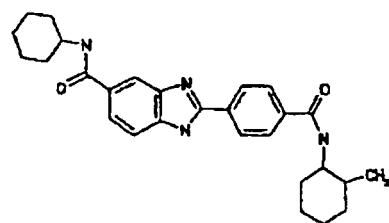
50

55

60

65

5



III.30

10

15

20

25

30

35

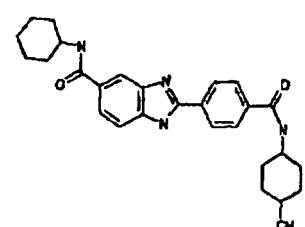
40

45

50

55

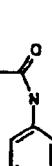
60



III.31



III.32

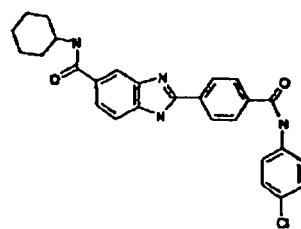


III.33

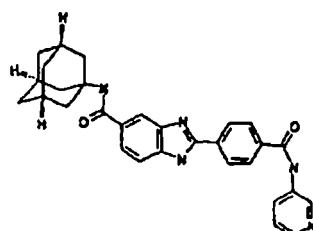


III.34

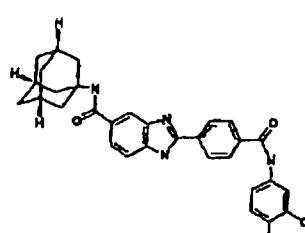
65



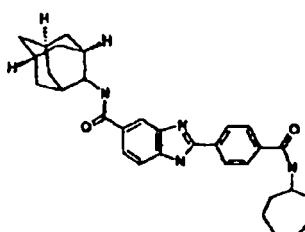
III.35



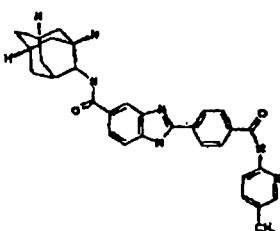
III.36



III.37



III.38

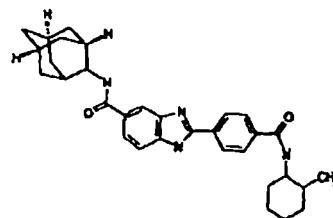


III.39

60

65

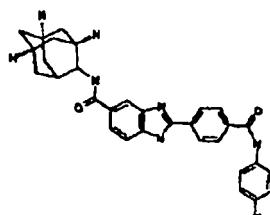
5



III.40

10

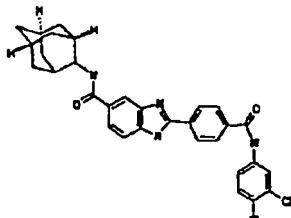
15



III.41

20

25

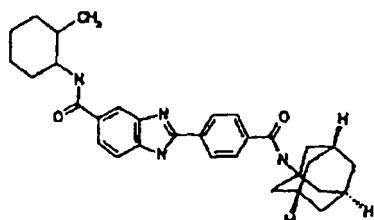


III.42

30

35

40

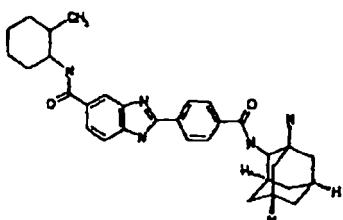


III.43

45

50

55

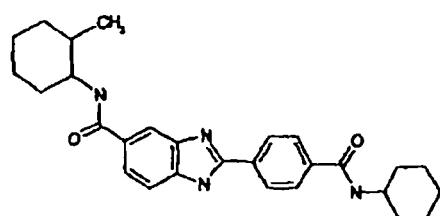


III.44

60

65

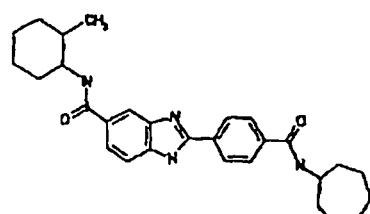
5



III.45

10

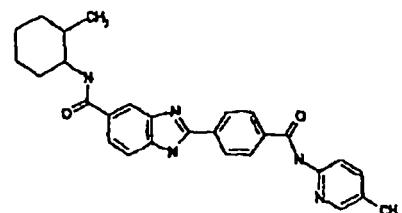
15



III.46

20

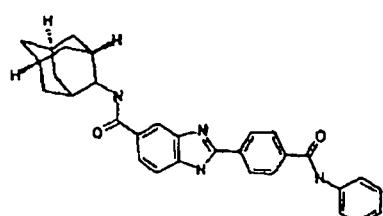
25



III.47

30

35



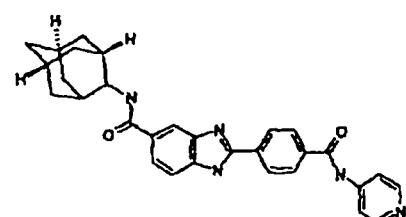
III.48

40

45

50

55

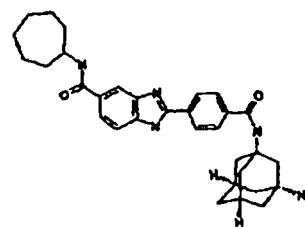


III.49

60

65

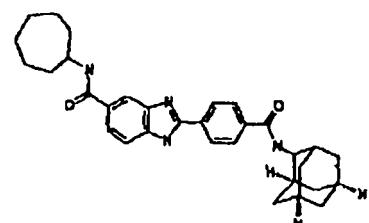
5



III.50

10

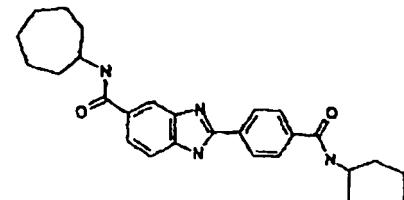
15



III.51

20

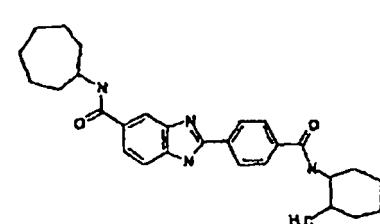
25



III.52

30

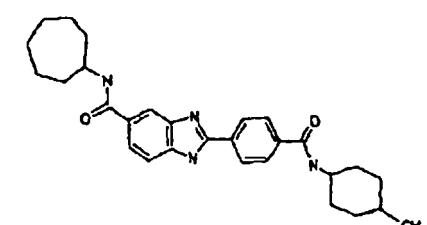
35



III.53

40

45



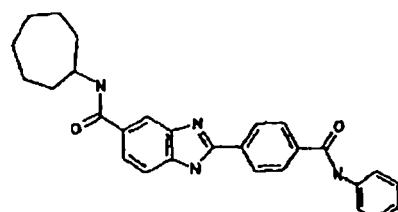
III.54

50

60

65

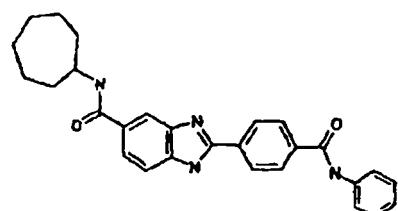
5



III.55

10

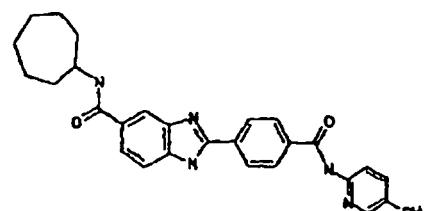
15



III.56

20

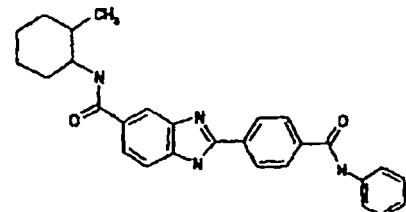
25



III.57

30

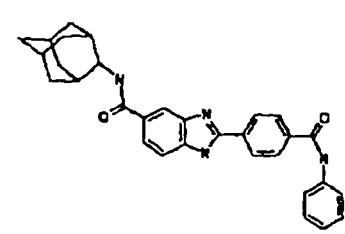
35



III.58

40

45



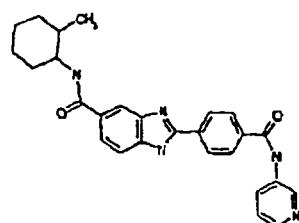
III.59

50

60

65

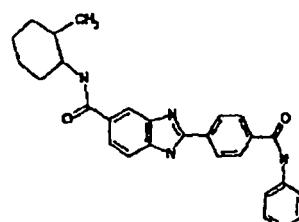
5



III.60

10

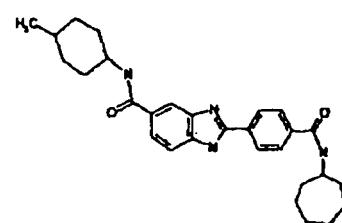
15



III.61

20

25

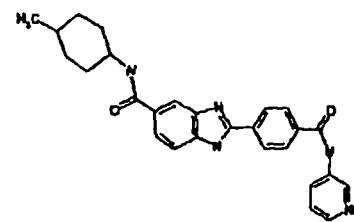


III.62

30

40

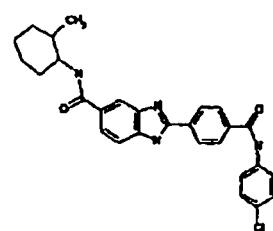
45



III.63

50

55

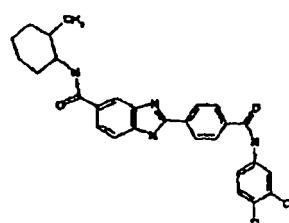


III.64

60

65

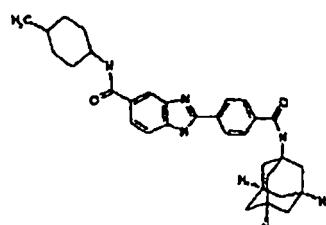
5



III.65

10

15

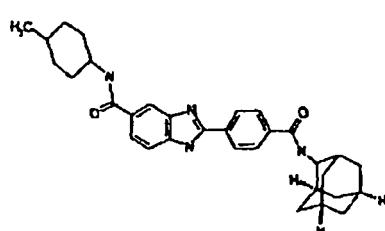


III.66

20

25

30

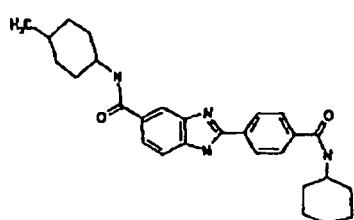


III.67

35

40

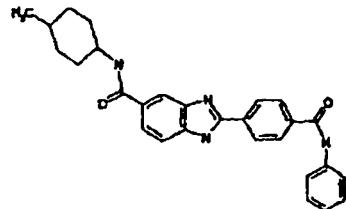
45



III.68

50

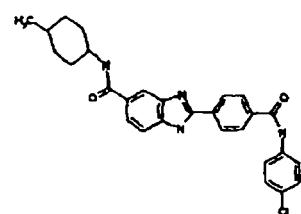
55



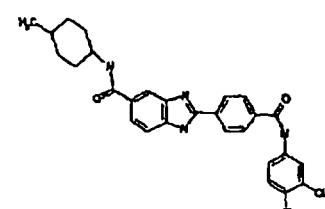
III.69

60

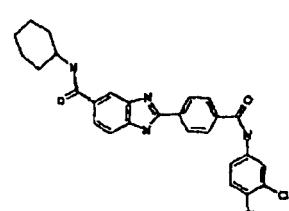
65



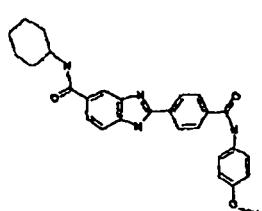
III.70



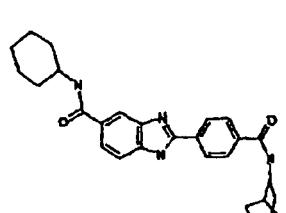
III, 71



III.72



III.73

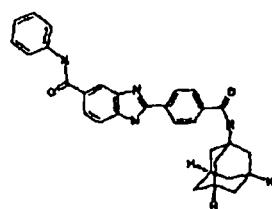


III.74

60

65

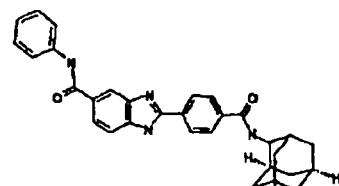
5



III.75

10

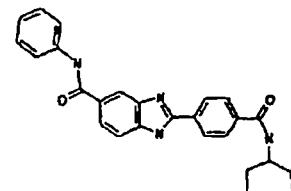
15



III.76

20

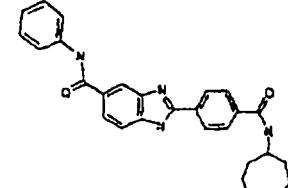
25



III.77

30

35

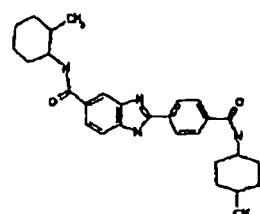


III.78

40

45

50



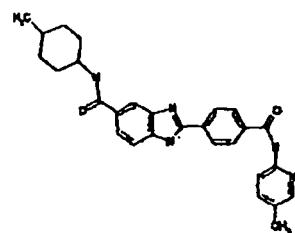
III.79

55

60

65

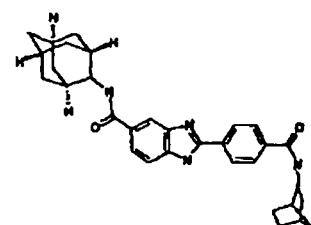
5



III.80

10

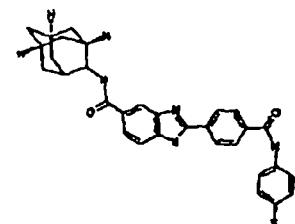
15



III.81

20

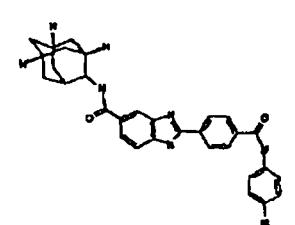
25



III.82

30

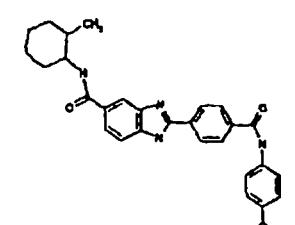
35



III.83

40

45



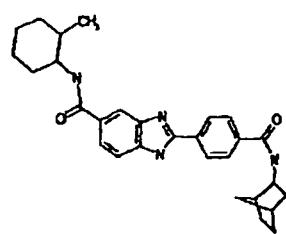
III.84

50

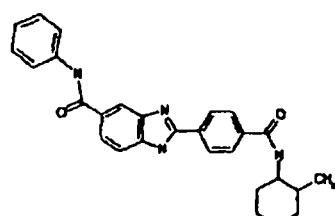
55

60

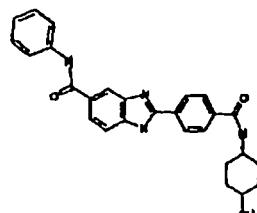
65



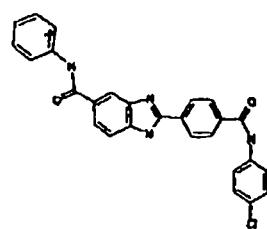
III.85



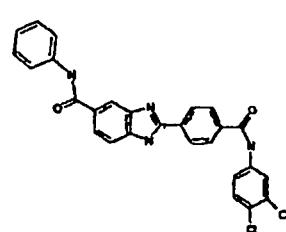
III.86



III.87



III.88



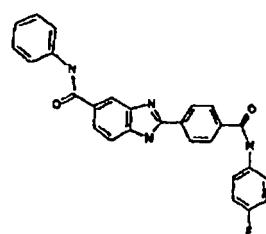
III.89

55

60

65

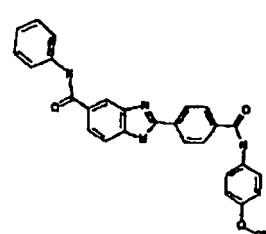
5



III.90

10

15



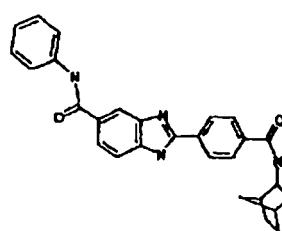
III.91

20

25

30

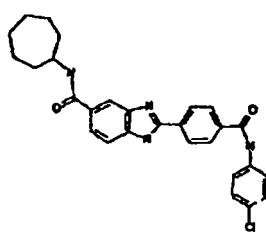
35



III.92

40

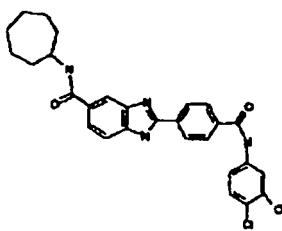
45



III.93

50

55

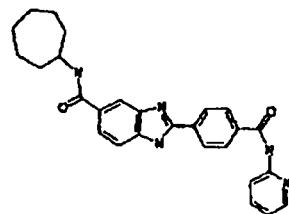


III.94

60

65

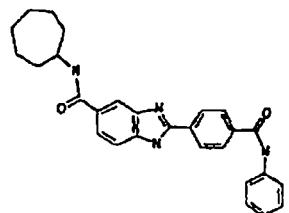
5



III.95

10

15



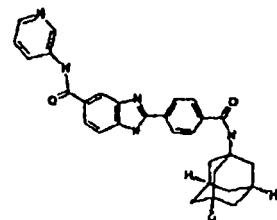
III.96

20

25

30

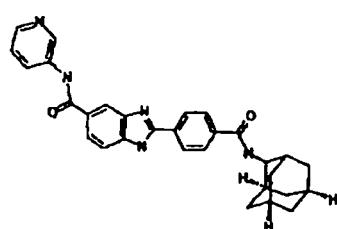
35



III.97

40

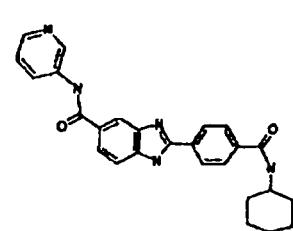
45



III.98

50

55

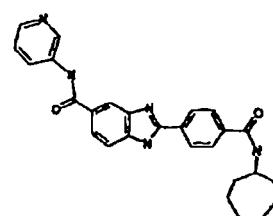


III.99

60

65

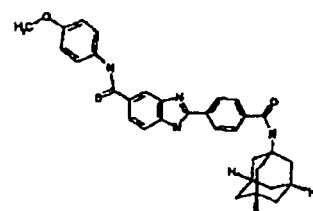
5



III.100

10

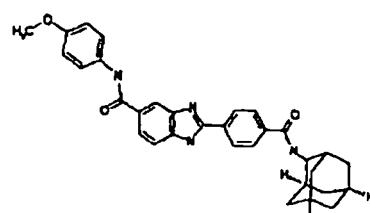
15



III.101

20

25

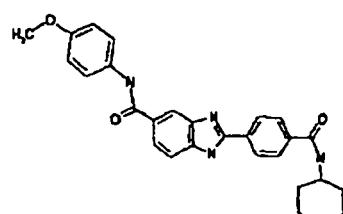


III.102

30

35

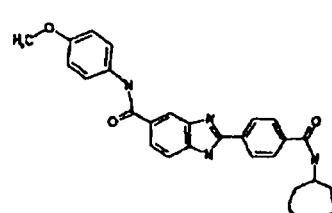
40



III.103

45

50

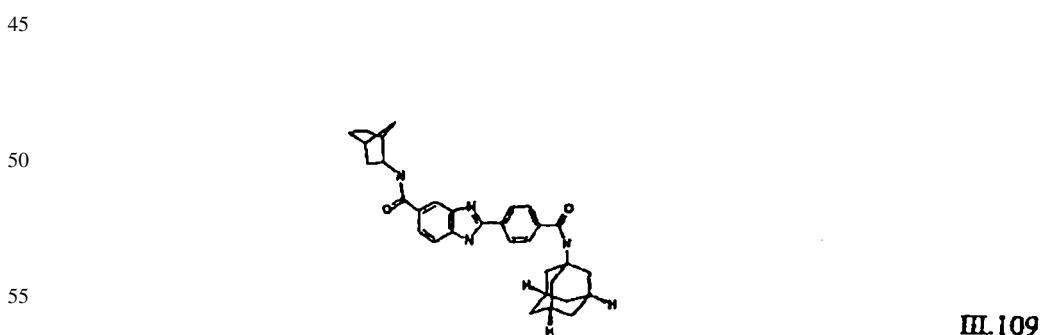
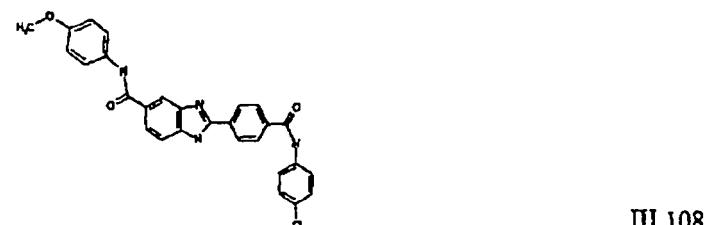
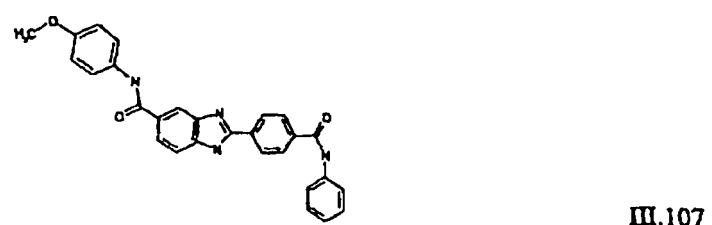
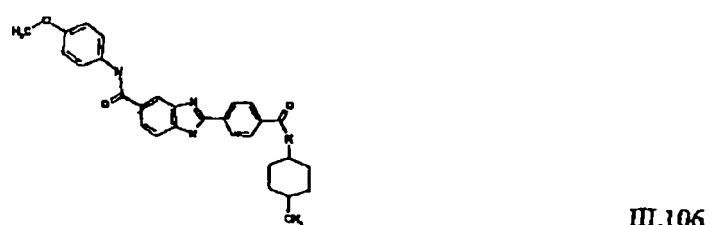
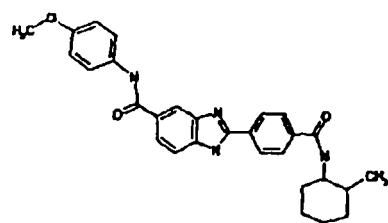


III.104

55

60

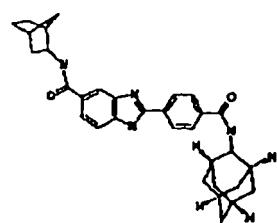
65



60

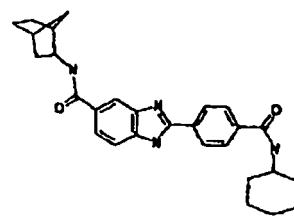
65

5

**III.110**

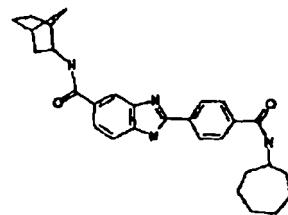
10

15

**III.111**

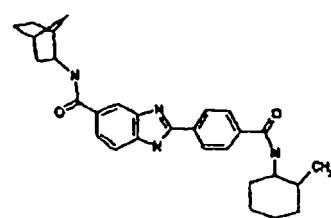
20

25

**III.112**

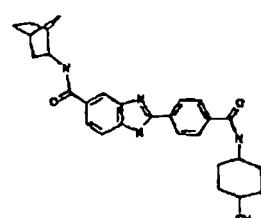
30

35

**III.113**

40

45

**III.114**

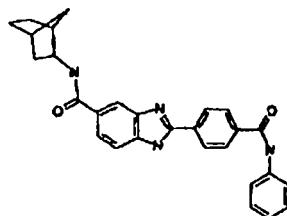
50

55

60

65

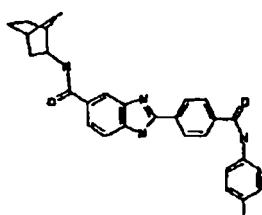
5



III.115

10

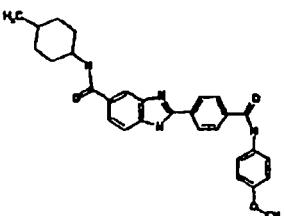
15



III.116

20

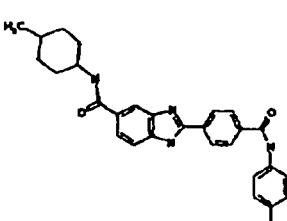
25



III.117

30

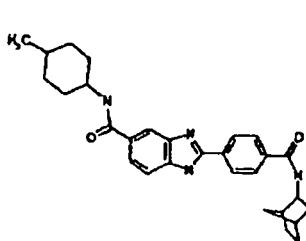
35



III.118

40

45



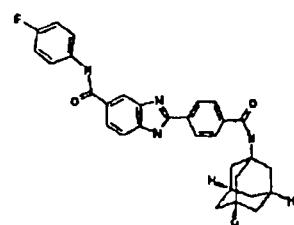
III.119

50

60

65

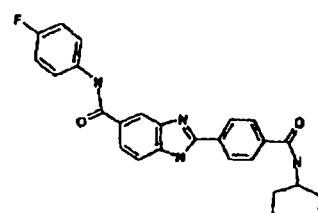
5



III.120

10

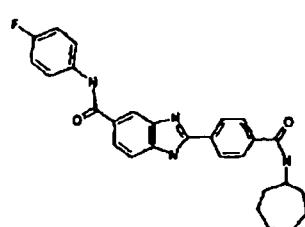
15



III.121

20

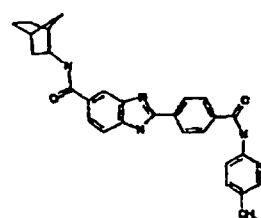
30



III.122

35

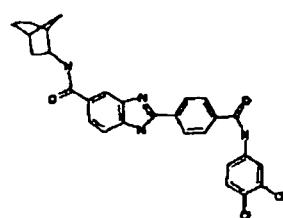
40



III.123

45

50

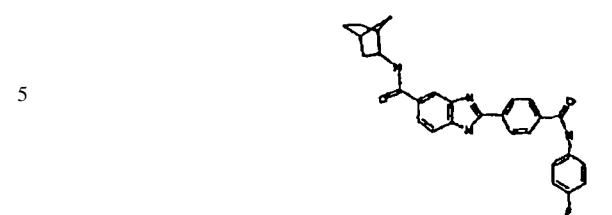


III.124

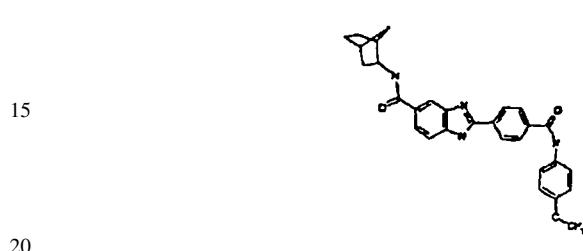
55

60

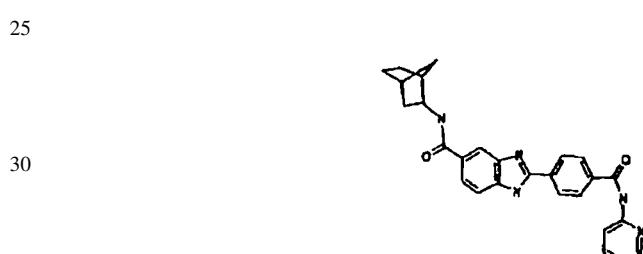
65



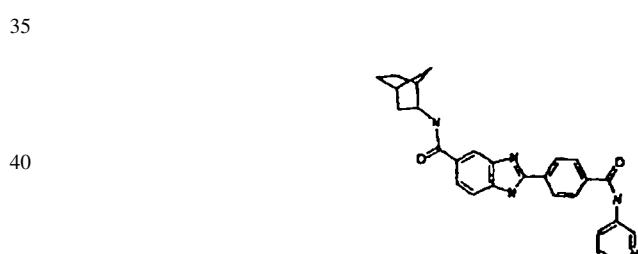
III.125



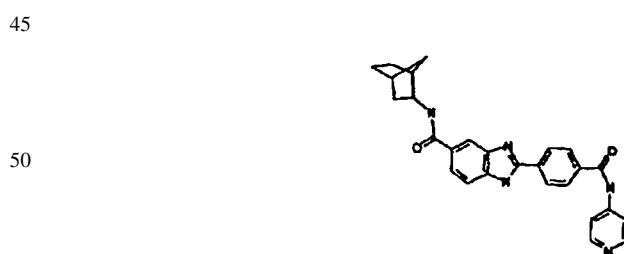
III.126



III.127



III.128



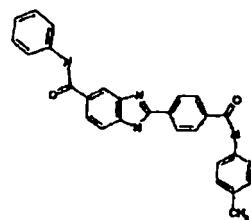
III.129

55

60

65

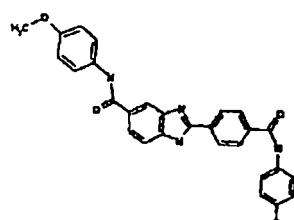
5



10

III.130

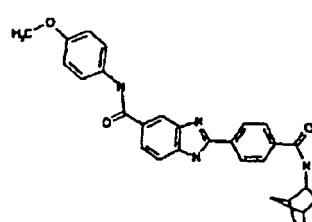
15



20

III.131

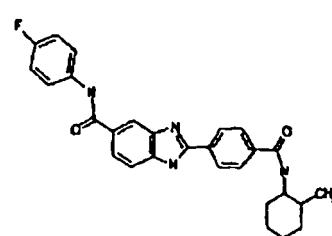
25



30

III.132

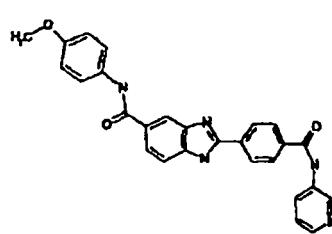
35



40

III.133

45



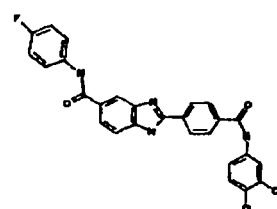
55

III.134

60

65

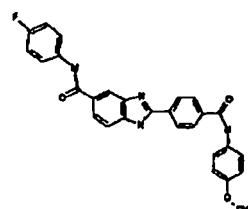
5



III.135

10

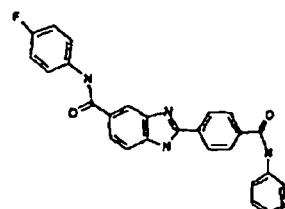
15



III.136

20

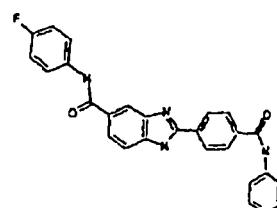
25



III.137

30

35

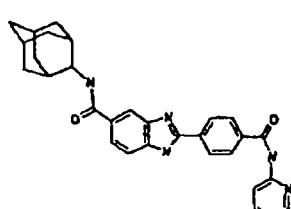


III.138

40

45

50



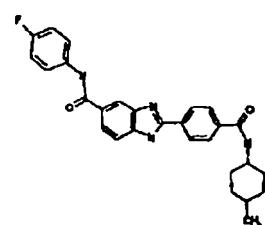
III.139

55

60

65

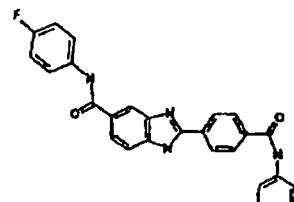
5



III.140

10

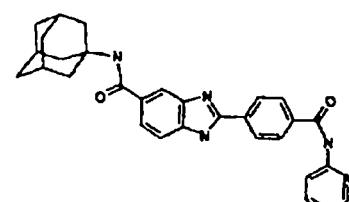
15



III.141

20

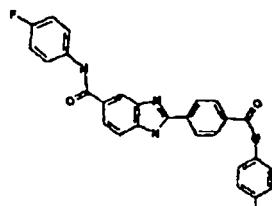
25



III.142

30

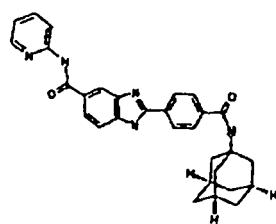
35



III.143

40

45



III.144

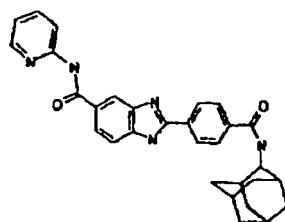
50

55

60

65

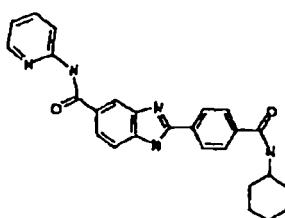
5



III.145

10

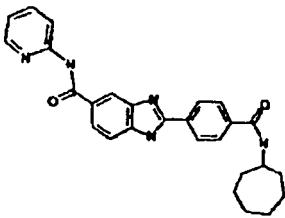
15



III.146

20

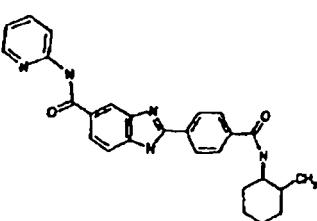
25



III.147

30

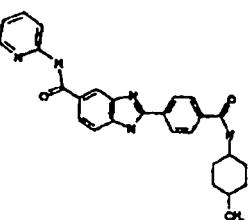
35



III.148

40

45



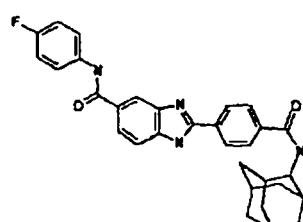
III.149

50

60

65

5

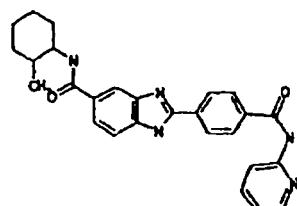


III.150

10

15

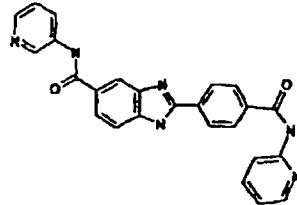
20



25

III.151

30

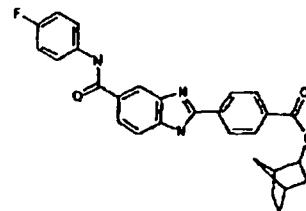


35

III.152

40

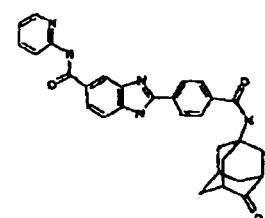
45



III.153

50

55



III.154

60

Los compuestos de la invención son útiles para tratar una reacción alérgica asociada a niveles aumentados de IgE en un mamífero, y especialmente para tratar asma en un mamífero.

65

Para cada estructura química dada a conocer en la presente memoria, se han omitido los átomos de hidrógeno en los heteroátomos con fines de claridad. Cuando se indican valencias abiertas en los heteroátomos, se supone que estas valencias están llenadas por átomos de hidrógeno.

Se da a conocer también un método para tratar una afección patológica asociada a IgE en exceso y/o proliferación celular anormal (concretamente, cáncer) en un mamífero. En un aspecto, el método comprende la etapa de administrar al mamífero una cantidad supresora de IgE o cantidad antiproliferativa celular de una formulación farmacéutica que comprende al menos un compuesto de bencimidazol de la invención.

5 Según una variación del método de tratamiento, el compuesto supresor de IgE de molécula pequeña puede administrarse junto con al menos un agente adicional que es activo reduciendo un síntoma asociado a una reacción alérgica. En una realización, el inhibidor de molécula pequeña puede mezclarse con al menos un ingrediente activo adicional formando una composición farmacéutica. Como alternativa, el inhibidor de molécula pequeña puede coadministrarse, 10 al mismo tiempo o según regímenes de tratamiento diferentes, con el al menos un agente activo adicional.

El al menos un agente activo adicional puede ser de corta acción (agonista β 2-adrenérgico seleccionado del grupo constituido por terbutalina y albuterol); de larga acción (agonista β 2-adrenérgico seleccionado del grupo constituido por salmeterol y formoterol); un antihistamínico seleccionado del grupo constituido por loratadina, azelastina y ketotifeno; un inhibidor de fosfodiesterasa; un agente anticolinérgico; un corticosteroide, un inhibidor de la liberación de mediador inflamatorio o un antagonista de receptor de leucotrieno.

15 En otra realización, el compuesto de bencimidazol puede administrarse junto con al menos un agente activo adicional. Estos agentes activos incluyen agentes antifúngicos, antivíricos, antibióticos, antiinflamatorios y anticancerosos. 20 Los agentes anticancerosos incluyen, pero sin limitación, agentes alquilantes (lomustina, carmustina, estreptozocina, mecloretamina, melfalán, mostaza nitrogenada de uracilo, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, cisplatino, carboplatino, mitomicina, tiotepa, dacarbazina, procarbazina, hexametilmelamina, trietilenmelamina, busulfano, pirobromán y mitotano); antimetabolitos (metotrexato, trimetrexato, pentostatina, citarabina, ara-CMP, fosfato de fludarabina, hidroxiurea, fluorouracilo, floxuridina, clorodesoxiadenosina, gemcitabina, tioguanina y 6-mercaptopurina); 25 cortadores de ADN (bleomicina); venenos de topoisomerasa I (topotecán, irinotecán y camptotecina); venenos de topoisomerasa II (daunorubicina, doxorubicina, idarubicina, mitoxantrona, tenipósido y etopósido); aglutinantes de ADN (dactinomicina y mitramicina) y venenos de huso (vinblastina, vincristina, navelbina, paclitaxel y docetaxel).

30 En otra realización, los compuestos de bencimidazol de la invención actual se administran junto con una o más de otras terapias. Estas terapias incluyen, pero sin limitación, radiación, inmunoterapia, terapia génica y cirugía. Estas terapias de combinación pueden administrarse simultánea o secuencialmente. Por ejemplo, la radiación puede administrarse junto con la administración de compuestos de bencimidazol, o puede administrarse en cualquier momento antes o después de la administración de compuestos de bencimidazol.

35 Preferiblemente, se administra una dosis de 0,01 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal al día del compuesto inhibidor de IgE de molécula pequeña en dosis divididas en el día.

40 Se da a conocer también un método para tratar una afección patológica asociada a IgE en exceso o proliferación celular anormal en un mamífero, que comprende la etapa de administrar al mamífero una cantidad terapéutica de una formulación farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula I o una sal del mismo.

45 Los métodos proporcionados en la presente memoria para tratar enfermedades y procesos mediados por una proliferación celular indeseada, incontrolada o anormal, tales como cáncer, implican administrar a un mamífero una composición de los compuestos de bencimidazol dados a conocer en la presente memoria para inhibir la proliferación celular. El método es particularmente útil para prevenir o tratar la formación y progresión de tumores. En una realización de la invención, los compuestos y métodos dados a conocer son especialmente útiles para tratar cánceres de mama de tipo positivo de receptor de estrógeno y de tipo negativo de receptor de estrógeno.

50 Pueden entenderse más completamente otras variaciones dentro del alcance de la presente invención con referencia a la siguiente descripción detallada.

Breve descripción de los dibujos

55 La Figura 1 muestra la supresión de las respuestas de proliferación de células de bazo por el compuesto I.82. Se establecieron los cultivos de células de bazo a partir de ratones BALB/c no infectados y se incubaron durante 4 días en presencia de estímulo y fármaco. Se sometieron los cultivos durante 4 horas a pulsos con 3 H-timidina y se recogieron.

Descripción detallada de la realización preferida

60 La presente invención está dirigida a inhibidores de molécula pequeña de IgE que son útiles en el tratamiento de alergia y/o asma o cualquier enfermedad en la que IgE sea patogénica. Los inhibidores pueden afectar a la síntesis, actividad, liberación, metabolismo, degradación, eliminación y/o farmacocinética de IgE. Los compuestos particulares dados a conocer en la presente memoria se identificaron por su capacidad de suprimir los niveles de IgE tanto en ensayos *ex vivo* como *in vivo*. Los compuestos dados a conocer en la invención actual son también útiles en el 65 tratamiento de enfermedades asociadas a proliferación celular anormal incluyendo, pero sin limitación, tumorigénesis y otras enfermedades proliferativas tales como cánceres, trastornos inflamatorios y enfermedades circulatorias. El desarrollo y optimización de los regímenes de tratamiento clínico pueden monitorizarse por los expertos en la técnica con referencia a los ensayos *ex vivo* e *in vivo* descritos a continuación.

ES 2 291 455 T3

Ensayo ex vivo

Este sistema empieza con un cebado de antígeno *in vivo* y mide las respuestas de anticuerpo secundario *in vitro*. Se documentó y optimizó el protocolo básico para un intervalo de parámetros incluyendo: dosis de antígeno para cebar e intervalo de tiempo después del cebado, número de células cultivadas *in vitro*, concentraciones de antígeno para desencadenar una respuesta de IgE secundaria (y otras Ig) *in vitro*, carga de suero fetal bovino (FBS) que permitirá la respuesta de IgG óptima *in vitro*, importancia de las células T CD4+ cebadas y células B específicas de hapteno, y especificidad del ensayo ELISA por IgG (Marcelletti y Katz, *Cellular Immunology* 135: 471-489 (1991)).

Se adaptó el protocolo real utilizado para este proyecto para un análisis de más alto rendimiento. Se inmunizaron ratones BALB/cByj ip con 10 µg de DNP-KLH adsorbido sobre 4 mg de alúmina y se sacrificaron después de 15 días. Se extrajeron los bazo y se homogeneizaron en un homogeneizador de tejidos, se lavaron dos veces y se mantuvieron en DMEM suplementado con 10% de FBS, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina y 0,0005% de 2-mercaptoetanol. Se establecieron los cultivos celulares de bazo (2-3 millones de células/ml, 0,2 ml/pocillo por cuadruplicado, placas de 96 pocillos) en presencia o ausencia de DNP-KLH (10 ng/ml). Se añadieron los compuestos de ensayo (2 µg/ml y 50 ng/ml) a los cultivos celulares de bazo que contenían antígeno y se incubaron a 37°C durante 8 días en atmósfera de 10% de CO₂.

Se recogieron los sobrenadantes de cultivo después de 8 días y se midieron las Ig mediante una modificación del ensayo ELISA selectivo de isotipo descrito por Marcelletti y Katz (*supra*). Se modificó el ensayo para facilitar que se prepararan placas ELISA de alto rendimiento recubriendo con DNP-KLH o DNP-OVA durante una noche. Después de bloquear con albúmina sérica bovina (BSA), se diluyó una alícuota de cada sobrenadante de cultivo (1:4 en disolución salina tamponada con fosfato (PBS) con BSA, azida de sodio y Tween 20), se añadió a las placas ELISA y se inoculó durante una noche en una caja humidificada a 4°C. Se cuantificaron los niveles de IgE después de incubaciones sucesivas con IgE de cabra biotinilada anti-ratón (b-GAME), AP-estreptavidina y sustrato.

Se midió de forma similar la IgG1 específica de antígeno, excepto porque se diluyeron los sobrenadantes de cultivo 200 veces y se sustituyó por IgG1 de cabra biotinilada anti-ratón (b-GAMG1) la b-GAME. Se midió la IgG2a en placas ELISA que se recubrieron con DNP-KLH después de una dilución de 120 veces de los sobrenadantes de cultivo e incubación con IgG2a de cabra biotinilada anti-ratón (b-GAMG2a). Se determinó la cuantificación de cada isotipo mediante comparación con una curva patrón. El nivel de detectabilidad de todos los anticuerpos fue de 200-400 pg/ml y había menos de 0,001% de reactividad cruzada con cualquier otro isotipo de Ig en la ELISA por IgE.

Ensayo in vivo

Se ensayaron adicionalmente en los compuestos que se encontró que eran activos en el ensayo *ex vivo* (anteriormente) su actividad en la supresión de respuestas de IgE *in vivo*. Los ratones que recibieron radiación en dosis baja antes de la inmunización con un portador exhibieron una respuesta de IgE potenciada ante la exposición a antígeno 7 días después. La administración de los compuestos de ensayo, inmediatamente antes y después de la sensibilización de antígeno, midió la capacidad de ese fármaco de suprimir la respuesta de IgE. Se compararon los niveles de IgE, IgG1 e IgG2a específicas de antígeno en suero.

Se irradiaron ratones BALB/cByj hembra con 2,5 gray durante 7 horas después de la iniciación del ciclo de luz diurna. Dos horas después, se inmunizaron los ratones ip con 2 µg de KLH en 4 mg de alúmina. Se iniciaron de dos a siete días consecutivos de inyecciones de fármaco 6 días después, una o dos veces al día. Típicamente, se administraron la inyección ip y las sondas orales en forma de suspensiones (150 µl/inyección) en disolución salina con 10% de etanol y 0,25% de metilcelulosa. Cada grupo de tratamiento estaba compuesto por 5-6 ratones. El segundo día de administración de fármaco, se administraron 2 µg de DNP-KLH ip en 4 mg de alúmina, inmediatamente a continuación de la inyección matutina de fármaco. Se extrajo sangre a los ratones 7-21 días después de la exposición a DNP-KLH.

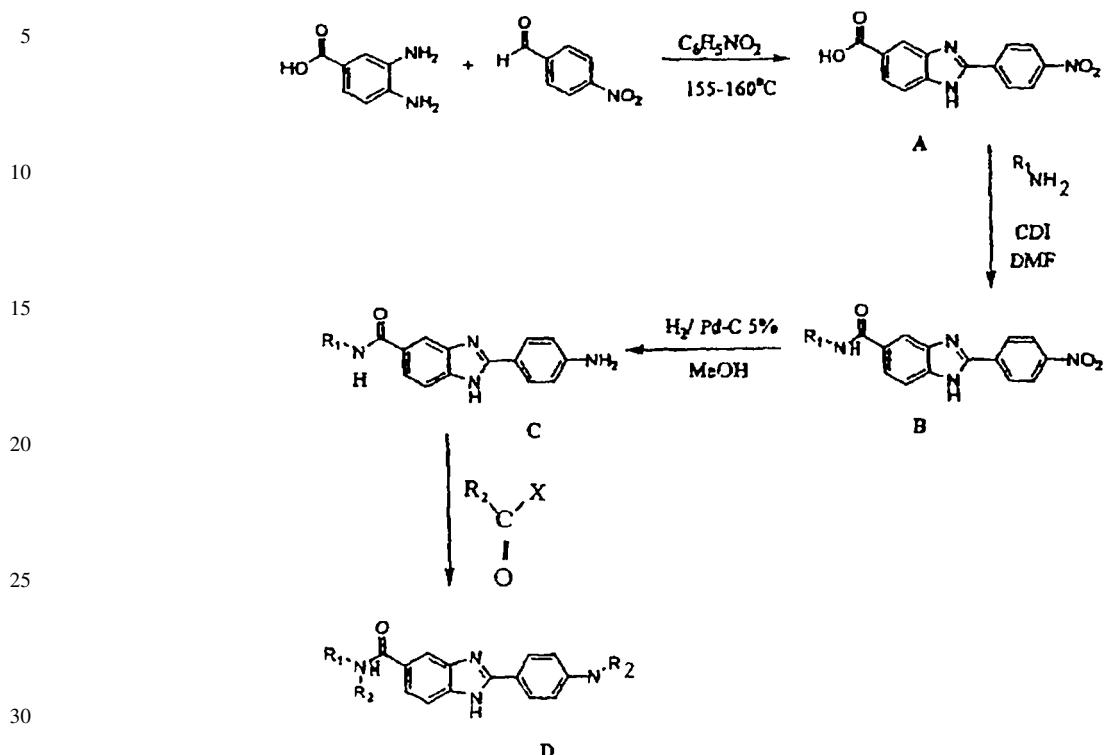
Se midieron los anticuerpos IgE, IgG1 e IgG2a específicos de antígeno mediante ELISA. Se centrifugaron las muestras de sangre periorbital a 14.000 rpm durante 10 min, se diluyeron 5 veces los sobrenadantes en disolución salina y se centrifugaron de nuevo. Se determinaron las concentraciones de anticuerpo de cada muestra de sangre mediante ELISA de cuatro diluciones (por triplicado) y se compararon con una curva patrón: IgE anti-DNP (1:100 a 1:800), IgG2a anti-DNP (1:100 a 1:800) e IgG1 anti-DNP (1:1.600 a 1:12.800).

Compuestos activos de la presente invención

Se encontró que las siguientes series de compuestos eran potentes inhibidores de IgE tanto en modelos *ex vivo* como *in vivo*. Estos compuestos exhiben también efectos antiproliferativos y, como tales, pueden utilizarse como agentes para tratar trastornos de hiperproliferación, incluyendo cáncer.

Los compuestos de la invención identificados por un número de referencia que empieza con "I" pueden sintetizarse mediante cualquier reacción convencional conocida en la técnica. Los ejemplos de síntesis incluyen las siguientes reacciones, designadas esquema sintético I:

Esquema Sintético I



35 **Síntesis de los compuestos de la invención**

El esquema sintético I muestra un método que puede utilizarse para preparar los compuestos de la invención. Un experto en la técnica apreciará que pueden utilizarse una serie de esquemas de reacción sintéticos diferentes para la síntesis de los compuestos de la invención. Además, un experto en la técnica entenderá que pueden utilizarse una serie de disolventes, agentes de acoplamiento y condiciones de reacción diferentes en las reacciones de síntesis, proporcionando resultados comparables.

En la etapa uno, se prepara el compuesto A o sal del mismo a partir de una reacción de ciclocondensación de ácido 3,4-diaminobenzoico o sal del mismo y 4-nitrobenzaldehído. La reacción de ciclocondensación puede prepararse en un disolvente con calor. Es un ejemplo de disolvente el nitrobenceno. La temperatura de la reacción de ciclocondensación es de aproximadamente 100°C a aproximadamente 200°C, preferiblemente de aproximadamente 155°C a aproximadamente 160°C. El mismo compuesto puede prepararse mediante un proceso de dos etapas como sigue: haciendo reaccionar la diamina con cloruro de p-nitrobenzoflo en presencia de una base tal como trietilamina, DIEP, DMAP o piridina u otra de dichas bases; y ciclando la amida resultante (mediante eliminación de un mol de agua) con PPA, H₂SO₄ u otros agentes deshidratantes a temperatura ambiente, generando el anillo de bencimidazol.

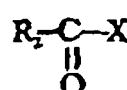
En la etapa 2, se trata el compuesto A o sal del mismo con amoniaco o amina, obteniéndose el compuesto B o sal del mismo. La reacción de formación de amida puede suceder en presencia de un agente de acoplamiento, o convirtiéndolo en un cloruro de ácido y haciéndolo reaccionar después con una amina (tal como aminas aromáticas, aminas alifáticas, aminas heterocíclicas y similares) en un disolvente en presencia de otra base para absorber el ácido producido. Esto puede llevarse a cabo con o sin calentamiento. Es un ejemplo de agente de acoplamiento los 1,1'-carbonildiimidazoles (CDI), BDC y otros agentes de acoplamiento similares. Es un ejemplo de disolvente la *N,N*-dimetilformamida (DMF), THF, piridina, trietilamina o sistemas mixtos de disolventes tales como DMF y THF y similares.

60 En la etapa 3, el compuesto B o sal del mismo puede experimentar reducción, proporcionando el compuesto C o sal del mismo. La reducción puede conseguirse mediante hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador en un sistema disolvente. Los catalizadores son Pd, Ni, Pt y similares. Es un ejemplo del agente utilizado para hidrogenación catalítica el hidrógeno en presencia de Pd-C al 5%. La reducción puede suceder en un disolvente hidroxílico tal como metanol o etanol, o un sistema mixto de disolventes tal como DMP-MeOH, o en ácido acético, o en presencia de algo de ácido en un disolvente hidroxílico y similares.

ES 2 291 455 T3

En la etapa 4, se acila el compuesto C o sal del mismo en la amina mediante tratamiento con un reactivo apropiado. En el esquema sintético I, se muestra que el compuesto C reacciona con

5



10 acilando la amina. Se entiende que X es un grupo saliente. El grupo amino puede acilarse con reactivos tales como haluros de acilo, anhídridos, ácidos carboxílicos, ésteres carboxílicos o amidas.

El compuesto D es representativo de los compuestos de la invención.

15 Un experto en la técnica apreciará variaciones en la secuencia y, además, reconocerá variaciones en las condiciones de reacción apropiadas de las reacciones análogas mostradas o conocidas de otro modo que pueden utilizarse apropiadamente en los procesos anteriores para preparar los compuestos A-D.

20 En los procesos descritos en la presente memoria para la preparación de los compuestos A-D de esta invención, los requisitos de grupos protectores están generalmente bien reconocidos por un experto en la técnica de la química orgánica, y en consecuencia el uso de grupos protectores apropiados está implicado necesariamente en los procesos de los esquemas de la presente memoria, aunque dichos grupos pueden no estar ilustrados expresamente. La introducción y eliminación de dichos grupos protectores adecuados son bien conocidas en la técnica de la química orgánica; véase por ejemplo, T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley (Nueva York), 1981.

25 Se aíslan los productos de las reacciones descritas en la presente memoria por medios convencionales tales como extracción, destilación, cromatografía y similares.

30 Los materiales de partida no descritos en la presente memoria están disponibles comercialmente, son conocidos o pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica.

Las sales de los compuestos A-D descritos anteriormente se preparan haciendo reaccionar la base o ácido apropiado con un equivalente estequiométrico de los compuestos A-D.

35 Los compuestos de la invención identificados por un número de referencia que empieza con "II" pueden sintetizarse mediante cualquier reacción convencional conocida en la técnica. Los ejemplos de síntesis incluyen las siguientes reacciones, designadas esquema sintético II:

40

(Esquema pasa a página siguiente)

45

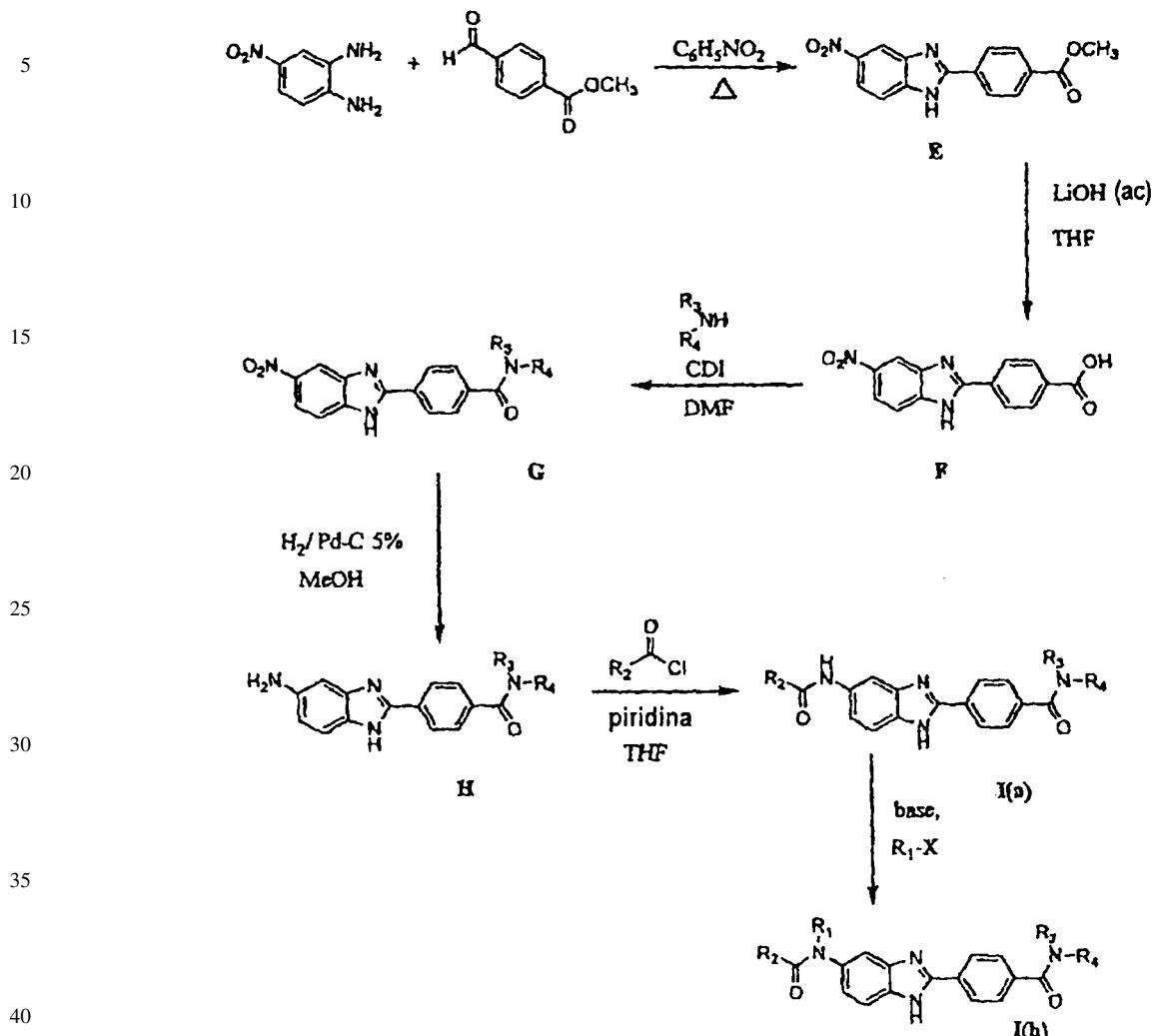
50

55

60

65

Esquema Sintético II



Síntesis de los compuestos del género II

El esquema sintético II muestra un método que puede utilizarse para preparar los compuestos del género II. Un experto en la técnica apreciará que pueden utilizarse una serie de reacciones de síntesis diferentes para sintetizar los compuestos del género II. Además, un experto en la técnica entenderá que pueden utilizarse una serie de disolventes, agentes de acoplamiento y condiciones de reacción diferentes en las reacciones de síntesis, proporcionando resultados comparables.

En la etapa uno, se prepara el compuesto E o sal del mismo a partir de una reacción de ciclocondensación de 4-nitro-1,2-fenilendiamina o sal del mismo y un alquilo (tal como 4-formilbenzoato de metilo). La reacción de ciclocondensación puede llevarse a cabo en un disolvente con calor. Los ejemplos de disolventes incluyen nitrobenzeno u otros disolventes con un agente oxidante para convertir imidazolinas en imidazoles. Puede prepararse el mismo compuesto mediante un proceso de dos etapas como sigue: haciendo reaccionar la diamina con cloruro de p-carboalcoxibenzoilo en presencia de una base tal como trietilamina, DIEP, DMAP o piridina o dichas otras bases; y ciclando la amida resultante (mediante eliminación de un mol de agua) con PPA, H_2SO_4 u otros agentes deshidratantes a temperatura ambiente, generando el grupo bencimidazol.

En la etapa 2, se trata el compuesto E o sal del mismo con una base para hidrolizar el éster al ácido, con una base tal como disolución de hidróxido de litio o hidróxido de sodio acuoso y similares, obteniendo así el compuesto F o sal del mismo. La reacción de desprotección puede suceder en presencia de disolventes tales como agua o alcoholes tales como metanol o etanol, THF y similares.

En la etapa 3, se trata el compuesto F o sal del mismo con amoniaco o una amina, obteniendo el compuesto G o sal del mismo. La reacción de formación de amida puede suceder en presencia de un agente de acoplamiento o convirtiéndolo en un cloruro de ácido y haciéndolo reaccionar después con una amina, tal como aminas aromáticas, aminas alifáticas, aminas heterocíclicas y similares, en un disolvente en presencia de otra base para absorber el ácido.

producido. Esta reacción puede llevarse a cabo con o sin calentamiento. Los ejemplos de agente de acoplamiento incluyen 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), EDC y otros agentes de acoplamiento similares. Los ejemplos de disolventes incluyen *N,N*-dimetilformamida (DMF), THF, piridina, trietilamina o sistemas mixtos de disolventes tales como DMF y THF y similares.

5 En la etapa 4, el compuesto G o sal del mismo puede experimentar reducción, proporcionando el compuesto H o sal del mismo. La reducción puede conseguirse mediante hidrogenación catalítica, preferiblemente en presencia de un catalizador en un sistema disolvente. Los catalizadores son Pd, Ni, Pt y similares. Es un ejemplo de agente utilizado para hidrogenación catalítica el hidrógeno en presencia de Pd-C al 5%. La reducción puede suceder en un disolvente hidroxílico tal como metanol, etanol, en un sistema mixto de disolventes tal como DMF-MeOH, en ácido acético o en presencia de algo de ácido en un disolvente hidroxílico y similares.

10 En la etapa 5, se trata el compuesto H o sal del mismo con un haluro de acilo, obteniéndose el compuesto I o sal del mismo. La reacción de acilación puede suceder en presencia de una base tal como trietilamina, DIEP, DMAP o piridina y similares, en un disolvente tal como THF, DMF o Et₃N, piridina y similares. La reacción puede suceder con o sin calentamiento. Es un ejemplo específico de base la piridina. Es un ejemplo específico de disolvente el tetrahidrofurano (THF).

15 En caso necesario, en la etapa 6 se trata el compuesto I o sal del mismo con un haluro de alquilo en presencia de una base para realizar la N-alquilación de la amida. Las amidas secundarias pueden alquilarse mediante el uso de una base tal como hidruro de sodio, para sustracción de protón, seguido de reacción con un haluro de alquilo. Esta reacción puede procesarse en un sistema de disolventes convencional o en condiciones de transferencia de fase. Las amidas pueden alquilarse también con compuestos diazo. En otro método, pueden prepararse también *N*-alquilamidas partiendo de alcoholes mediante tratamiento de los últimos con cantidades equimolares de la amida Ph₃P y azodicarboxilato de dietilo (EtOOCN=NCOOEt) a temperatura ambiente.

20 El compuesto I(b) es representativo de los compuestos del género II.

25 Un experto en la técnica apreciará variaciones en la secuencia y, además, reconocerá variaciones en las condiciones de reacción apropiadas de las reacciones análogas mostradas o conocidas de otro modo, que pueden utilizarse apropiadamente en los procesos anteriores para preparar compuestos E-I(b).

30 En los procesos descritos en la presente memoria para la preparación de los compuestos E-I(b) de esta invención, los requisitos para grupos protectores están generalmente bien reconocidos por un experto en la técnica de la química orgánica, y en consecuencia el uso de grupos protectores apropiados está necesariamente implicado en los procesos de los esquemas de la presente memoria, aunque dichos grupos pueden no estar expresamente ilustrados. La introducción y eliminación de dichos grupos protectores adecuados son bien conocidas en la técnica de la química orgánica; véase por ejemplo: T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley (Nueva York), 1981.

35 40 Los productos de las reacciones descritas en la presente memoria se aíslan por medios convencionales tales como extracción, destilación, cromatografía y similares.

45 Los materiales de partida no descritos en la presente memoria están disponibles comercialmente, son conocidos o pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica.

50 Las sales de los compuestos E-I(b) descritos anteriormente se preparan haciendo reaccionar la base o ácido apropiado con un equivalente estequiométrico de los compuestos E-I(b).

Compuestos del género III

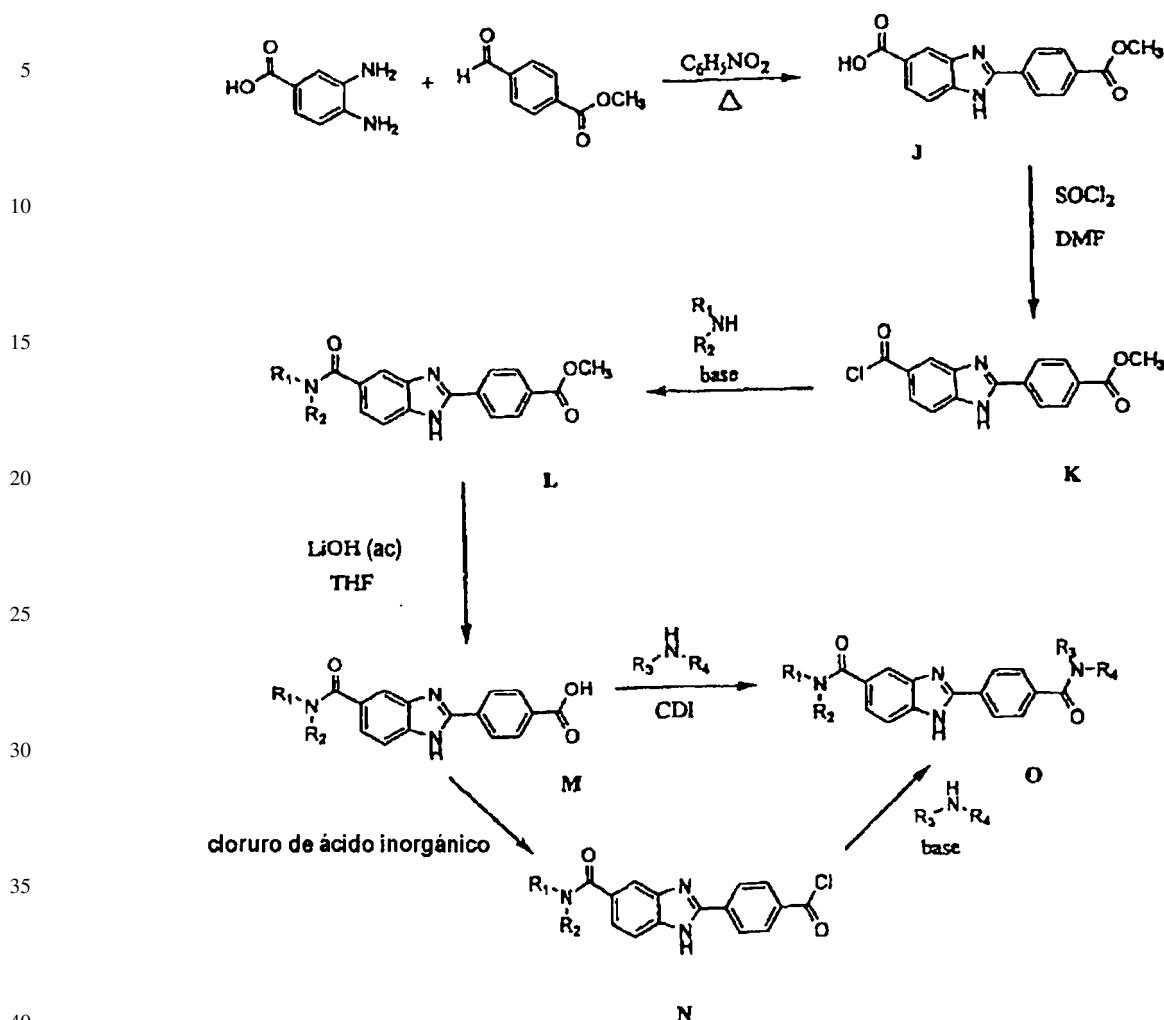
55 Los compuestos de la invención identificados por un número de referencia que empieza con "III" pueden sintetizarse mediante cualquier reacción convencional conocida en la técnica. Los ejemplos de síntesis incluyen las siguientes reacciones, designadas esquema sintético III:

55

60

65

Esquema Sintético III



Síntesis de los compuestos del género III

El esquema sintético III muestra un método que puede utilizarse para preparar los compuestos del género III. Un experto en la técnica apreciará que pueden utilizarse una serie de reacciones de síntesis diferentes para sintetizar los compuestos del género III. Además, un experto en la técnica entenderá que pueden utilizarse una serie de disolventes, agentes de acoplamiento y condiciones de reacción diferentes en las reacciones de síntesis, proporcionando resultados comparables.

En la etapa 1, se prepara el compuesto J a partir de una reacción de ciclocondensación de ácido 3,4-diaminobenzoico o sal del mismo y 4-alcoxycarbonilbenzaldehído. La reacción de ciclocondensación puede llevarse a cabo en un disolvente con calor. Son ejemplos de disolventes nitrobenceno y otros disolventes con un agente oxidante para convertir imidazolinas en imidazoles. Puede prepararse el mismo compuesto mediante un proceso de dos etapas como sigue: haciendo reaccionar la diamina con cloruro de *p*-carboalcoxibenzoilo en presencia de una base tal como trietilamina, DIEP, DMAP o piridina u otra de dichas bases y ciclando la amida resultante (mediante eliminación de un mol de agua) con PPA, H₂SO₄ u otros agentes deshidratantes a temperatura ambiente, generando el anillo de bencimidazol.

En la etapa 2, se trata el compuesto J o sal del mismo con un haluro de ácido inorgánico tal como cloruro de tonio, POCl₃, PCl₅ y similares, o un cloruro de ácido orgánico tal como cloruro de oxalilo y similares, o un anhídrido mixto tal como cloroformiato de *terc*-butilo y similares, obteniéndose el compuesto K, o intermedios reactivos similares, y sal del mismo. La reacción puede suceder en presencia de un agente haluro de ácido inorgánico o cloruros de ácido orgánico o anhídridos mixtos y similares, como en un disolvente. Es un ejemplo específico de agente haluro de ácido inorgánico el cloruro de tonio. Es un ejemplo de disolvente la DMF.

En la etapa 3, se trata el compuesto K o sal del mismo con amoniaco o una amina, obteniéndose el compuesto L o sal del mismo. La reacción de formación de amida puede suceder en presencia de un agente de acoplamiento, o convirtiéndolo en un cloruro de ácido o anhídrido mixto y haciéndolo reaccionar después con una amina tal como aminas aromáticas, aminas alifáticas, aminas heterocíclicas y similares, en un disolvente en presencia de otra base

ES 2 291 455 T3

para absorber el ácido producido. Esto puede llevarse a cabo con o sin calentamiento. Los ejemplos de agentes de acoplamiento son 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), EDC y otros agentes de acoplamiento similares. La reacción de formación de amida puede suceder en presencia de una base en un disolvente. Los ejemplos de disolvente incluyen 5 *N,N*-dimetilformamida (DMF), THF, piridina, trietilamina o sistemas mixtos de disolventes tales como DMF y THF, y similares.

En la etapa 4, se trata el compuesto L o sal del mismo con una base para hidrolizar el éster al ácido, con una base tal como disolución de hidróxido de litio o hidróxido de sodio acuoso y similares, obteniendo así el compuesto M o sal del mismo. La reacción de desprotección puede suceder en presencia de disolventes tales como agua o alcohol y 10 similares, incluyendo metanol, etanol, THF y similares.

En la etapa 5, se trata el compuesto M o sal del mismo con amoniaco o una amina, obteniéndose el compuesto O o sal del mismo. La reacción de formación de amida puede suceder en presencia de un agente de acoplamiento o 15 convirtiéndolo en un cloruro de ácido o anhídrido mixto y haciéndolo reaccionar después con una amina, incluyendo aminas aromáticas, aminas alifáticas, aminas heterocíclicas y similares, en un disolvente en presencia de otra base para absorber el ácido producido. Esto puede llevarse a cabo con o sin calentamiento. Es un ejemplo de agente de acoplamiento el 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), EDC y otros agentes de acoplamiento similares. La reacción de formación de amida puede suceder en presencia de una base en un disolvente. Es un ejemplo de disolvente la *N,N*-dimetilformamida (DMF), THF, piridina, trietilamina y similares, o un sistema mixto de disolventes tales como DMF y THF y similares.

20 Como alternativa, se trata el compuesto M o sal del mismo con un haluro de ácido inorgánico, obteniéndose el compuesto N o sal del mismo. La reacción puede suceder en presencia de un agente haluro de ácido inorgánico en un disolvente. Es un ejemplo de agente haluro de ácido inorgánico el cloruro de tionilo. Es un ejemplo de disolvente la DMF.

25 Después, se trata el compuesto N o sal del mismo con amoniaco o una amina, obteniéndose el compuesto O o sal del mismo. La reacción de formación de amida puede suceder en presencia de una base en un disolvente.

30 El compuesto O es representativo de los compuestos del género III.

35 Un experto en la técnica apreciará variaciones en la secuencia y, además, reconocerá variaciones en las condiciones de reacción apropiadas a partir de las reacciones análogas mostradas o conocidas de otro modo, que pueden utilizarse apropiadamente en los procesos anteriores para preparar compuestos J-O.

40 En los procesos descritos en la presente memoria para la preparación de los compuestos J-O de esta invención, los requisitos de grupos protectores están generalmente bien reconocidos por un experto en la técnica de la química orgánica, y en consecuencia el uso de grupos protectores apropiados está implicado necesariamente en los procesos de los esquemas de la presente memoria, aunque dichos grupos pueden no estar ilustrados expresamente. La introducción y eliminación de dichos grupos protectores adecuados son bien conocidas en la técnica de la química orgánica; véase por ejemplo, T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley (Nueva York), 1981.

45 Se aíslan los productos de las reacciones descritas en la presente memoria por medios convencionales tales como extracción, destilación, cromatografía y similares.

50 Los materiales de partida no descritos en la presente memoria están comercialmente disponibles, son conocidos o pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica.

55 Se preparan las sales de los compuestos J-O descritos anteriormente haciendo reaccionar la base o ácido apropiado con un equivalente estequiométrico de los compuestos J-O.

Ejemplo 1

Preparación de compuestos identificados por un número de referencia que empieza con "I"

55 A. *Preparación de bencimidazolcarboxamidas*

Preparación de ácido 2-[4-nitrofenil]bencimidazol-5-carboxílico

60 Se calentó aproximadamente a 155-160°C durante una noche una mezcla de ácido 3,4-diaminobenzoico (300 g, 1,97 mol) y p-nitrobenzaldehído (298 g, 1,97 mol) en nitrobenceno (15 l). Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se filtró el sólido precipitado y se lavó con éter varias veces para eliminar todo el nitrobenceno. Se trató el producto con carbón en DMF caliente (2 l), se filtró y después se agitó a TA y se diluyó con éter (6 l), proporcionando 393 g de sólido. Se trató de nuevo el sólido bruto con carbón en DMF caliente (1 l), se filtró y después se diluyó con metanol (5 l) y se enfrió aproximadamente a 0°C. Después, se cristalizó de nuevo el producto con DMF y éter, proporcionando 225 g del producto puro. Se utilizó éste en la siguiente etapa.

ES 2 291 455 T3

Preparación de 2-[4-nitrofenil]bencimidazol-5-(N-ciclohexil)carboxilamida

Se convirtió después el ácido carboxílico en ciclohexilamida como sigue. Se agitó a TA durante 3 h una mezcla del ácido (1,0 g, 3,53 mmol) y CDI (0,6 g, 4,24 mmol) en DMF (20 ml), y después se enfrió a 0°C y se trató con 5 ciclohexilamina (0,36 g, 0,42 ml, 3,65 mmol), se agitó durante 1 h y después se filtró. Se recristalizó el producto bruto con DMF y éter, proporcionando 0,68 g del producto deseado. Se utilizó éste en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. El producto mostró un único punto por TLC diferente del material de partida.

Preparación de 2-[4-aminofenil]bencimidazol-5-(N-ciclohexil)carboxilamida

10 Se agitó en atmósfera de gas hidrógeno una mezcla de la carboxilamida anterior (0,5 g, 1,37 mmol), Pd-C al 5% (0,35 g) y metanol hasta que se captó la cantidad necesaria de hidrógeno. Se separó por filtración el catalizador y se concentró el filtrado, proporcionando un sólido (430 g). El producto mostró un único punto por TLC diferente del material de partida.

Preparación de 2-[4-((5-metilisoxazolil)-3-carbamido)-fenil]bencimidazol-5-(N-ciclohexil)carboxilamida

15 Se calentó a reflujo durante una hora una mezcla de ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico (0,23 g, 1,80 mmol), cloruro de oxalilo (0,46 g, 3,58 mmol) y una gota de DMF en CH_2Cl_2 (10 ml). Se concentró la mezcla de reacción 20 hasta sequedad y se utilizó el cloruro de ácido bruto como tal en la siguiente reacción. Se calentó a reflujo durante una noche una mezcla de la amina anterior (0,5 g, 1,50 mmol), el cloruro de ácido bruto, THF (50 ml) y piridina (0,54 g). Se vertió la mezcla de reacción en agua (600 ml). Se filtró el producto bruto, se lavó con agua y hexano y se secó. El rendimiento fue de 380 mg, con un punto de fusión >310°C. El producto mostró un único punto por TLC.

B. Preparación de 2-[4-(N-1-adamantilcarboxamido)fenil]-bencimidazol-5-(N-2-piridil)carboxilamida

Preparación de 2-[4-nitrofenil]bencimidazol-5-(N-2-piridil)carboxilamida

25 Se agitó a TA durante 3 horas una mezcla de ácido 2-[4-nitrofenil]bencimidazol-5-carboxílico (20,0 g, 0,071 mol) 30 y CDI (17,2 g, 0,11 mol) en DMF, después se enfrió a 0°C, después se añadió 2-aminopiridina (7,3 g, 0,078 mol) y se siguió agitando a TA durante una noche. La HPLC mostró una reacción incompleta. Se añadieron CDI (17,2 g) y 2-aminopiridina (7,3 g) adicionales y después se calentó dando una disolución transparente y se agitó 24 horas adicionales. El análisis de TLC mostró que la reacción era incompleta, así que se añadió una cantidad adicional de 2-aminopiridina (7,3 g) junto con DMAP (13,4 g, 0,11 mol) y se agitó durante una noche. La TLC mostró que la 35 reacción estaba completa, se vertió la mezcla de reacción en agua (3,0 l), se agitó durante 1 hora, se filtró, se lavó con agua y éter (3 x 100 ml) y se secó. El rendimiento fue de 17 g (67%). Se utilizó éste en la siguiente etapa sin ninguna otra purificación. La TLC mostró un punto (CH_2Cl_2 - CH_3OH 9:1).

Preparación de 2-[4-aminofenil]bencimidazol-5-(N-piridil)carboxilamida

40 Se agitó en atmósfera de hidrógeno una mezcla de 2-[4-nitrofenil]bencimidazol-5-(N-2-piridil)carboxilamida (17 g, 0,47 mol) y Pd-C al 5% (93,0 g) en metanol (1,0 l) y DMF (200 ml) hasta que se completa la reacción. Se separó el catalizador por filtración, se concentró, después se vertió en agua (5,0 l), se filtró, se lavó con agua y éter (3 x 100 ml) y se secó en estufa a vacío a 80°C. El rendimiento fue de 10 g, con un punto de fusión de 260-265°C. La TLC mostró 45 un único punto con CH_2Cl_2 - CH_3OH (9:1) como eluyentes.

2-[4-(N-1-Adamantilcarboxamido)fenil]bencimidazol-5-(N-2-piridil)carboxilamida

50 Se calentó una mezcla de 2-[4-aminofenil]bencimidazol-5-(N-2-piridil)carboxilamida (2,6 g, 0,789 mmol) y piridina (2,9 ml) en THF (250 ml), dando una disolución transparente. Se trató después la mezcla de reacción con cloruro de 1-adamantilcarbonilo (1,88 g, 9,47 mmol) en THF (10 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 24 horas. Se vertió la mezcla en agua (1,5 l) y se agitó durante 1 hora, se filtró, se lavó con agua (3 x 50 ml) y éter (3 x 50 ml) y se secó. Se trató con carbón y se recristalizó con THF y metanol. Se diluyó el filtrado con éter (150 ml) y se enfrió a -70°C durante 4 horas, cuando cristalizó el producto. Se filtró, se lavó con éter y se secó. El rendimiento fue de 2,9 g, 55 con un punto de fusión de 333-336°C. La TLC mostró un único punto con CH_2Cl_2 - CH_3OH (9:1) como eluyente.

Ejemplo 2

Preparación de compuestos de la invención identificados por un número de referencia que empieza con "II"

A. Preparación de 2-(4-N-(2-metilciclohexil)benzamido)-5-(benzamido)bencimidazol

Preparación de 2-(4-carbometoxifenil)-5-nitrobencimidazol

65 Se calentó a 150-155°C durante 24 horas una mezcla de 4-nitrofenilen-1,2-diamina (634 g) y 4-formilbenzoato de metilo (680 g) en nitrobenceno (17 l), se enfrió a TA y se filtró el producto, se lavó con éter (3 x 1,0 l) y se secó, proporcionando el producto deseado. Rendimiento: 800 g. Un punto por TLC: CH_2Cl_2 - CH_3OH (9:1).

ES 2 291 455 T3

Preparación de 2-(4-carboxifenil)-5-nitrobencimidazol

Se trató una mezcla del éster anterior (800 g), THF (2,7 l) y agua (2,6 l) con LiOH (339 g) y se agitó a TA. Se siguió la progresión de la reacción por TLC hasta que se completó la hidrólisis. Se diluyó la mezcla de reacción con agua caliente (2,0 l), se añadió carbón y después se filtró. Se diluyó el filtrado con 2,0 kg de hielo y agua (1,0 l) y se acidificó con HCl conc. Se filtró el producto, se lavó con agua y después se recristalizó con DMF caliente (7,0 l) (con tratamiento con carbón) y se filtró. Se diluyó el filtrado con éter (7,0 l) y se enfrió a 4,0°C. Se filtró el producto, se lavó con éter y se secó. Rendimiento: 537 g; pf> 355°C. Un punto por TLC: CH₂Cl₂-CH₃OH (9:1).

10 *Preparación de 2-(4-N-(2-metilciclohexil)benzamido)-5-nitrobencimidazol*

Se trató una mezcla del ácido anterior (20,0 g) en DMF (400 ml) con CDI (13,7 g), se agitó la mezcla a TA durante 2,0 horas y después se trató con 2-metilciclohexilamina (11,2 g). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 16 horas, se vertió en agua con hielo (3,0 l) y se agitó a TA durante 16 horas. Se filtró el producto bruto, se lavó con agua (3 x 100 ml) y éter y se secó. Rendimiento: 19 g; un punto por TLC: CH₂Cl₂-CH₃OH (9:1).

Preparación de 2-(4-N-(2-metilciclohexil)benzamido)-5-aminobencimidazol

Se hidrogenó la nitroamida anterior (19,0 g) en presencia de Pd-C al 5% (4,0 g) en MeOH (600 ml). Se separó el catalizador por filtración, se concentró el filtrado a vacío, se trató el residuo con éter (200 ml) y se filtró. Se recristalizó después el residuo con THF, MeOH y hexano. Se filtró el producto, se lavó con hexano y se secó en estufa. Rendimiento: 10,5 g. Un punto por TLC: CH₂Cl₂-CH₃OH (9:1).

25 *Preparación de 2-(4-N-(2-metilciclohexil)benzamido)-5-(benzamido)bencimidazol*

Se calentó una mezcla de la amina anterior (0,5 g) en THF (50 ml) y piridina (0,53 ml) hasta una disolución transparente y se trató gota a gota la disolución con cloruro de benzoilo (0,24 g) en 10 ml de THF. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 24 horas, se enfrió y después se vertió en agua (600 ml). Se filtró el producto, se lavó con agua, éter y se secó. Se trató el producto bruto con carbón en THF-metanol caliente y se filtró. Se diluyó el filtrado con éter y se enfrió. Se filtró el producto, se lavó con éter y se secó. Rendimiento: 338 mg; pf: 285-289°C; un punto por TLC: CH₂Cl₂-CH₃OH (9:1).

Ejemplo 3

35 *Preparación de compuestos de la invención identificados por un número de referencia que empieza con “III”*

A. *Preparación de ciclohexamida del ácido 2-(4-ciclohexilcarbamoilfenil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico*

Preparación del ácido 2-(4-metoxicarbonilfenil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico

40 Se calentó a 150-155°C durante 24 horas una mezcla de ácido 3,4-diaminobenzoico (300 g) y 4-formilbenzoato de metilo (324 g) en nitrobenzeno (8,0 l), y después se enfrió a <10°C cuando cristalizó el producto. Se filtró y después se lavó con éter (3 x 200 ml) y se secó a vacío. Rendimiento: 320 g, pf= 308-309°C. Se utilizó éste en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

45 *Preparación del ácido 2-(4-carboxifenil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico*

Se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente una mezcla de ácido 2-(4-metoxicarbonilfenil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (4,1 g) en THF (15 ml) y agua (18 ml) y LiOH (1,74 g), y después se mezcló con agua caliente (100 ml) y carbón. Se filtró la mezcla, se diluyó el filtrado con hielo y agua (100 ml) y se acidificó con HCl conc. Se filtró el diácido bruto, se lavó con agua y éter y después se recristalizó con THF y MeOH. Rendimiento: 3,3 g; punto único por TLC [CH₂Cl₂-CH₃OH (9:1)].

Preparación de ciclohexilamida del ácido 2-(4-ciclohexilcarbamoilfenil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico

55 Se enfrió a -10 a -20°C una mezcla de ácido 2-(4-carboxifenil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (0,50 g) en DMF (50 ml) y N-metilmorfolina (0,72 g), y después se añadió gota a gota cloroformiato de isobutilo (0,60 g) manteniendo la temperatura. Después de 10 min, se añadió gota a gota ciclohexilamina (0,53 g) en DMF (10 ml). Se dejó después llegar lentamente la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 48 horas. Se siguió la reacción por TLC hasta terminación. Se vertió después la mezcla en agua (600 ml), se filtró, se lavó con agua y éter y se recristalizó con THF y MeOH. Se realizó una segunda recristalización utilizando carbón, proporcionado el producto puro. Rendimiento: 270 mg, pf: 334-337°C.

B. *Preparación de 2-(4-carbometoxifenil)-5-(N-ciclohexilcarboxamido)bencimidazol*

65 Se agitó a TA durante 3,0 horas una mezcla de ácido 2-(4-metoxicarbonilfenil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (5,0 g) en DMF (250 ml) y CDI (7,1 g), y después se trató con ciclohexilamina (2,0 g) y se calentó a reflujo durante 96 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se vertió después en agua (2,0 l) y se agitó a TA durante 16 horas. Se filtró

ES 2 291 455 T3

el producto, se lavó con agua y éter y después se recristalizó con THF, metanol y éter. Rendimiento: 0,4 g. Un punto por TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-CH}_3\text{OH}$ (9:1).

5 Se hidrolizó este éster, proporcionando el ácido que se utilizó para acoplarse con diversas aminas, proporcionando las bisamidas asimétricas.

*C. Preparación de ácido 2-(4-(*N*-ciclohexil)benzamido)-bencimidazol-5-carboxílico y bisamidas asimétricas*

10 Se calentó a 150-155°C durante 16 horas una mezcla de ácido 3,4-diaminobenzoico (1,71 g) y (4-(*N*-ciclohexil)benzamido)benzaldehído (2,6 g) en 200 ml de nitrobenceno. Se enfrió, se filtró, se lavó con éter y se secó. Rendimiento: 1,9 g; un punto por TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-CH}_3\text{OH}$ (9:1).

15 Se acopló después el ácido con diversas aminas con DCI en DMF y/o THF, proporcionando las bisamidas asimétricas.

*D. Preparación de 2-(4-carboxifenil)-5-(*N*-ciclohexil-carboxamido)bencimidazol*

20 Se añadió LiOH (1,73 g) a una mezcla de 5,2 g de 2-(4-carbometoxifenil)-5-(*N*-ciclohexilcarboxamido)bencimidazol en THF (50 ml) y agua (40 ml). Se agitó la mezcla a TA durante 2 horas y después se mezcló con carbón, se agitó con calentamiento suave y después se filtró. Se enfrió el filtrado con hielo y después se acidificó con HCl conc. a pH 1,0. Se filtró el ácido, se lavó con agua y éter y se secó. Rendimiento: 4,7 g, HPLC 95%, pf.: 311-314°C. Se acopló éste con diversas amidas, proporcionando bisamidas asimétricas, utilizando CDI o cloroformiato de isobutilo como agente de acoplamiento. Es uno de dichos ejemplos como sigue: se enfrió a -10 a -20°C una mezcla del ácido (0,5 g) en THF (50 ml) y *N*-metilmorfolina (0,64 g), y después se trató gota a gota con cloroformiato de isobutilo (0,3 g). Se agitó la mezcla de reacción durante 10 min y después se añadió 1-adamantano:amina a la mezcla y se agitó la mezcla de reacción durante 15 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua y hielo y después se filtró, se lavó con agua, éter y después se recristalizó con THF/MeOH, proporcionando el producto deseado. Rendimiento: 320 mg, pf > 355°C.

Ejemplo 4

Supresión de la respuesta de IgE

30 Se ensayó la actividad inhibidora de las moléculas pequeñas de la presente invención utilizando tanto los ensayos *ex vivo* como *in vivo* descritos anteriormente. Todos los compuestos presentados anteriormente eran activos en la supresión de la respuesta de IgE. En el ensayo *ex vivo*, los compuestos produjeron un 50% de inhibición a concentraciones en el intervalo de 1 pM a 100 μM . En el ensayo *in vivo*, los compuestos fueron eficaces a concentraciones en el intervalo de menos de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, cuando se administraron en dosis divididas (por ejemplo, dos a cuatro veces al día) durante al menos dos a siete días consecutivos. Por tanto, los inhibidores de molécula pequeña de la presente invención se dan a conocer por ser útiles en la reducción del aumento 40 inducido por antígeno de la concentración de IgE y, en consecuencia, en el tratamiento de procesos dependientes de IgE tales como alergias en general y asma alérgica en particular.

Ejemplo 5

Efectos sobre la proliferación celular

50 Se realizaron una variedad de experimentos en un esfuerzo para determinar el efecto de los compuestos de bencimidazol sobre la proliferación celular. Estos experimentos medían en última instancia la incorporación de ^3H -timidina a ADN de célula en proliferación. El procedimiento específico variaba con las células y los estímulos. Se cultivaron células derivadas de bazo de ratón a 3 millones por ml; se sembraron las estirpes celulares a 0,1 a 1 millón por ml. Se aislaron células B esplénicas mediante agotamiento de células T y se estimularon con miristato acetato de forbol (PMA) (10 ng/ml) más ionomicina (100 nM) o IL-4 (10 ng/ml) más Ab anti-CD40 (100 ng/ml). Se agotaron las células T antes del cultivo incubando primero las células de bazo con un cóctel de ascites anti-Thy1 (al 10%), Ab anti-CD4 (0,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) y Ab anti-CD8 (0,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$), seguido de complemento de conejillo de indias (adsorbido). No se estimularon las estirpes celulares o se estimularon con factor de crecimiento epidérmico humano (EGF) (100 ng/ml). Se cultivaron todas las células en placas de 96 pocillos durante 2-3 días y se sometieron a pulsos durante 6 a 14 horas con 50 μl de ^3H -timidina (50 $\mu\text{Ci}/\text{ml}$).

60 En las células de bazo, el compuesto I.82 suprimió las respuestas de proliferación de células B ante PMA/ionomicina e IL-4/Ab anti-CD40 (Figura 1) con aproximadamente las mismas potencias que suprimió las respuestas de IgE *in vitro* ante IL-4/Ab anti-CD40. Se obtuvieron potencias de inhibición similares para el compuesto I.82 en proliferación de células T estimulada por ConA y proliferación de células B estimulada por LPS (realizadas por MDS Pharma), sugiriendo una falta de especificidad en la acción de estos fármacos. Por otro lado, una batería de ensayos inmunológicos realizados con el compuesto I.82 demostró pocos efectos distintos de la inhibición de la liberación de citocina estimulada por ConA.

65 En células tumorales, los resultados con linfocitos esplénicos condujeron a un análisis adicional de la proliferación celular midiendo el crecimiento de células tumorales en presencia de estos fármacos. Se realizó el análisis inicial

con células de linfoma de múrido M12.4.1, no estimuladas o estimuladas con IL-4/Ab anti-CD40. El compuesto I.82 suprimió la proliferación de células M12.4.1 pero con menor potencia que la observada en células de bazo estimuladas. Sin embargo, la potencia del compuesto I.82 aumentó cuando se cultivaron las células con IL-4/Ab anti-CD40. Esta estimulación es conocida por inducir la actividad de NF- κ B en células M12.4.1.

5 Se utilizó un enfoque similar para establecer la selectividad de la actividad antiproliferativa ensayando una batería de estirpes tumorales derivadas de una variedad de tejidos, en su mayoría de origen humano. Se hizo un intento de generar datos de proliferación a partir de al menos 2 estirpes celulares de cada tejido seleccionado. Sólo se inhibieron un puñado de estirpes celulares por 100 nM o menos de cada compuesto, aunque la mayoría del resto de las células 10 requirieron concentraciones mucho mayores. Debido al carácter conocido de algunas de las estirpes celulares y los resultados de transferencia Western anteriores con los compuestos, hay evidencias que sugieren una conexión entre la inhibición de NF- κ B y la acción de los fármacos. Las células de cáncer de mama ofrecen un buen modelo para ensayar este fenómeno porque son predominantemente de dos tipos: positivas de receptor de estrógeno (ER) y negativas de ER. Las 15 últimas células tienden a ser menos diferenciadas, tienen una mayor densidad de expresión de receptor de EGF y son más resistentes al tratamiento. La proliferación de células negativas de ER/positivas de EGFR tiende también a estar impulsada por NF- κ B, y por tanto se ensayó una selección de estas células para respuestas de proliferación ante el fármaco *in vitro*. Se inhibió potencialmente la proliferación de todas las estirpes celulares sensibles a EGF por el compuesto I.82 *in vitro*. A la inversa, sólo 2 de las 5 estirpes celulares positivas de ER se inhibieron potencialmente 20 por el fármaco.

20 El compuesto I.82 ejerce una actividad antiproliferativa en linfocitos T y B expuestos a una variedad de estímulos inmunogénicos *in vitro*. Estas acciones son altamente potentes y corren parejas con su actividad de supresión de IgE. Aunque el mecanismo de esta acción está sin resolver, se conoce mucho sobre el mecanismo de producción de IgE inducida por IL-4/Ab anti-CD40. Es un factor importante en esta respuesta el activador de la transcripción NF- κ B. Este 25 factor se ha implicado en la proliferación de una serie de células tumorales, y por tanto se ensayó en estos fármacos la actividad sobre la proliferación de diversas estirpes celulares *in vitro*. Estos experimentos revelaron que una serie de estirpes celulares tumorales son sensibles a los efectos del compuesto I.82, y que la proliferación de muchas de las estirpes sensibles puede estar impulsada por factores NF- κ B. Sin embargo, otras estirpes celulares son conocidas por estar impulsadas por factores distintos de NF- κ B (por ejemplo, HCC 1500 y ZR-75-1 positivas de ER). Por tanto, el 30 compuesto I.82 parece actuar selectivamente sobre ciertas células tumorales. Se espera también que otros compuestos dados a conocer según la presente invención exhiban características similares, particularmente aquellos compuestos que son estructuralmente similares al compuesto I.82.

Regímenes de tratamiento

35 La cantidad de los compuestos de bencimidazol que puede ser eficaz para tratar una alergia particular o utilizarse como agente antiproliferativo dependerá de la naturaleza del trastorno, y puede determinarse mediante técnicas clínicas estándar. La dosis precisa para emplear en una situación dada dependerá también de la elección del compuesto y de la gravedad de la afección, y debería decidirse según el criterio del facultativo y de las circunstancias de cada paciente.

40 Como terapia antialérgica, pueden determinarse las dosificaciones apropiadas y ajustarse por el facultativo basándose en las relaciones de respuesta a la dosis entre los niveles de IgE del paciente, así como los índices estándar de cambios pulmonares y hemodinámicos. Además, los expertos en la técnica apreciarán que pueden determinarse los intervalos de dosis sin experimentación indebida siguiendo el(s) protocolo(s) dado(s) a conocer en la presente 45 memoria para examen *ex vivo* e *in vivo* (véanse, por ejemplo, Hasegawa *et al.*, *J. Med. Chem.* 40: 395-407 (1997) y Ohmori *et al.*, *Int. J. Immunopharmacol.* 15: 573-579 (1993); que emplean ensayos *ex vivo* e *in vivo* similares para determinar las relaciones de respuesta a la dosis para la supresión de IgE por derivados de naftaleno).

50 Inicialmente, para ejercer efectos antialérgicos o antiasmáticos, las dosificaciones adecuadas de los compuestos estarán generalmente en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 300 mg por kg de peso corporal al día en dosis divididas, más preferiblemente, entre aproximadamente 0,01 mg y 100 mg por kg de peso corporal al día en dosis divididas. El compuesto puede administrarse preferiblemente por vía sistémica en forma de formulaciones farmacéuticas apropiadas para vías tales como oral, en aerosol, intravenosa, subcutánea o cualquier otra vía que pueda ser eficaz para proporcionar una dosificación sistémica del compuesto activo. Las composiciones 55 de formulaciones farmacéuticas son bien conocidas en la técnica. El régimen de tratamiento implica preferiblemente la administración periódica. Además, la terapia a largo plazo puede estar indicada cuando las reacciones alérgicas parecen estar desencadenadas por la exposición continua al (a los) alergeno(s). La administración una o dos veces al día ha sido eficaz para suprimir la respuesta de IgE ante una exposición a antígeno individual en animales cuando se lleva a cabo continuamente durante un periodo de dos a siete días consecutivos. Por tanto, en una realización preferida, 60 el compuesto se administra durante al menos dos días consecutivos a intervalos periódicos regulares. Sin embargo, el régimen de tratamiento, incluyendo la frecuencia de dosificación y la duración del tratamiento, puede determinarse por el facultativo experto, y modificarse según sea necesario para proporcionar una regulación negativa óptima de IgE, dependiendo de la naturaleza del alergeno, la dosis, frecuencia y duración de la exposición a alergeno y los índices clínicos estándar.

65 En una realización de la presente invención, puede administrarse un compuesto supresor de IgE junto con uno o más de los otros inhibidores de molécula pequeña dados a conocer, para producir una regulación negativa óptima de la respuesta de IgE del paciente. Además, se prevé que uno o más de los compuestos de la presente invención puedan

5 administrarse en combinación con otros fármacos ya conocidos o descubiertos posteriormente para el tratamiento de la causa subyacente, así como los síntomas agudos de alergia o asma. Dichas terapias de combinación previstas dentro del alcance de la presente invención incluyen el mezclado de uno o más de los inhibidores de IgE de molécula pequeña junto con uno o más ingredientes adicionales, conocidos por ser eficaces en la reducción de al menos un síntoma de la afección patológica. En una variación, los inhibidores de IgE de molécula pequeña dados a conocer en la presente memoria pueden administrarse separadamente de los fármacos adicionales, pero durante el mismo curso de la afección patológica, en la que se administran tanto el(los) inhibidor(es) de IgE como los compuestos paliativos según sus regímenes de tratamiento eficaz independientes.

10 Como terapia antiproliferativa, puede determinarse por un experto en la técnica la dosis apropiada de compuestos de bencimidazol dados a conocer en la presente memoria. Los farmacólogos y oncólogos pueden determinar fácilmente la dosis apropiada necesaria para cada paciente individual sin experimentación indebida, basándose en técnicas de tratamiento estándar utilizadas para otros agentes antiproliferativos y quimioterapéuticos.

15 Inicialmente, las dosificaciones adecuadas de compuestos de bencimidazol antiproliferativos estarán generalmente en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 300 mg por kg de peso corporal al día en dosis divididas, más preferiblemente entre aproximadamente 0,01 mg y 100 mg por kg de peso corporal al día en dosis divididas. Lo más preferiblemente, para ejercer efectos anticancerosos, la dosis estará en el intervalo de aproximadamente 1 mg a 100 mg por kg de peso corporal al día. Preferiblemente, se administran los compuestos por vía sistémica 20 en forma de formulaciones farmacéuticas apropiadas para vías tales como oral, en aerosol, intravenosa, subcutánea o cualquier otra vía que pueda ser eficaz para proporcionar una dosificación sistémica del compuesto activo.

25 Idealmente, deberían administrarse uno o más compuestos de bencimidazol de la presente invención para conseguir concentraciones plasmáticas máximas del agente activo, como se determina por un experto en la técnica. Para conseguir niveles plasmáticos adecuados, la formulación farmacéutica puede inyectarse por vía intravenosa en una disolución apropiada tal como una disolución salina, o administrarse en forma de un bolo del ingrediente activo.

30 El régimen de tratamiento utilizado según varias realizaciones de la invención actual implica preferiblemente la administración periódica. Además, como con otros agentes quimioterapéuticos, puede estar indicada la terapia a largo plazo. Puede requerirse para algunos pacientes la administración semanal, diaria o de dos veces al día durante un periodo de uno a tres años. Por tanto, en una realización preferida, se administra el compuesto durante al menos 35 seis meses a intervalos periódicos regulares. Sin embargo, el régimen de tratamiento, incluyendo la frecuencia de dosificación y la duración del tratamiento, puede determinarse por el facultativo experto, y modificarse según sea necesario para proporcionar efectos antiproliferativos óptimos, dependiendo de la naturaleza de la enfermedad, la extensión del crecimiento celular anormal, el tipo de cáncer, los tejidos afectados y los índices clínicos estándar.

40 Un experto en la técnica entenderá que la concentración ideal de compuestos antiproliferativos en la formulación depende de varios parámetros farmacocinéticos tales como las velocidades de absorción, inactivación, metabolismo y eliminación del fármaco, así como otros factores conocidos. Un experto en la técnica apreciará también que la concentración variará con la gravedad de la afección que se trata. Otros factores que pueden afectar a la dosis de tratamiento incluyen la localización del tumor, la edad y género del paciente, otras enfermedades, la exposición previa a otros fármacos y similares. Un experto en la técnica apreciará que, para cualquier paciente particular, se evaluarán y ajustarán con el tiempo regímenes de tratamiento específicos según los requisitos individuales del paciente y según el criterio profesional del facultativo médico que administra el tratamiento.

45 En una realización preferida, se administran por vía oral los compuestos de la invención actual. Preferiblemente, las formulaciones orales incluirán diluyentes inertes o portadores comestibles. Las dosificaciones orales pueden encapsularse en gelatina o conformarse en comprimidos. La administración oral puede conseguirse también utilizando gránulos, granos o polvos, jarabes, suspensiones o disoluciones. Un experto en la técnica entenderá que pueden utilizarse muchas composiciones orales aceptables según varias realizaciones de la presente invención. Por ejemplo, el compuesto activo puede combinarse con excipientes, coadyuvantes, lubricantes, agentes edulcorantes, recubrimientos entéricos, tampones, agentes estabilizantes y similares estándar.

50 En una realización de la presente invención, el compuesto activo puede modificarse para incluir un resto director que dirige a o concentra el compuesto en el sitio activo. Los restos directores incluyen, pero sin limitación, anticuerpos, fragmentos o derivados de anticuerpo, citocinas y ligandos de receptor expresados en las células que se tratan.

55 En varias realizaciones, se administran los compuestos de la invención actual junto con otros agentes activos que suplementan o facilitan la acción del compuesto de bencimidazol o causan otros efectos mejoradores independientes. 60 Estos agentes activos adicionales incluyen, pero sin limitación, agentes antifúngicos, antivíricos, antibióticos, antiinflamatorios y anticancerosos. Pueden utilizarse también protectores, que incluyen portadores o agentes que protegen al compuesto activo de bencimidazol del metabolismo rápido, la degradación o la eliminación. Pueden utilizarse también las formulaciones de liberación controlada según varias realizaciones de la invención actual.

65 En una realización de la presente invención, pueden administrarse uno o más compuestos antiproliferativos junto con uno o más de otros agentes o tratamientos anticancerosos para producir efectos antiproliferativos óptimos. Los agentes anticancerosos incluyen, pero sin limitación, agentes alquilantes (lomustina, carmustina, estreptozocina, m-cloretamina, melfalán, mostaza nitrogenada de uracilo, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, cisplatino, carbopla-

ES 2 291 455 T3

tino, mitomicina, tiotepa, dacarbazina, procarbazina, hexametilmelamina, trietilenmelamina, busulfano, pipobromán y mitotano); antimetabolitos (metotrexato, trimetrexato, pentostatina, citarabina, ara-CMP, fosfato de fludarabina, hidroxiurea, fluorouracilo, floxuridina, clorodesoxiadenosina, gemcitabina, tioguanina y 6-mercaptopurina); cortadores de ADN (bleomicina); venenos de topoisomerasa I (topotecán, irinotecán y camptotecina); venenos de topoisomerasa II (daunorubicina, doxorubicina, idarubicina, mitoxantrona, tenipósido y etopósido); aglutinantes de ADN (dactinomicina y mitramicina) y venenos de huso (vinblastina, vincristina, navelbina, paclitaxel y docetaxel).

Además, se prevé que puedan administrarse uno o más de los compuestos de la presente invención en combinación con otras terapias tales como radiación, inmunoterapia, terapia génica y/o cirugía para tratar enfermedades hiperproliferativas, incluyendo cáncer. Dichas terapias de combinación previstas dentro del alcance de la presente invención incluyen el mezclado de uno o más de los compuestos de bencimidazol junto con uno o más ingredientes adicionales, conocidos por ser eficaces para reducir al menos un síntoma de la afección patológica. En una variación, los compuestos de bencimidazol dados a conocer en la presente memoria pueden administrarse separadamente de los fármacos adicionales, pero durante el mismo curso de la afección patológica, en la que se administran tanto el compuesto de bencimidazol como los compuestos paliativos según sus regímenes de tratamiento eficaz independientes.

Aunque se han descrito con detalle una serie de realizaciones preferidas de la invención y variaciones de la misma, serán fácilmente evidentes otras modificaciones y métodos de uso para los expertos en la técnica. En consecuencia, se entenderá que pueden hacerse diversas aplicaciones, modificaciones y sustituciones de equivalentes sin apartarse del alcance de las reivindicaciones.

25

30

35

40

45

50

55

60

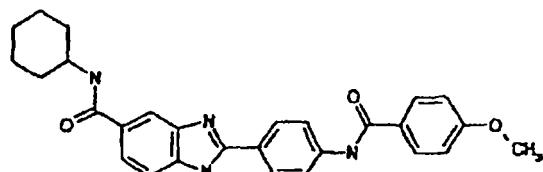
65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o una sal del mismo, en el que el compuesto se selecciona del grupo constituido por:

5

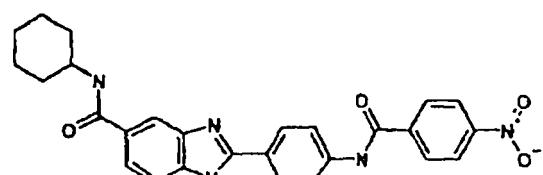
10



I.1

15

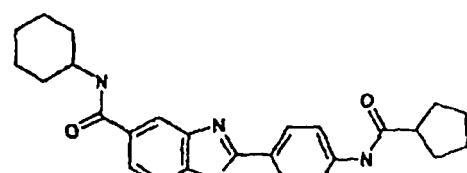
20



I.2

25

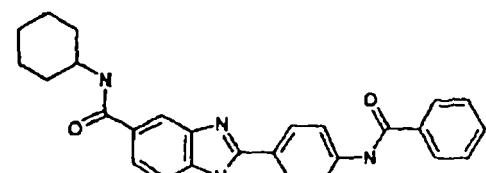
30



I.3

35

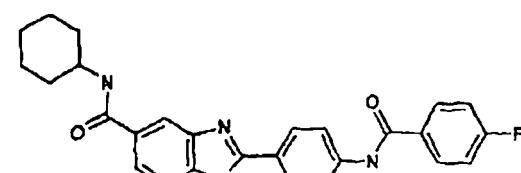
40



I.4

45

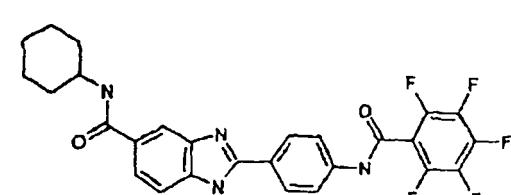
50



I.5

55

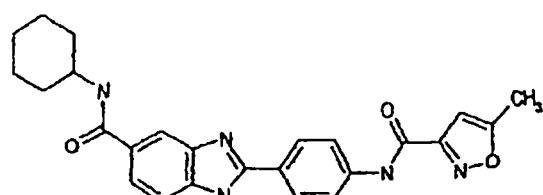
60



I.6

65

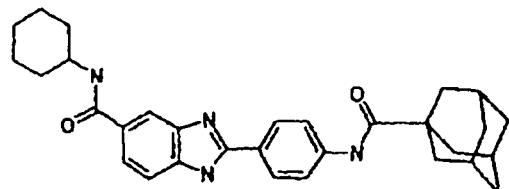
5



I.7

10

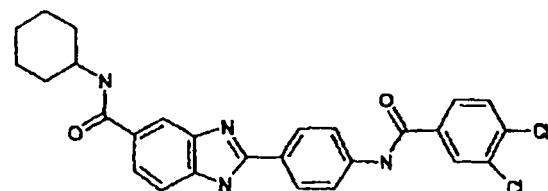
15



I.8

20

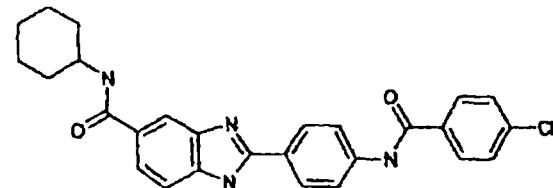
25



I.9

30

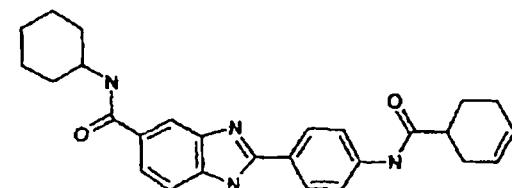
35



I.10

40

45



I.11

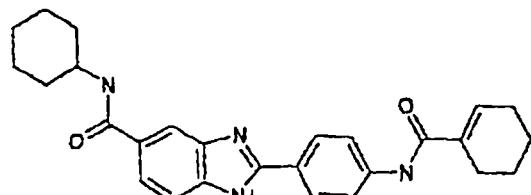
50

55

60

65

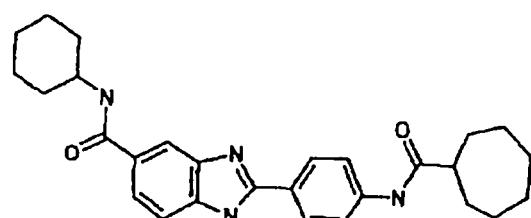
5



L12

10

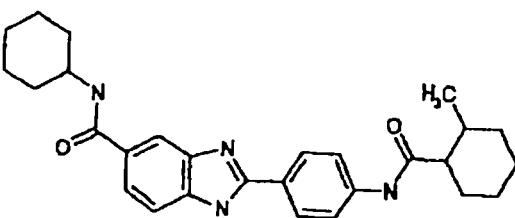
15



L13

20

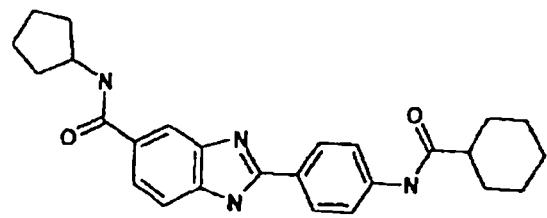
30



L14

35

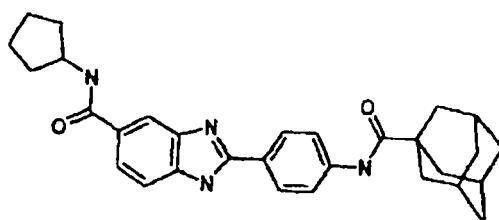
40



L15

45

50



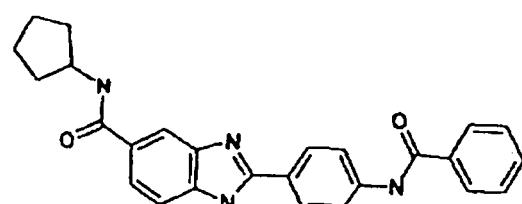
L16

55

60

65

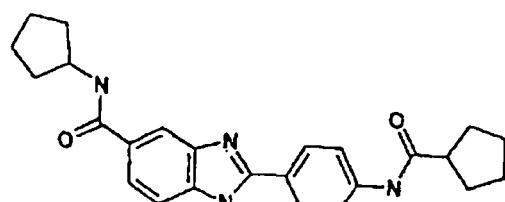
5



I.17

10

15

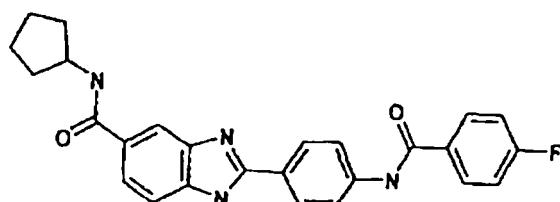


I.18

20

25

30

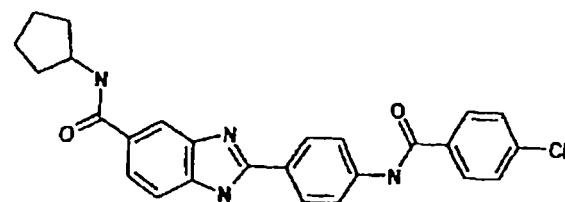


I.19

35

40

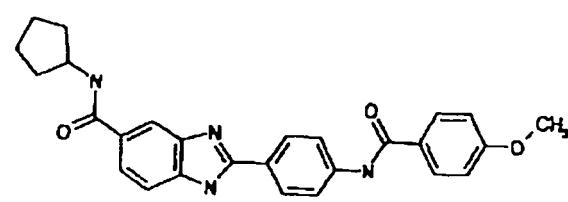
45



I.20

50

55

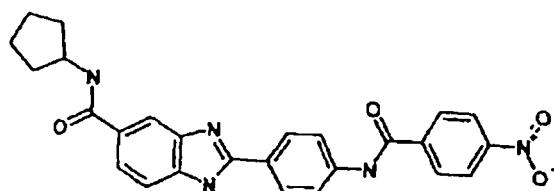


I.21

60

65

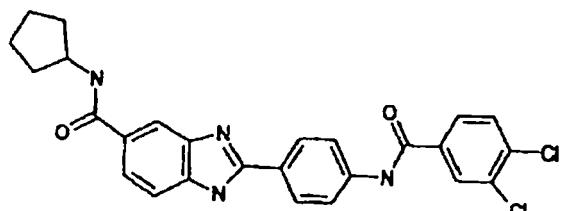
5



I.22

10

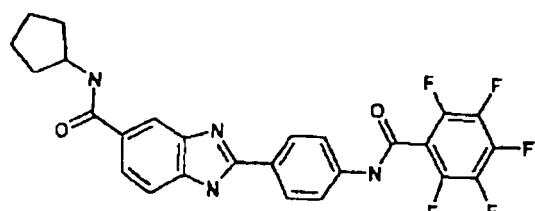
15



I.23

20

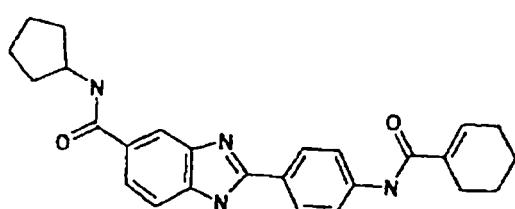
25



I.24

30

35

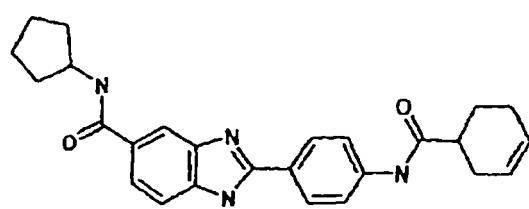


I.25

40

45

50



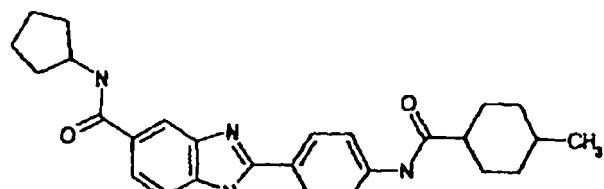
I.26

55

60

65

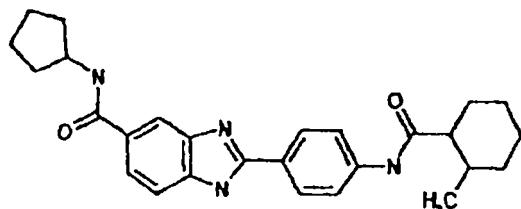
5



I.27

10

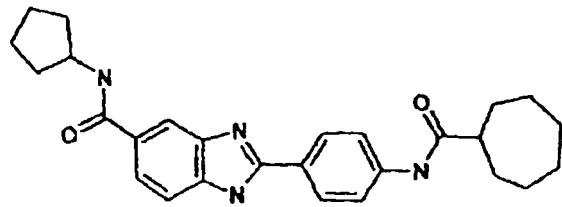
15



I.28

20

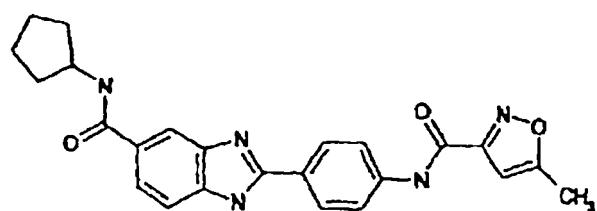
25



I.29

30

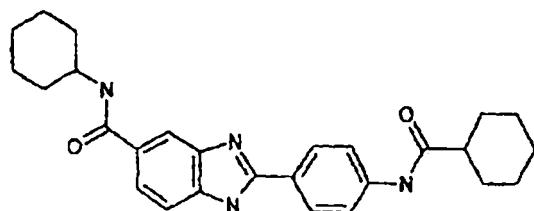
35



I.30

40

45



I.31

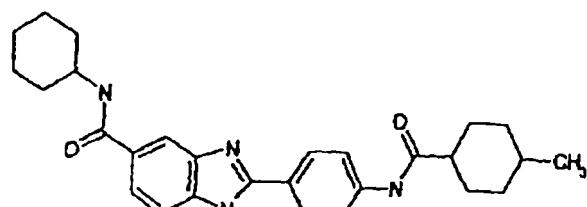
50

55

60

65

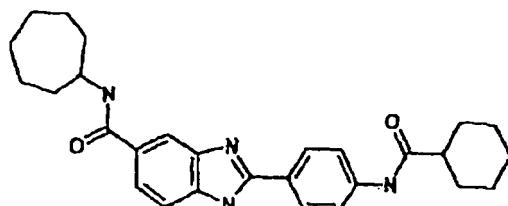
5



I.32

10

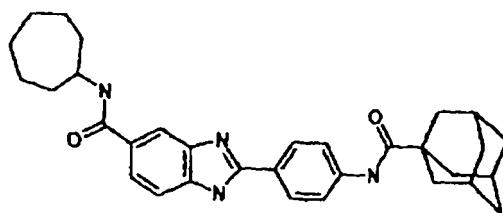
15



I.33

20

25

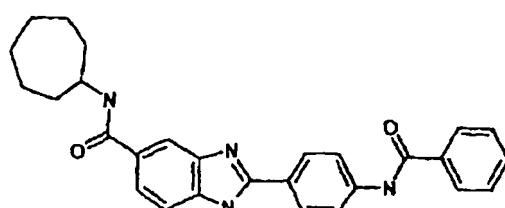


I.34

30

35

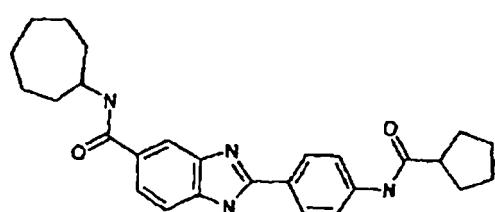
40



I.35

45

50



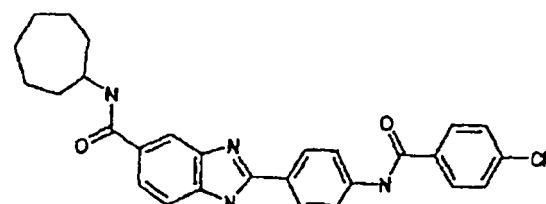
I.36

55

60

65

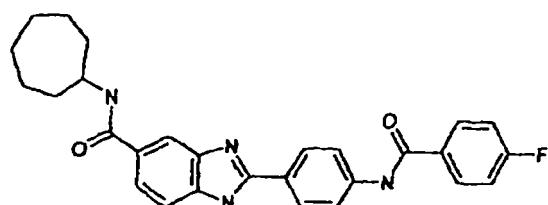
5



I.37

10

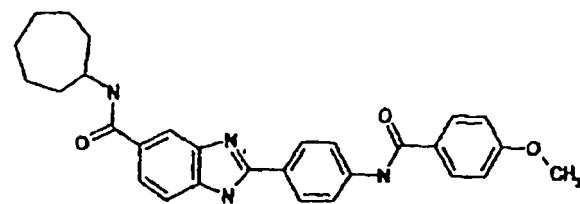
15



I.38

20

25

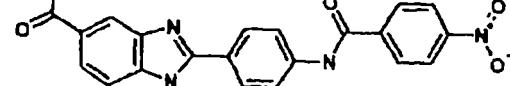


I.39

30

40

35

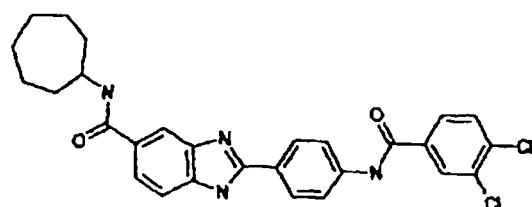


I.40

45

50

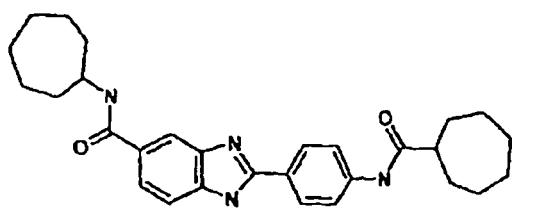
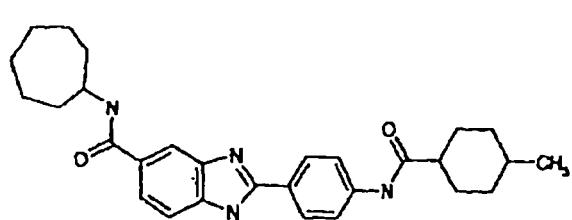
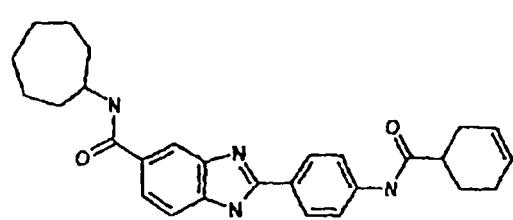
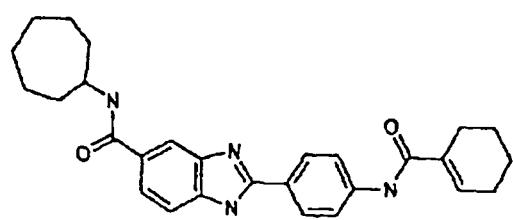
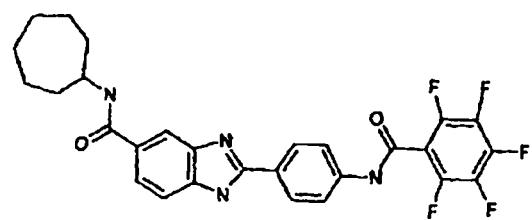
55



I.41

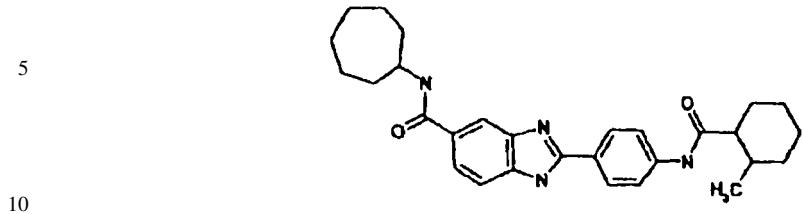
60

65

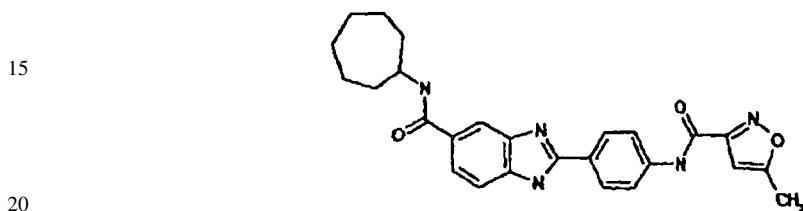


60

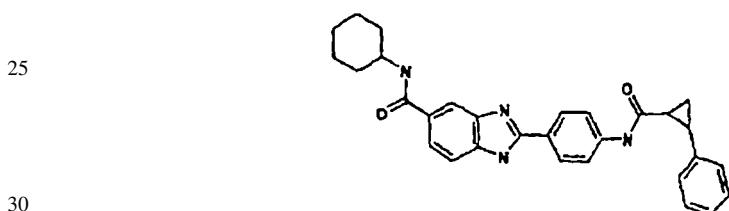
65



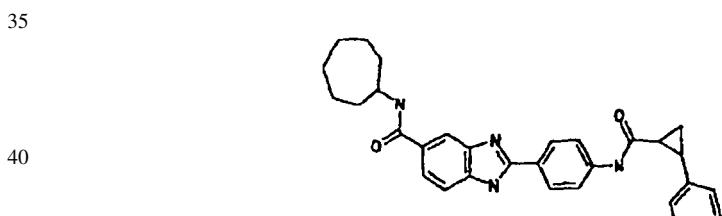
I.47



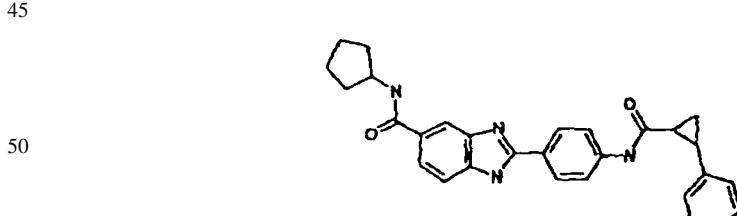
1.48



I.49



1.50



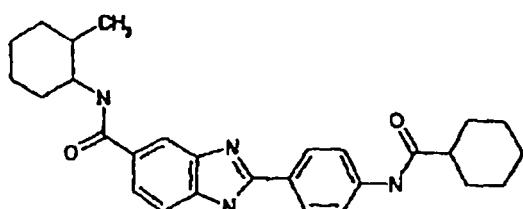
1.51

55

60

65

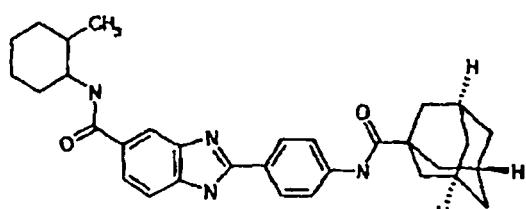
5



I.52

10

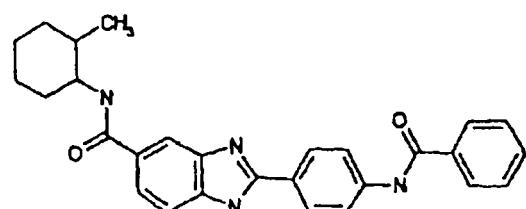
15



I.53

20

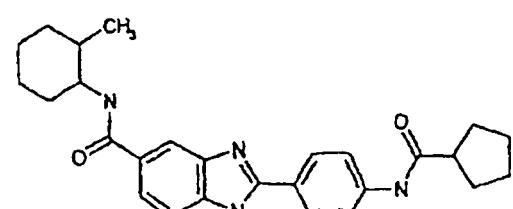
25



I.54

30

35



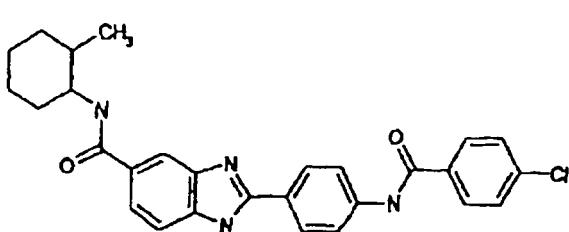
I.55

40

45

50

55

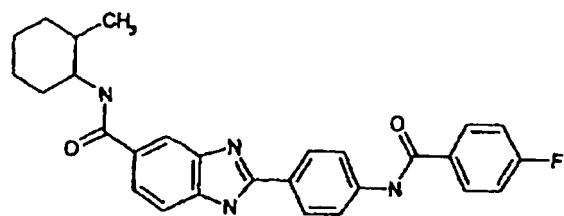


I.56

60

65

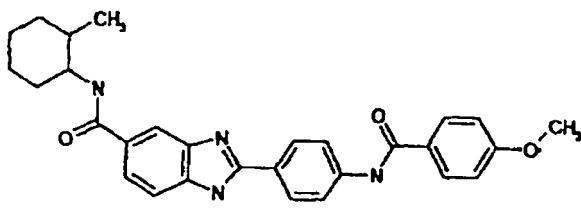
5



I.57

10

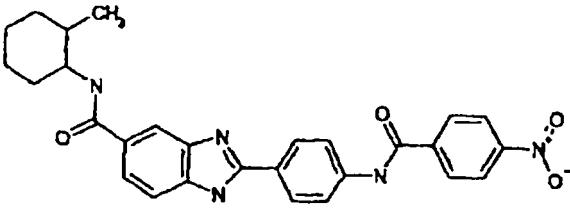
15



I.58

20

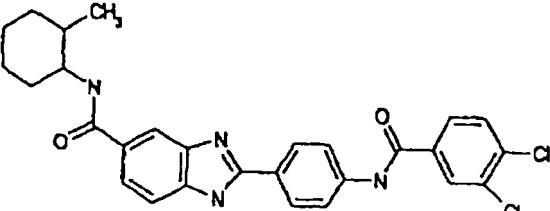
25



I.59

30

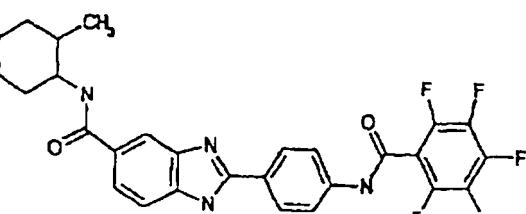
35



I.60

40

45



I.61

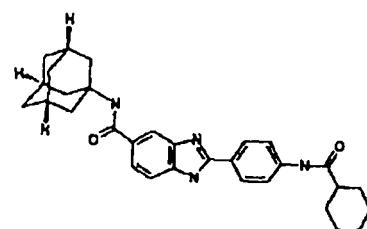
50

55

60

65

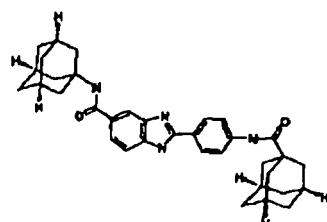
5



I.62

10

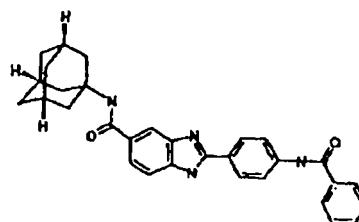
15



I.63

20

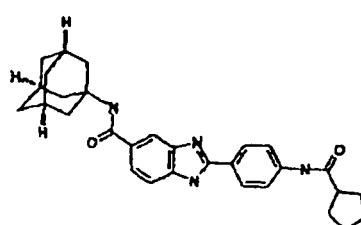
25



I.64

30

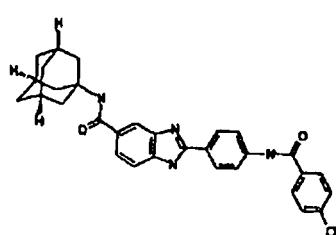
35



I.65

40

45



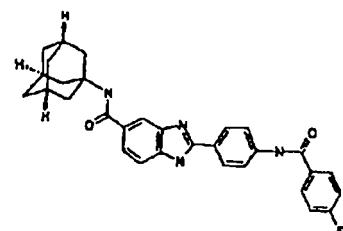
I.66

50

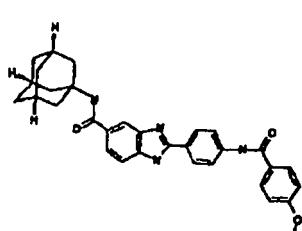
55

60

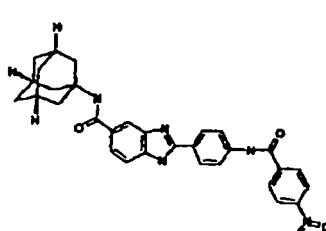
65



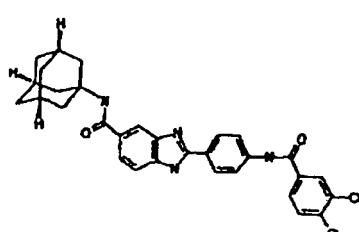
1.67



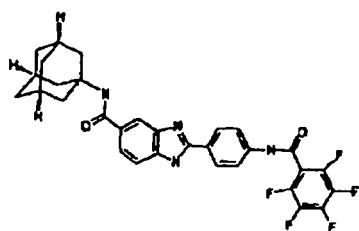
L68



169



1.70

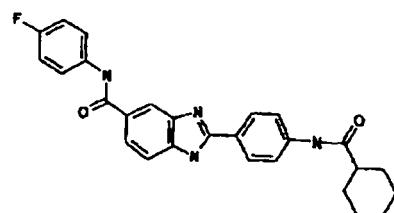


1.71

60

65

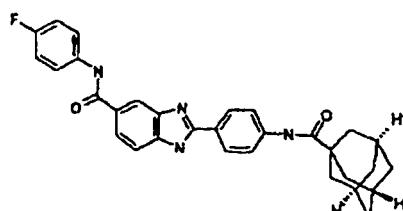
5



I.72

10

15

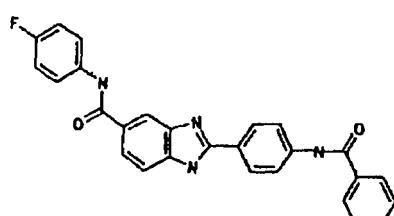


I.73

20

25

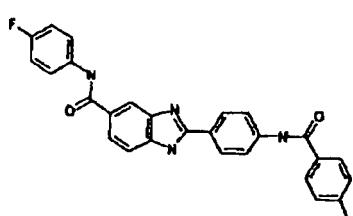
30



I.74

35

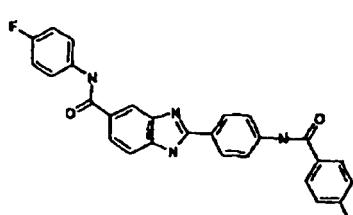
40



I.75

45

50

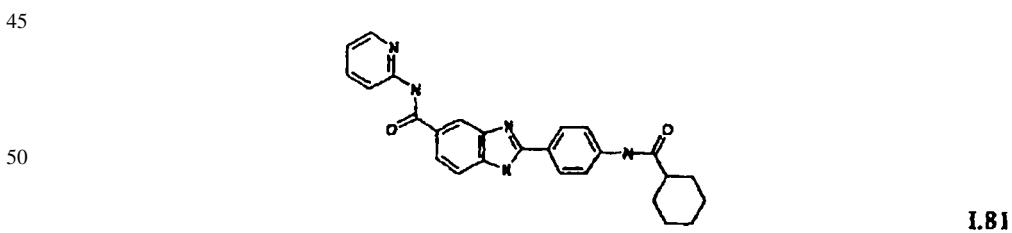
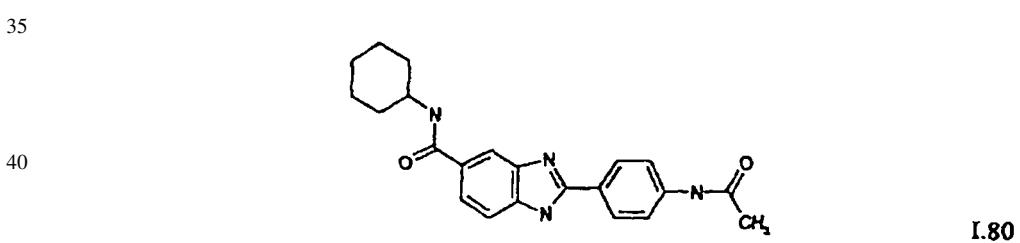
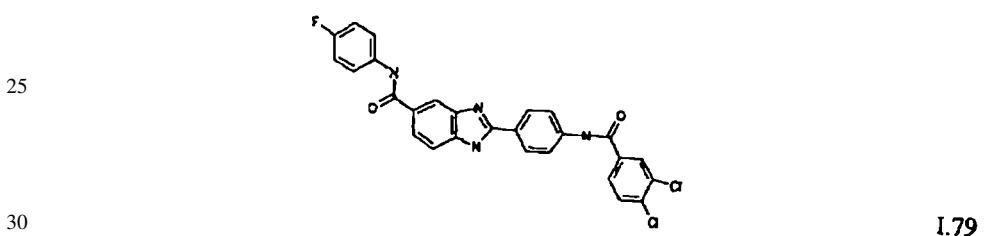
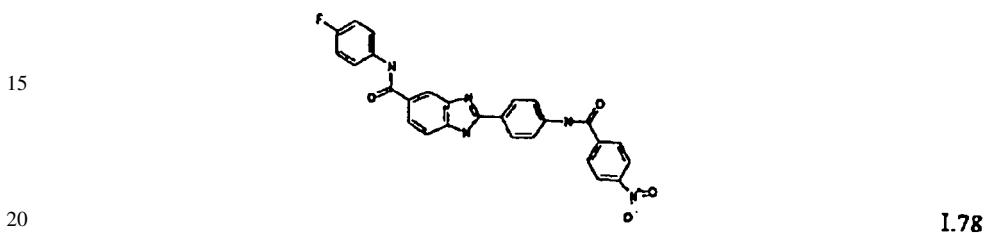
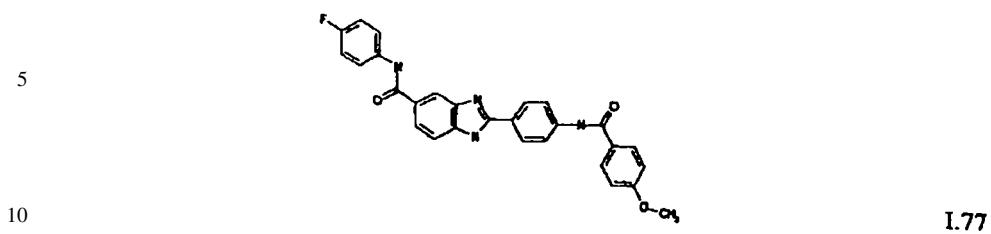


I.76

55

60

65

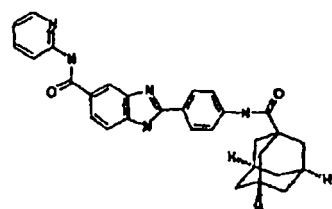


55

60

65

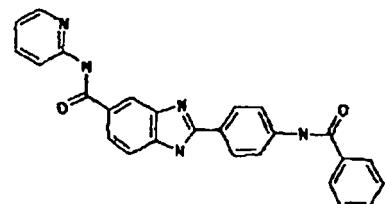
5



I.82

10

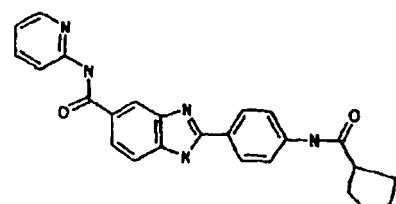
15



I.83

20

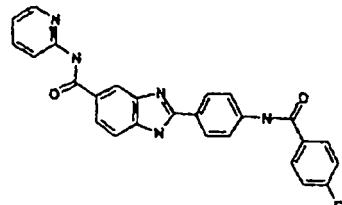
25



I.84

30

35

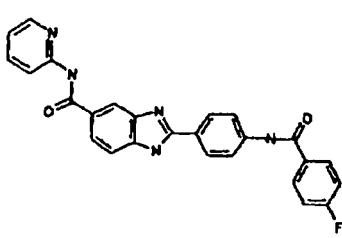


I.85

40

45

50



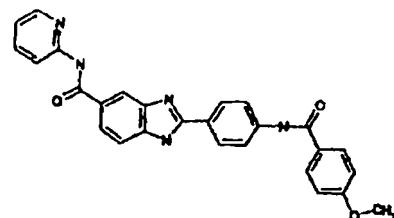
I.86

55

60

65

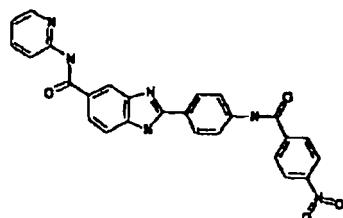
5



I.87

10

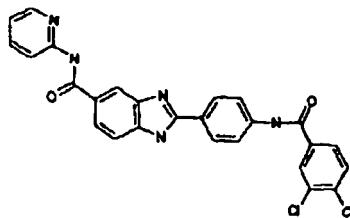
15



I.88

20

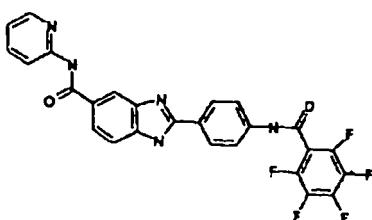
25



I.89

30

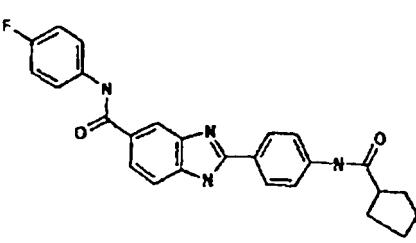
35



I.90

40

45



I.91

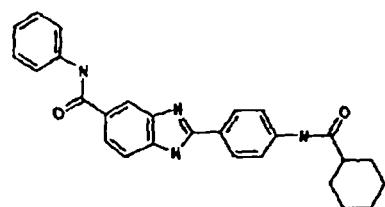
50

55

60

65

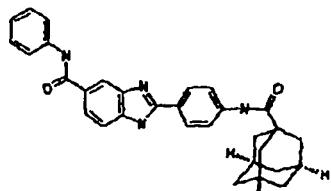
5



I.92

10

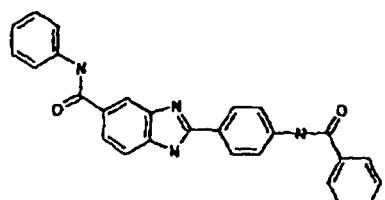
15



I.93

20

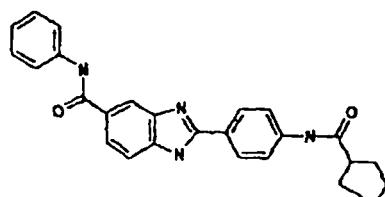
25



I.94

30

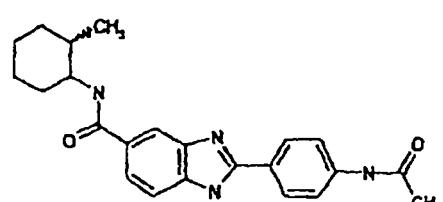
35



I.95

40

45



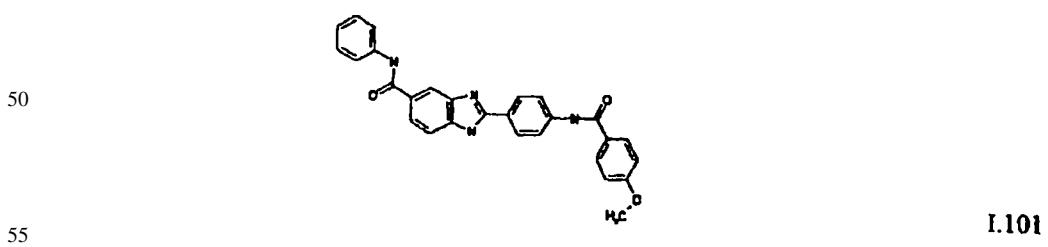
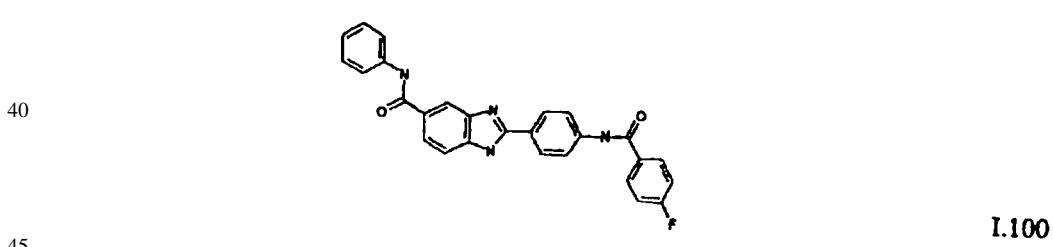
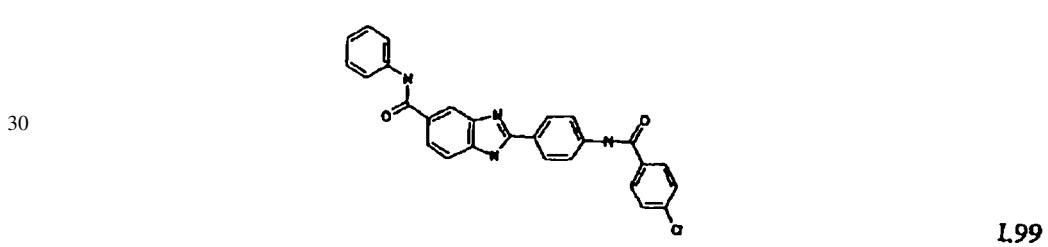
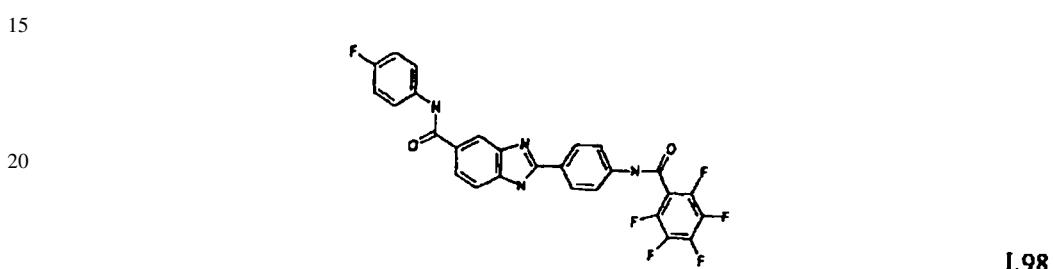
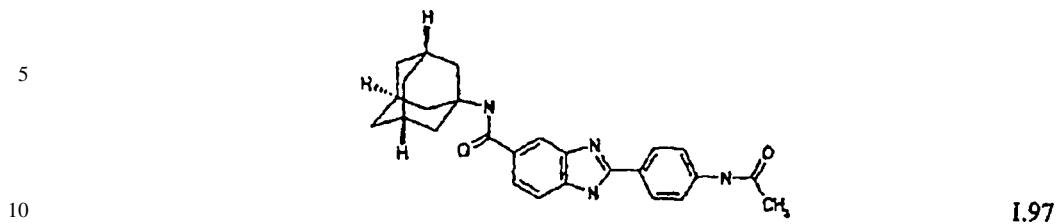
I.96

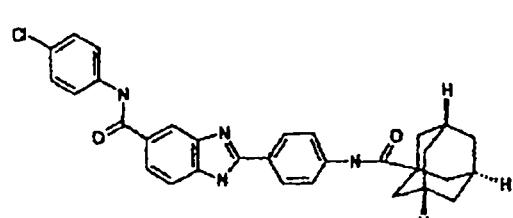
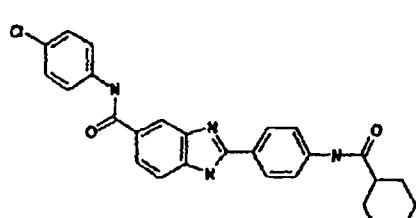
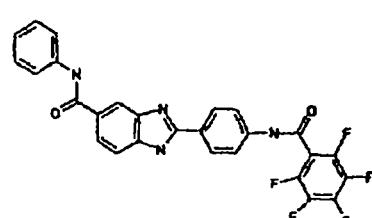
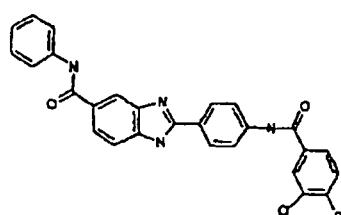
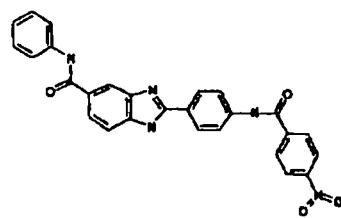
50

55

60

65

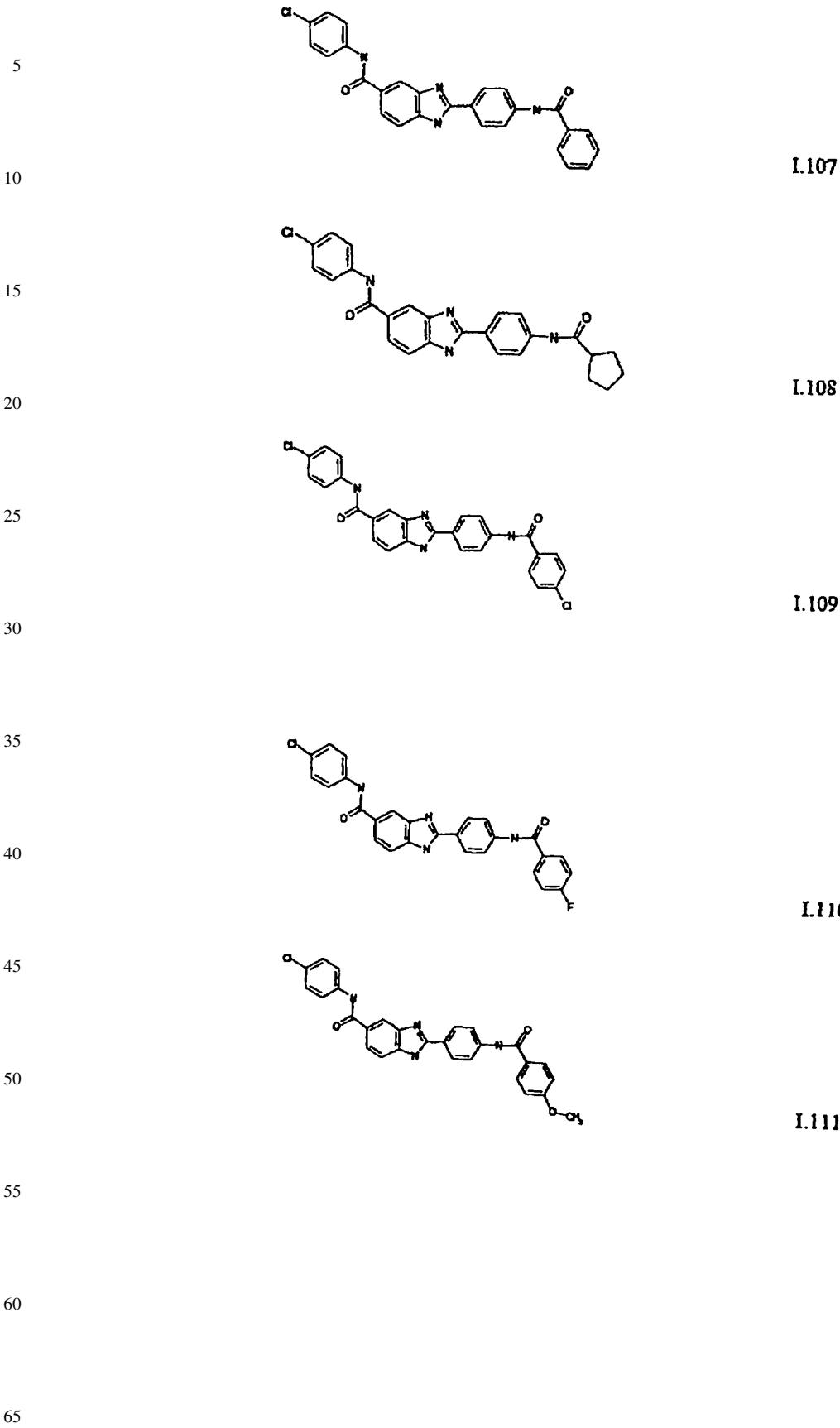


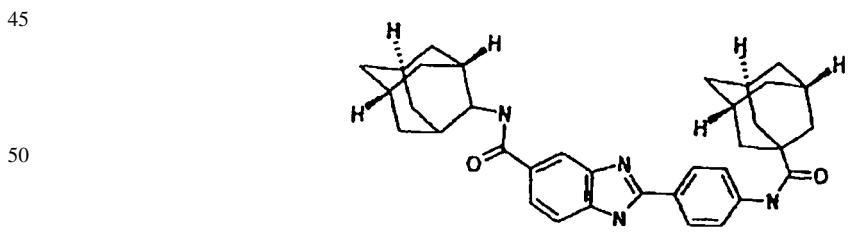
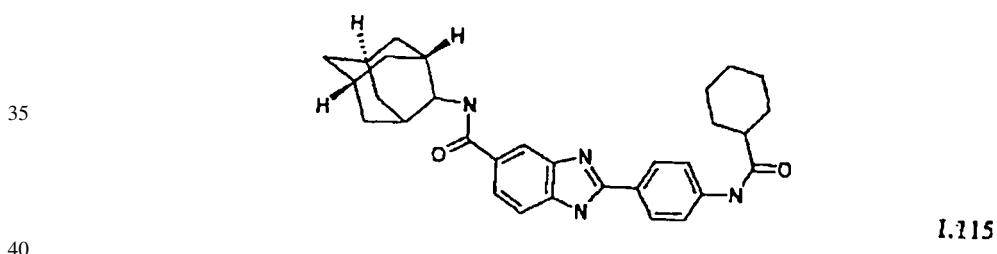
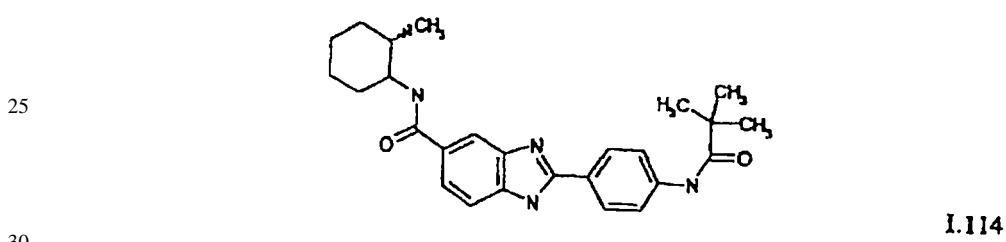
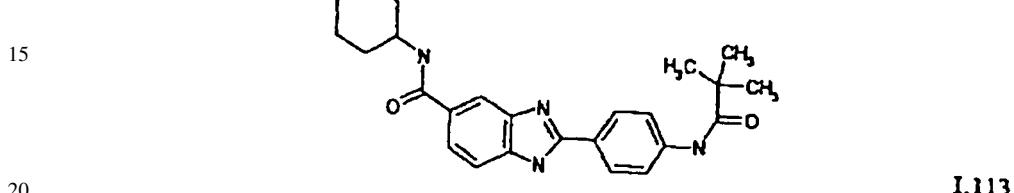
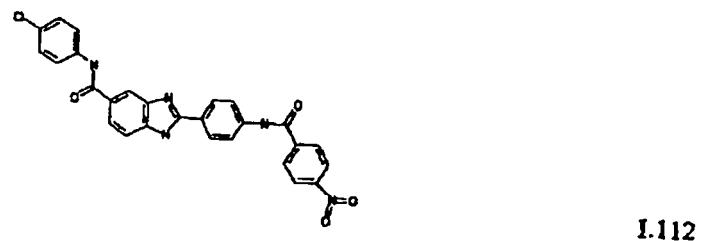


55

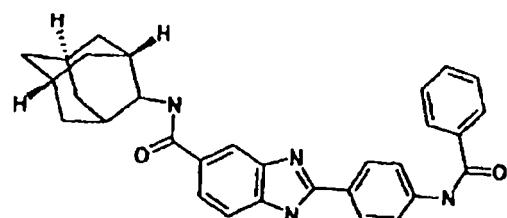
60

65





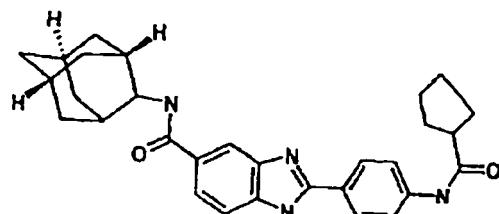
5



I.117

10

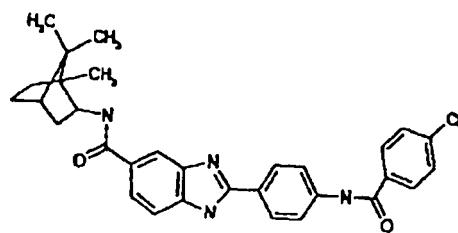
15



I.118

20

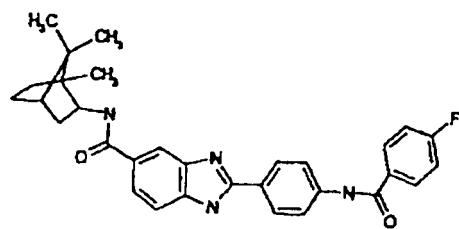
25



I.119

30

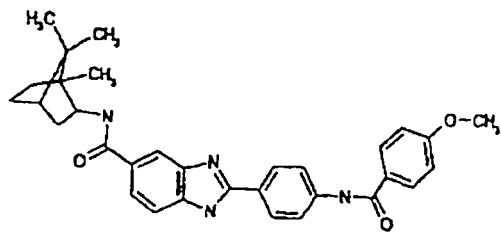
35



I.120

40

45



I.121

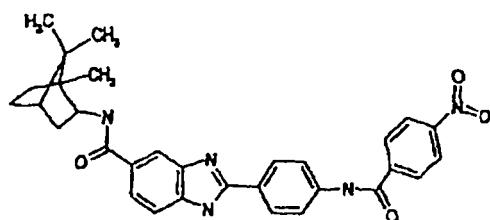
50

55

60

65

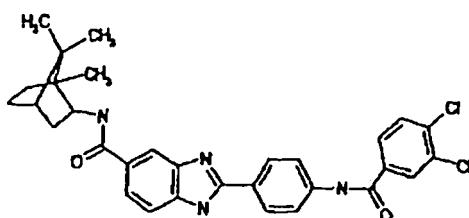
5



I.122

10

15

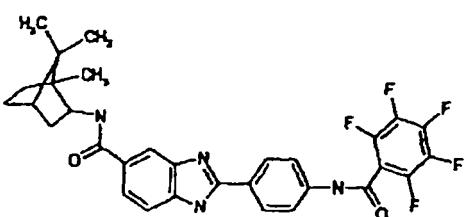


I.123

20

25

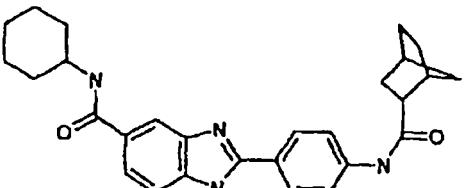
30



I.124

35

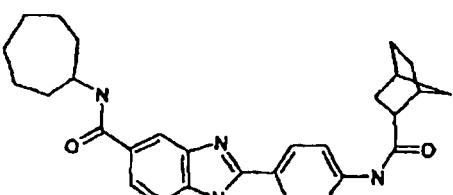
40



I.125

45

50



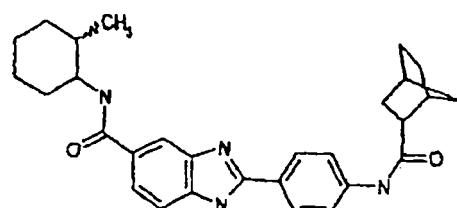
I.126

55

60

65

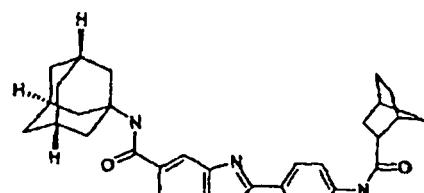
5



I.127

10

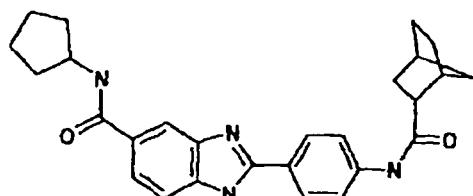
15



I.128

20

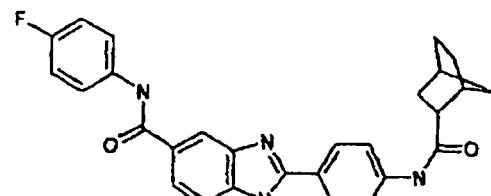
25



I.129

30

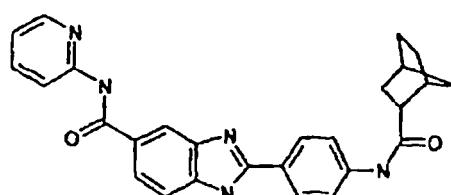
35



I.130

40

45



I.131

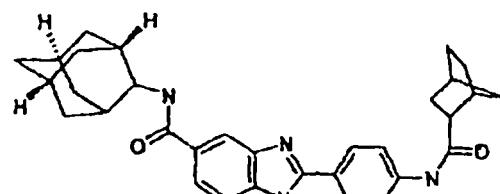
50

55

60

65

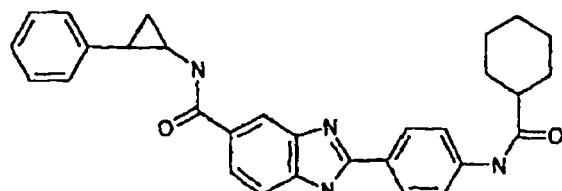
5



I.132

10

15

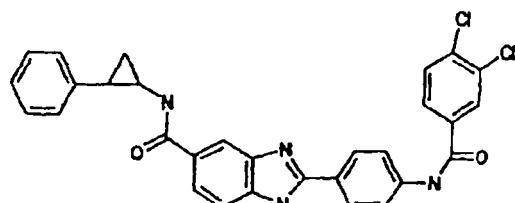


I.133

20

25

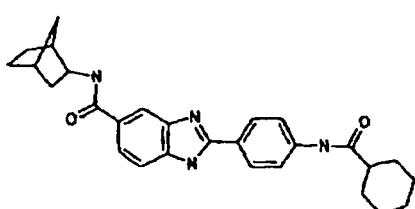
30



I.134

35

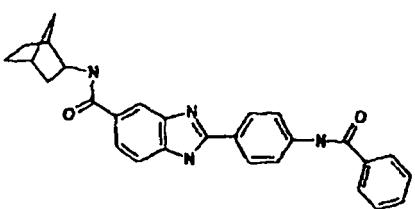
40



I.135

45

50



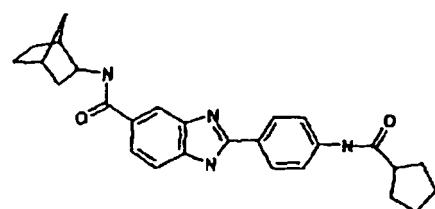
I.136

55

60

65

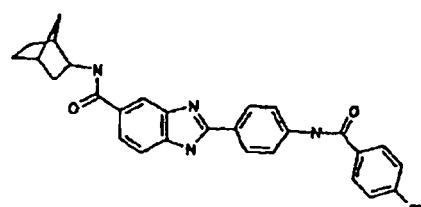
5



I.137

10

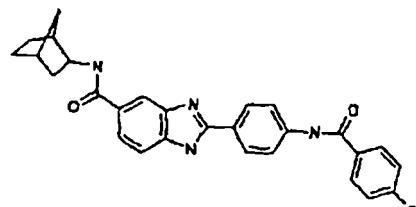
15



I.138

20

25

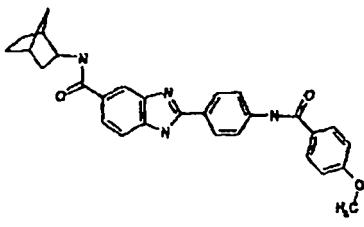


I.139

30

35

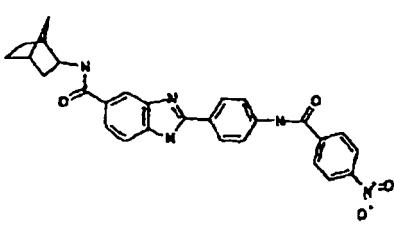
40



I.140

45

50

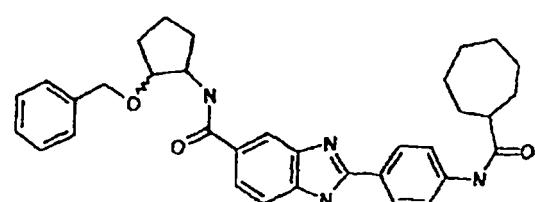
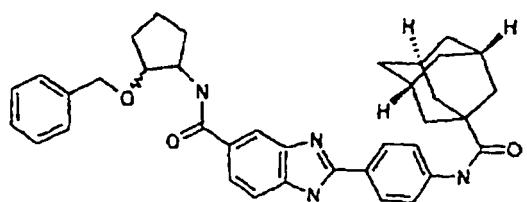
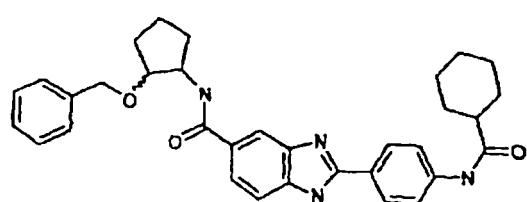
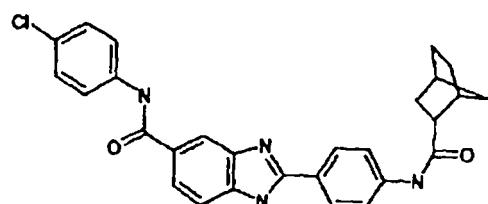
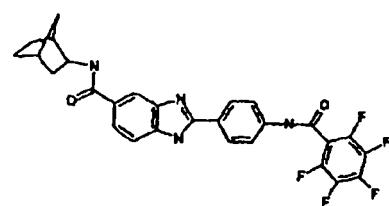


I.141

55

60

65

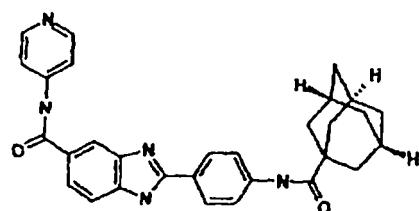


55

60

65

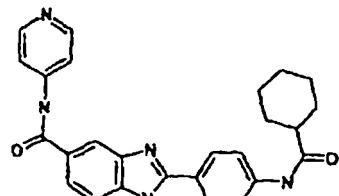
5



10

I.147

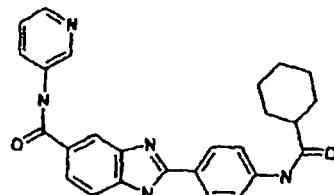
15



20

I.148

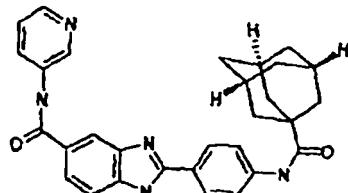
25



30

I.149

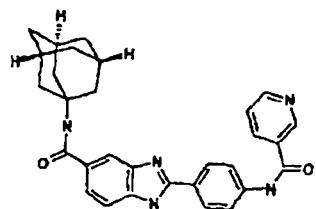
35



40

I.150

45



50

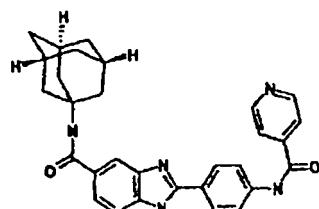
I.151

55

60

65

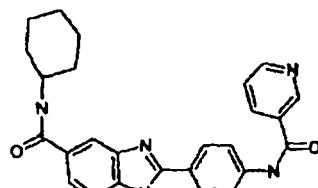
5



I.152

10

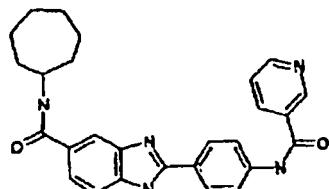
15



I.153

20

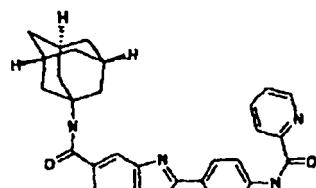
25



I.154

30

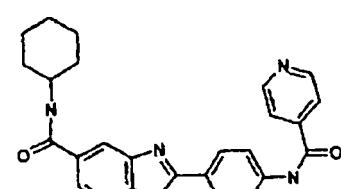
35



I.155

40

45



I.156

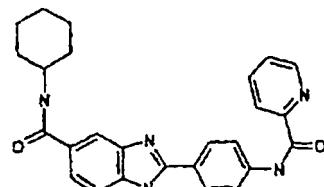
50

55

60

65

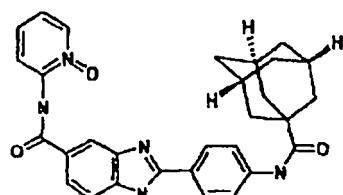
5



I.157

10

15

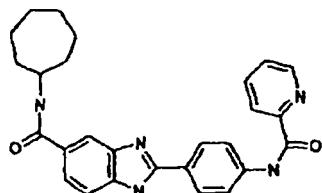


20

I.158

25

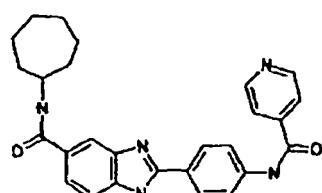
30



I.159

35

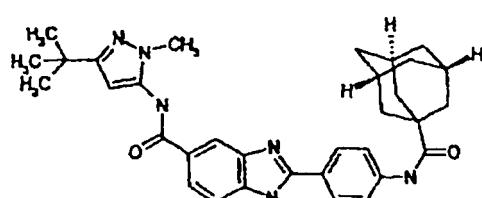
40



I.160

45

50

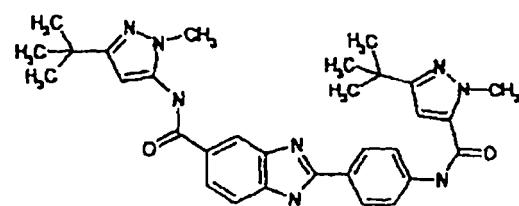


I.161

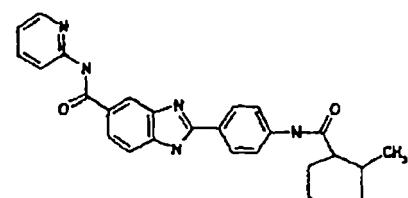
55

60

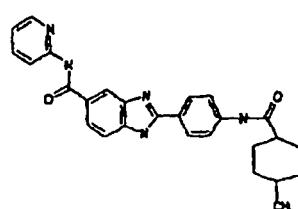
65



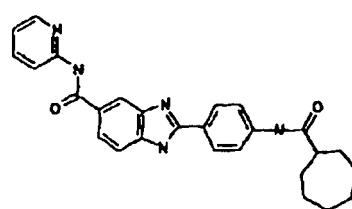
10



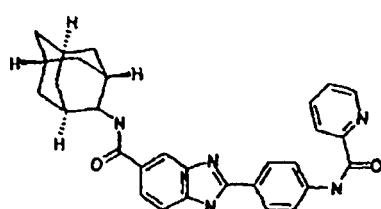
20



30



40

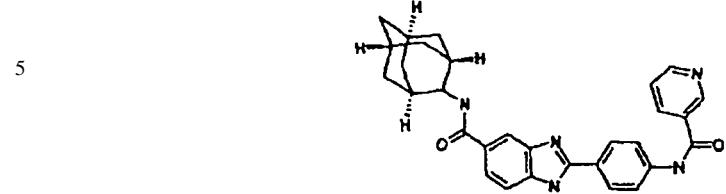


50

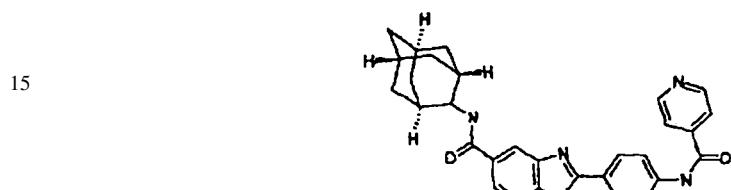
55

60

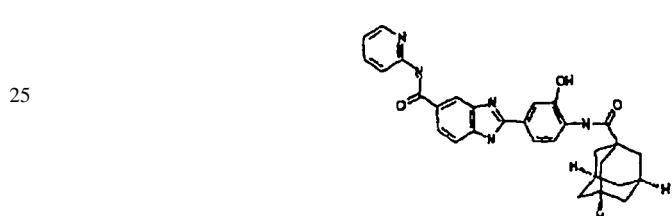
65



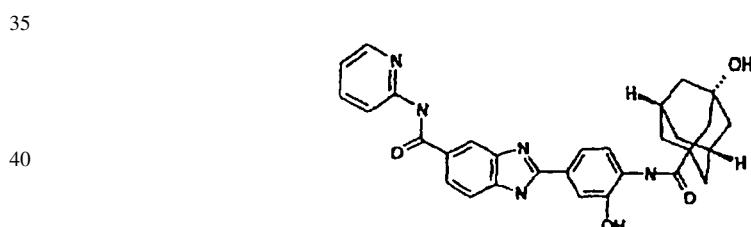
I.167



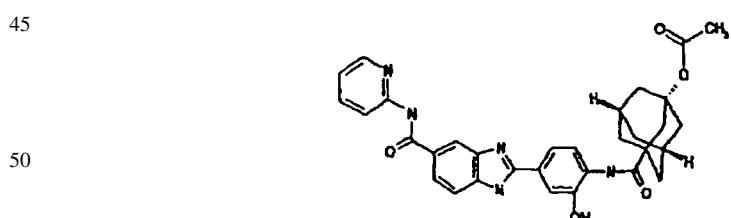
I.168



I.169



I.170

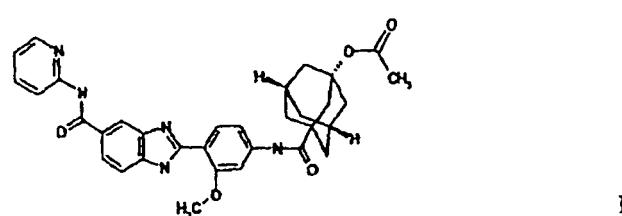
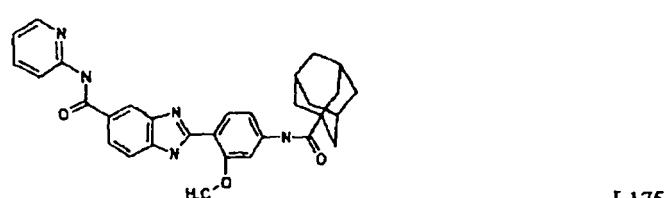
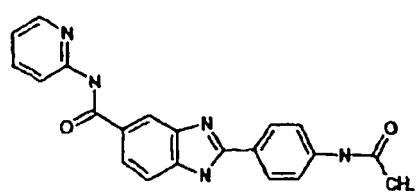
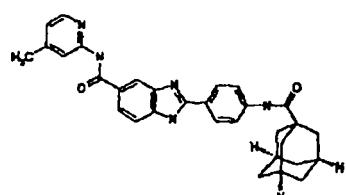
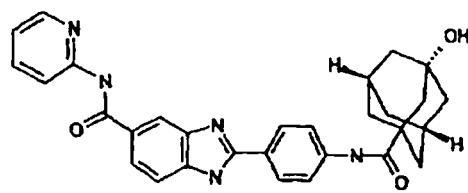


I.171

55

60

65

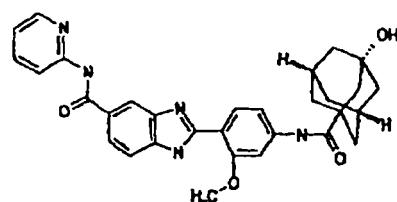


55

60

65

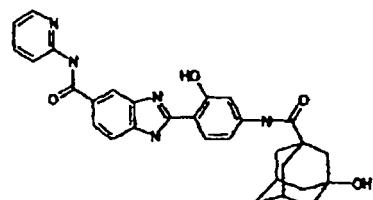
5



I.177

10

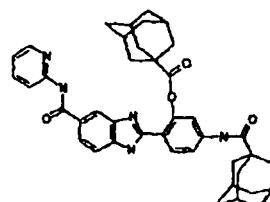
15



I.178

20

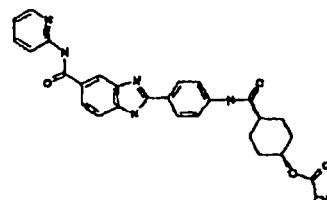
25



I.179

30

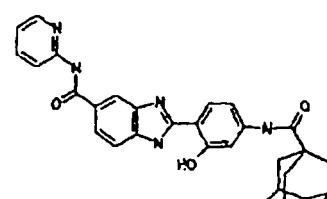
35



I.180

40

45



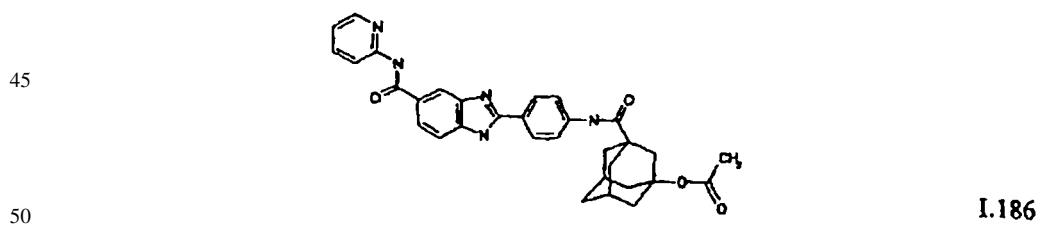
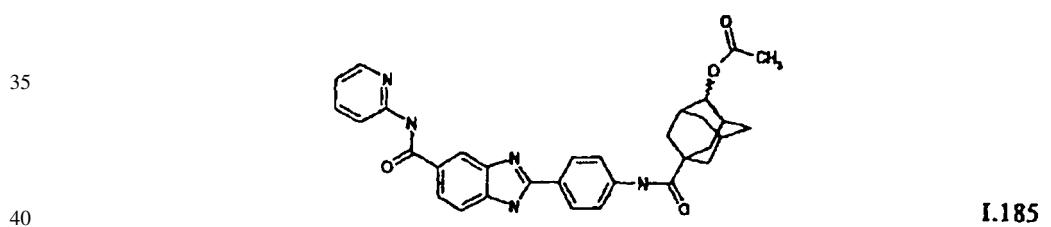
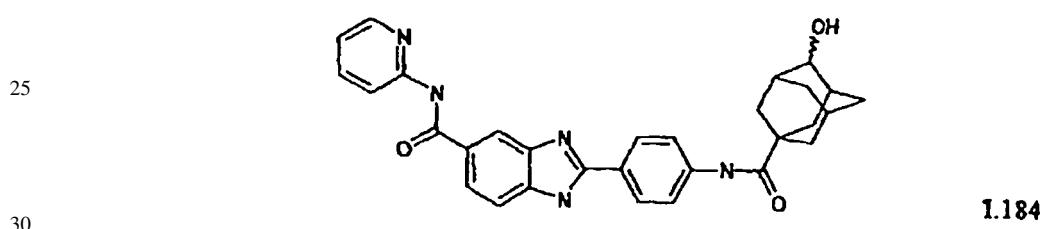
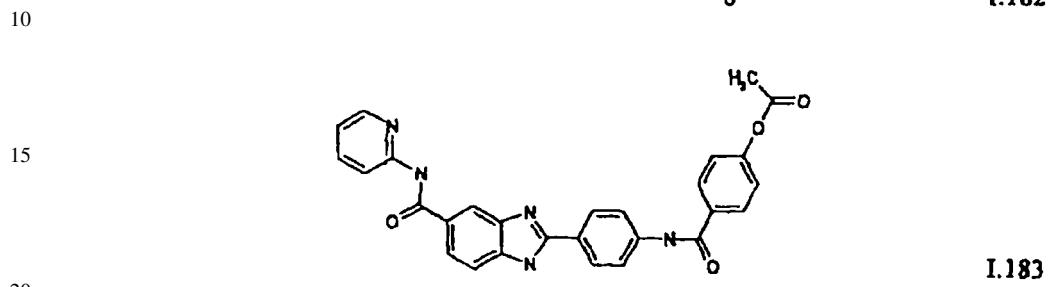
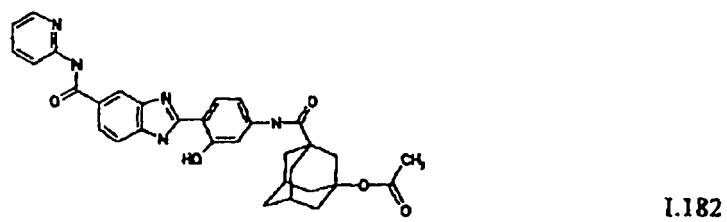
I.181

50

55

60

65

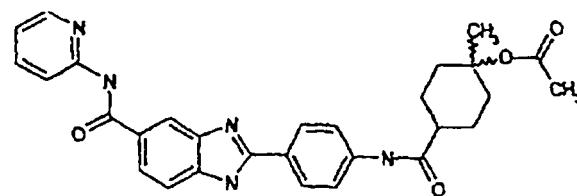


55

60

65

5



I.187

10

15

20

25

30

35

40

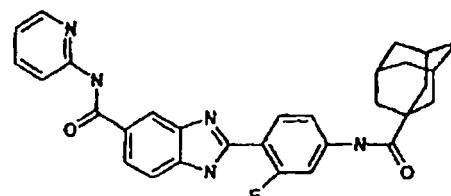
45

50

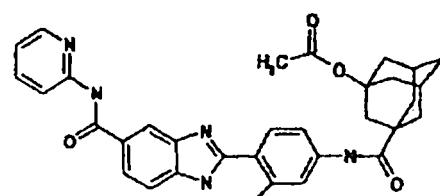
55

60

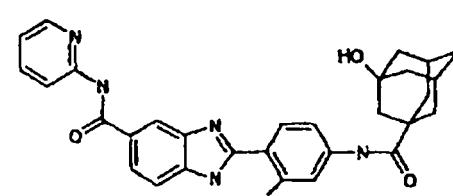
65



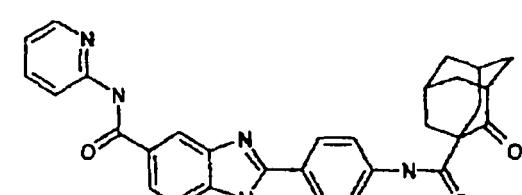
I.188



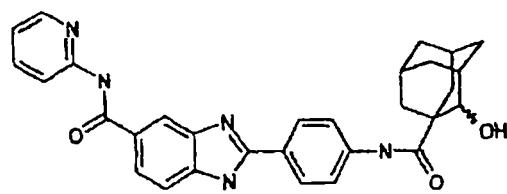
I.189



I.190

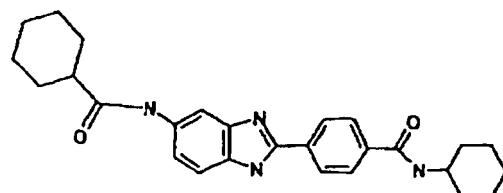


I.191



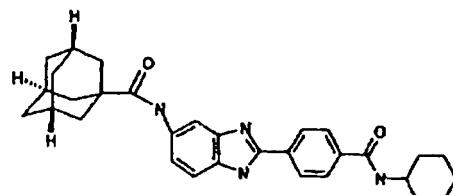
10

15



25

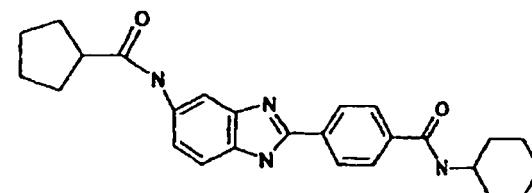
30



35

40

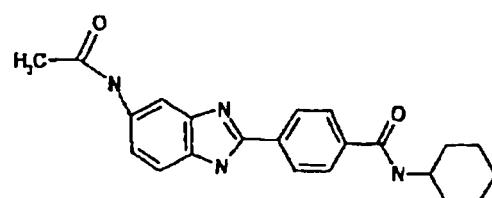
45



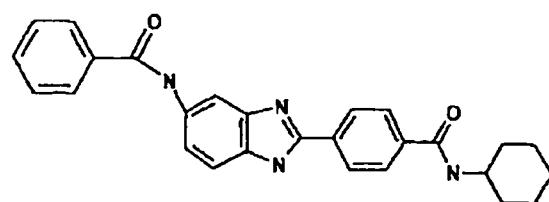
50

60

65



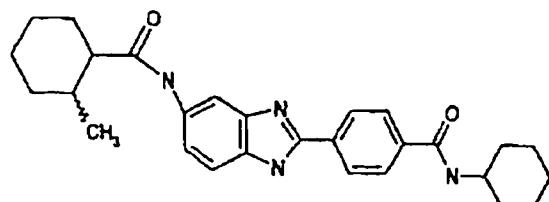
5



II.5

10

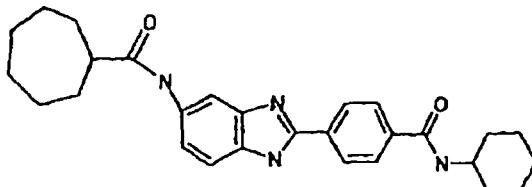
15



II.6

20

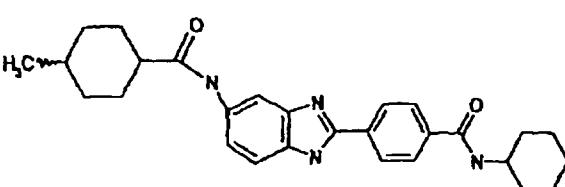
25



II.7

30

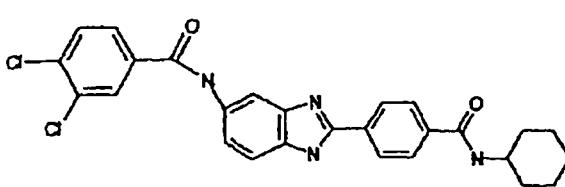
35



II.8

40

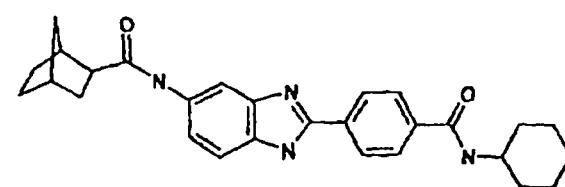
45



II.9

50

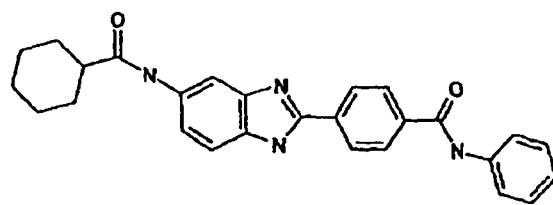
55



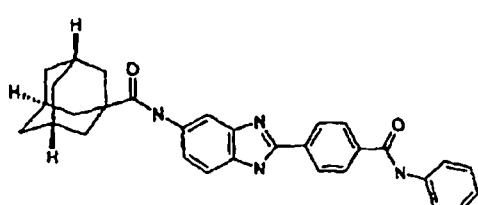
II.10

60

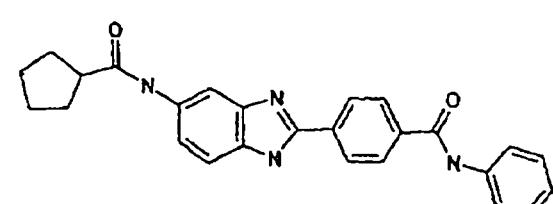
65



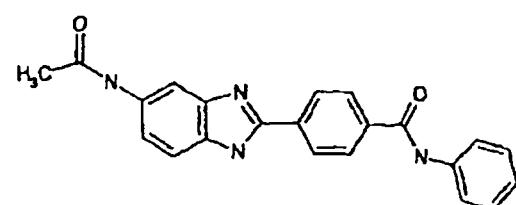
II.11



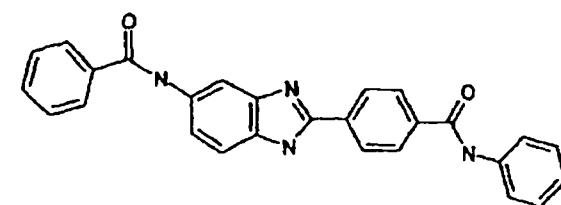
II.12



II.13



II.14

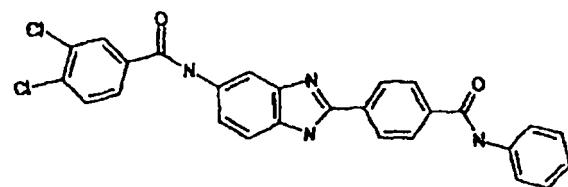


II.15

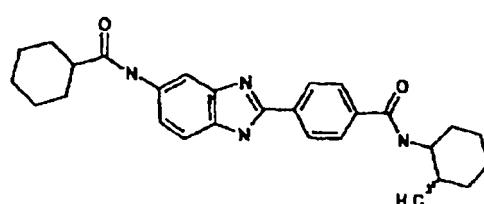
55

60

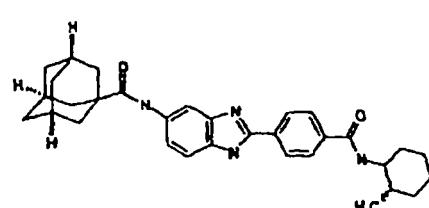
65



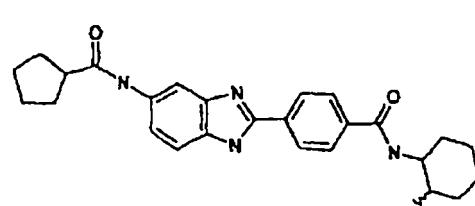
П.16



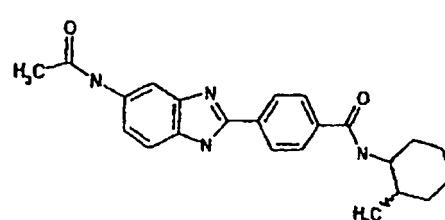
π.17



п.18



III 19



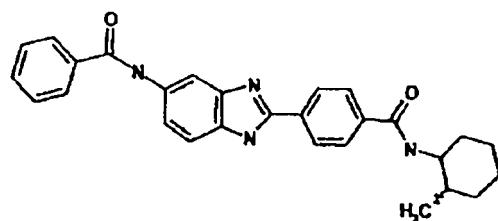
II.20

55

60

65

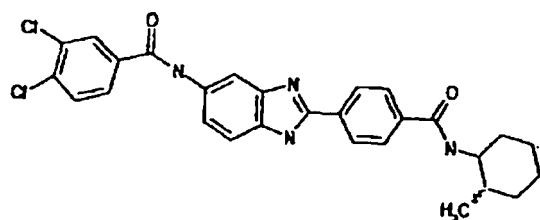
5



II.21

10

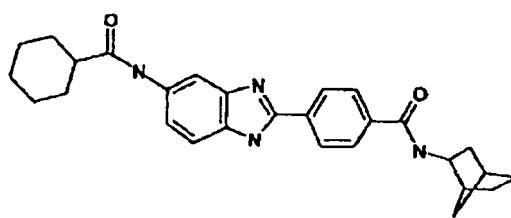
15



II.22

20

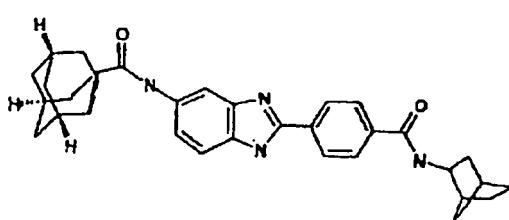
25



II.23

30

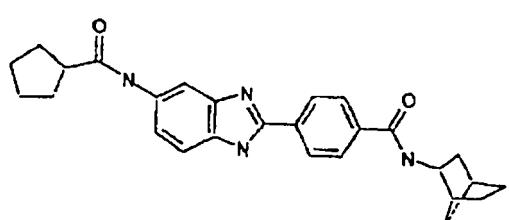
35



II.24

40

45



II.25

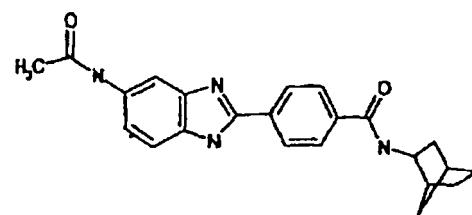
50

55

60

65

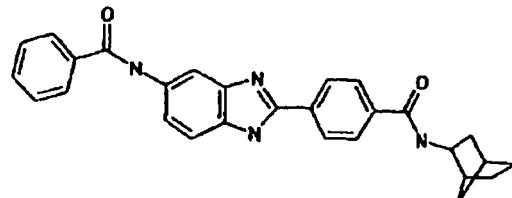
5



II.26

10

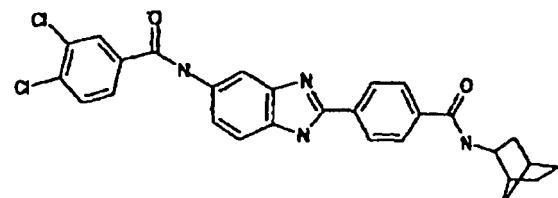
15



II.27

20

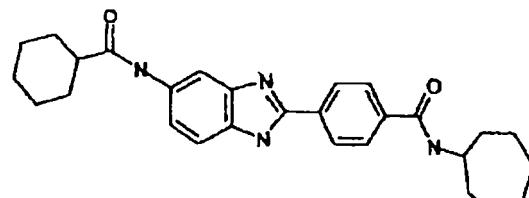
25



II.28

30

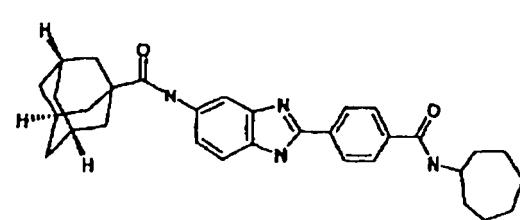
35



II.29

40

45



II.30

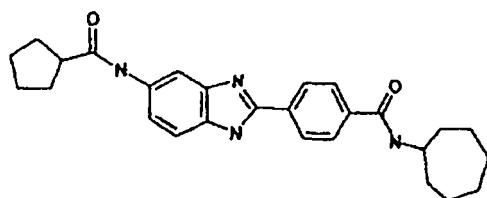
50

55

60

65

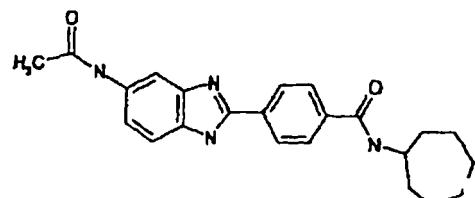
5



II.31

10

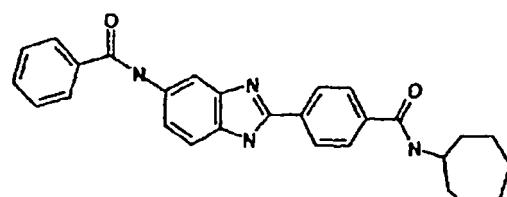
15



II.32

20

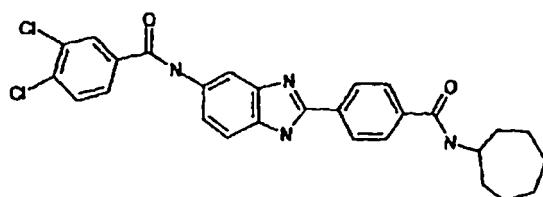
30



II.33

35

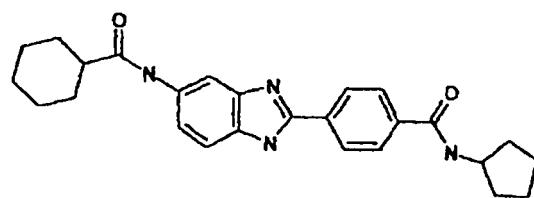
40



II.34

45

50

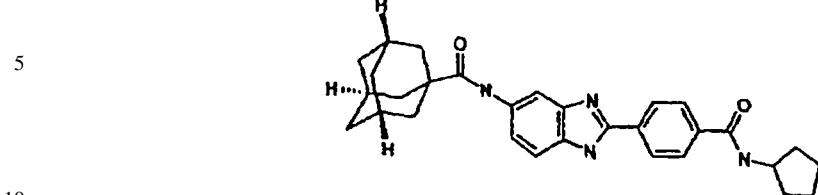


II.35

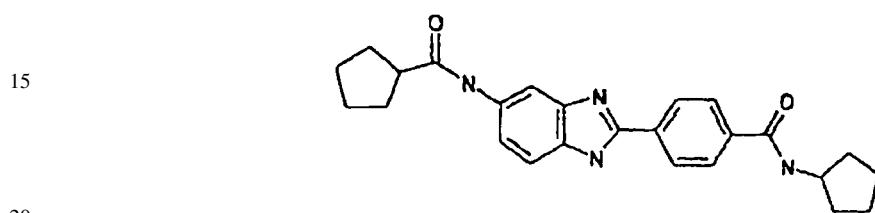
55

60

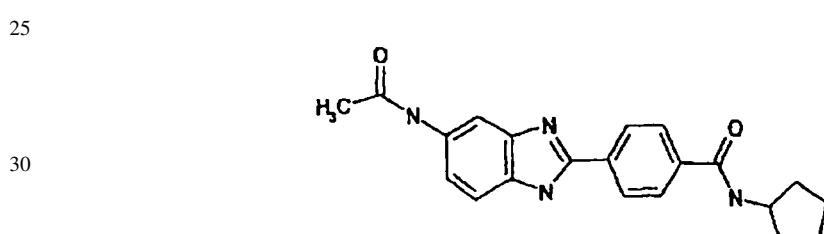
65



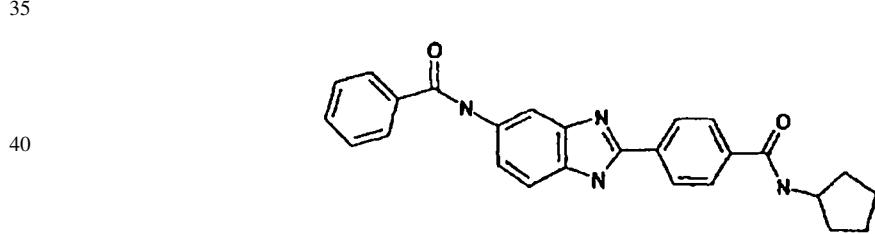
II.36



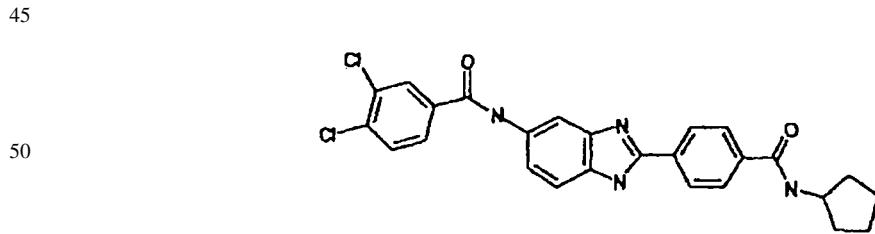
II.37



II.38



II.39

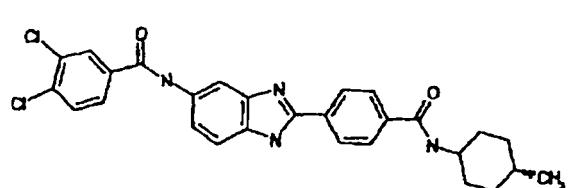
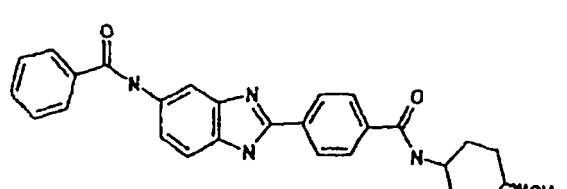
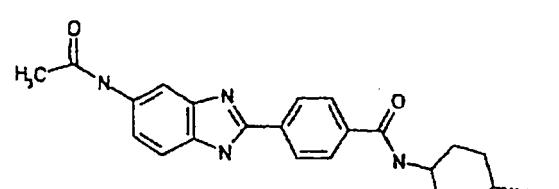
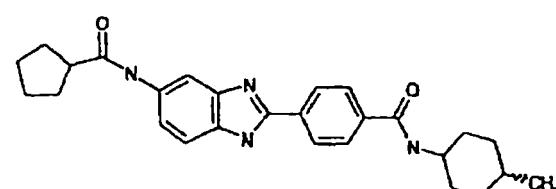
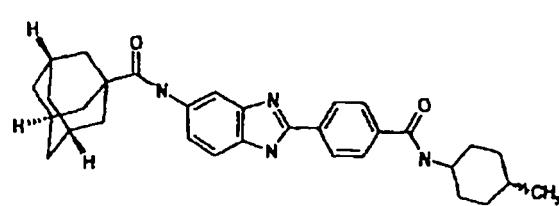
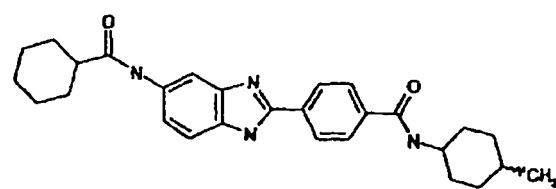


II.40

55

60

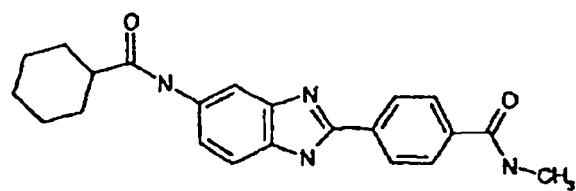
65



60

65

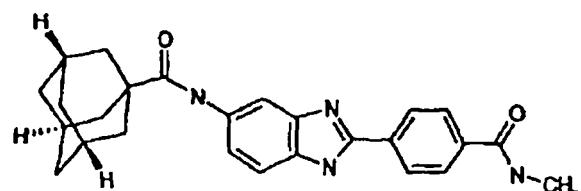
5



II.47

10

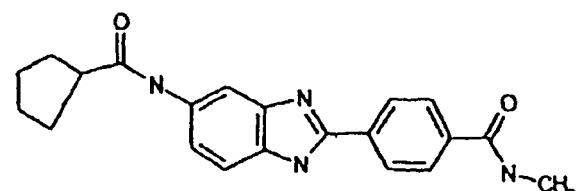
15



II.48

20

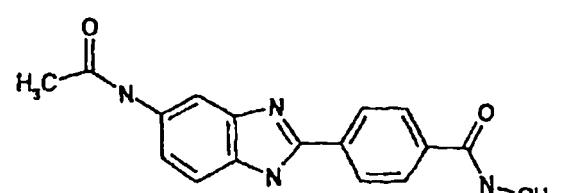
25



II.49

30

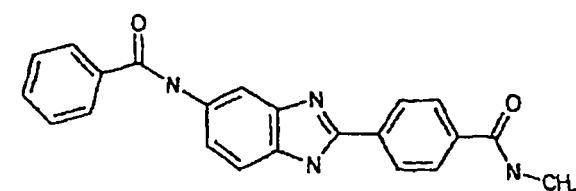
35



II.50

40

45



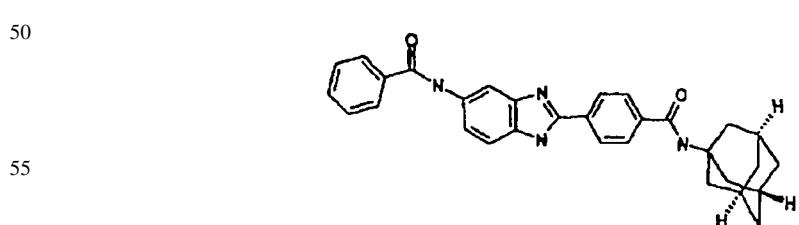
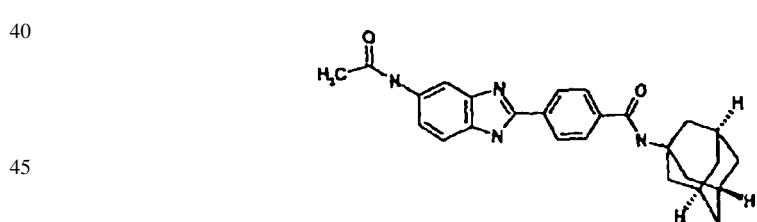
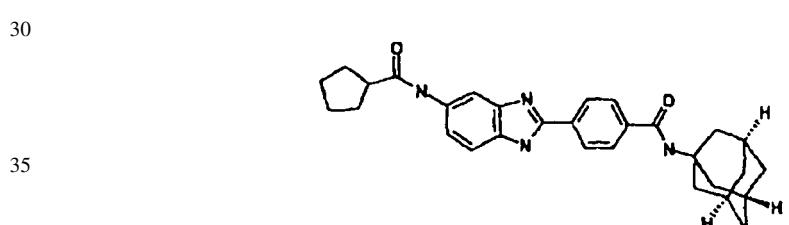
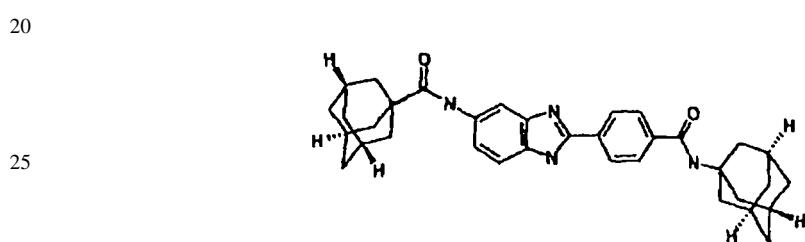
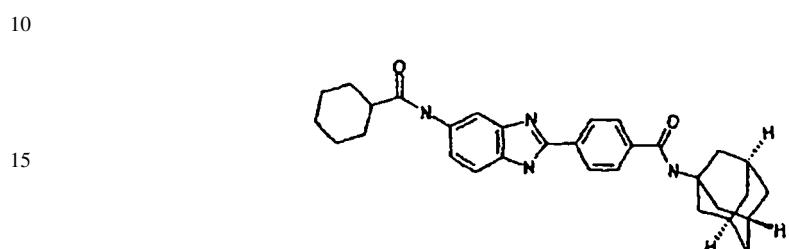
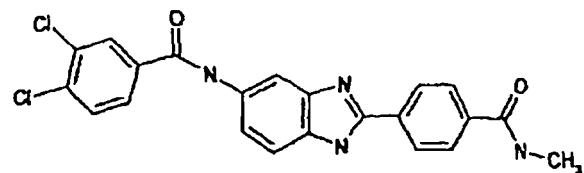
II.51

50

55

60

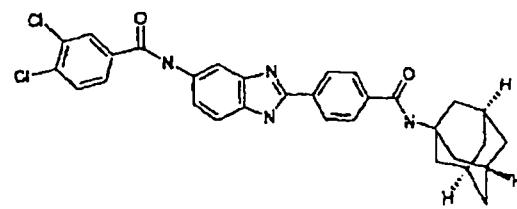
65



60

65

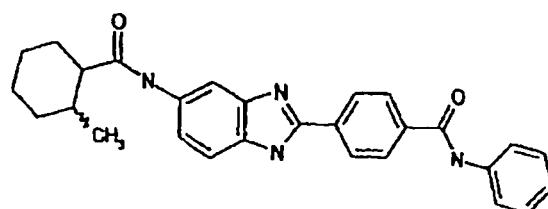
5



II.58

10

15

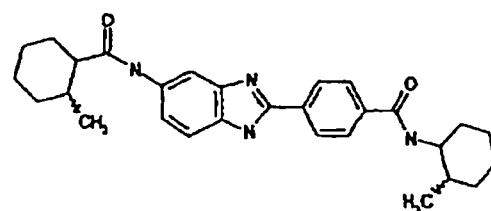


II.59

20

25

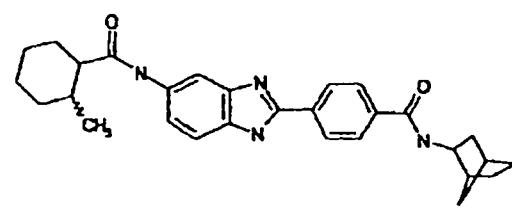
30



II.60

35

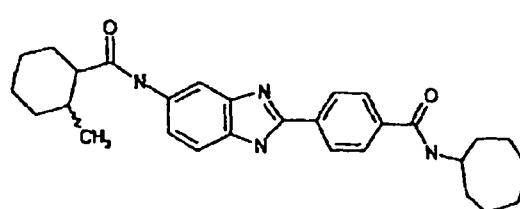
40



II.61

45

50



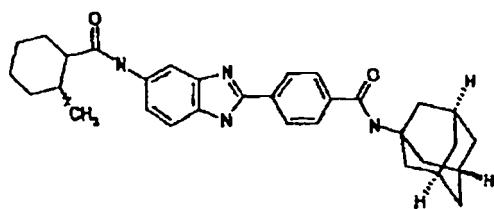
II.62

55

60

65

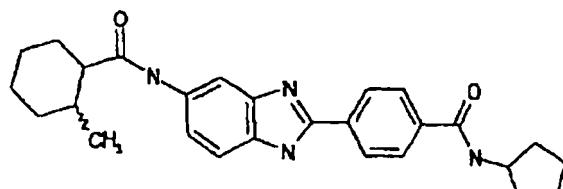
5



II.63

10

15

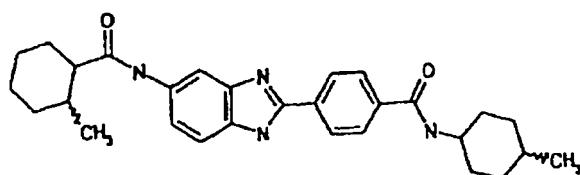


II.64

20

25

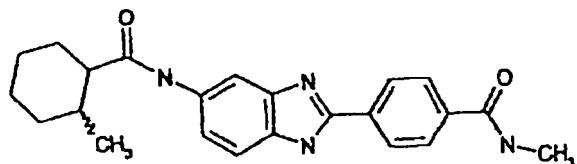
30



II.65

35

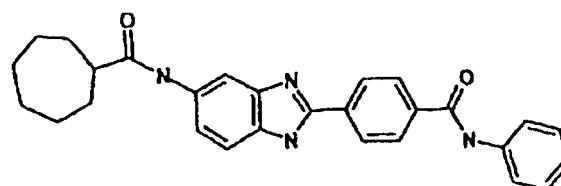
40



II.66

45

50



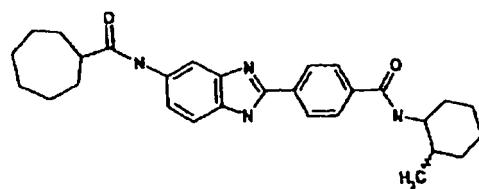
II.67

55

60

65

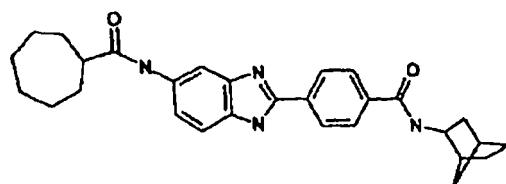
5



II.68

10

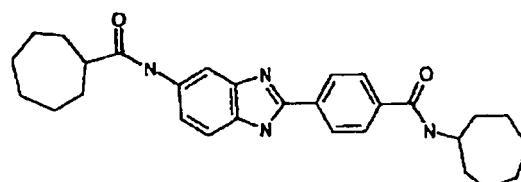
15



II.69

20

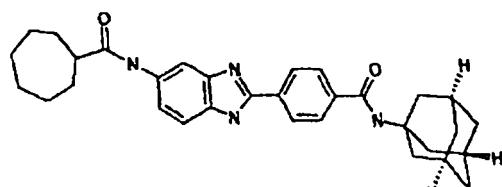
25



II.70

30

35

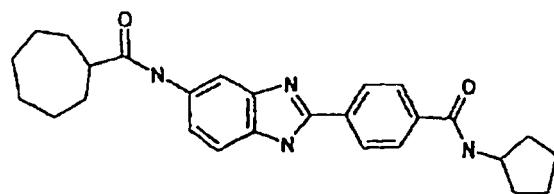


II.71

40

45

50



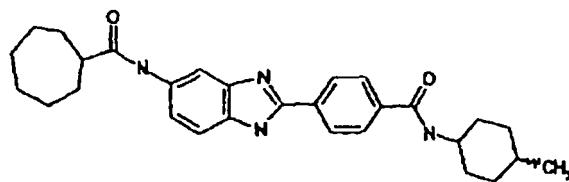
II.72

55

60

65

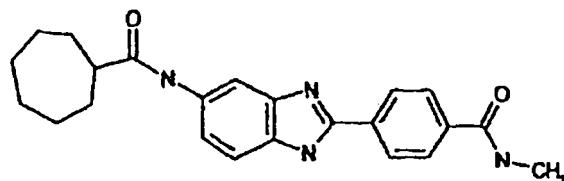
5



II.73

10

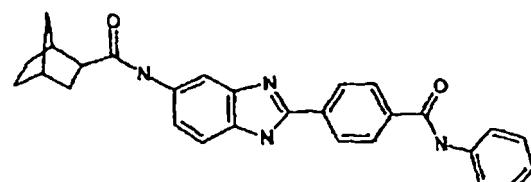
15



II.74

20

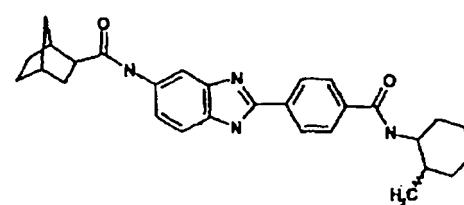
25



II.75

30

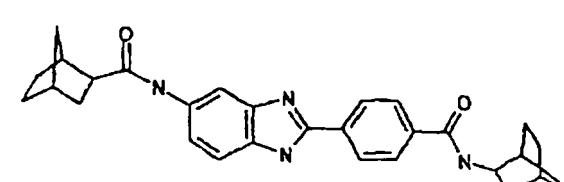
35



II.76

40

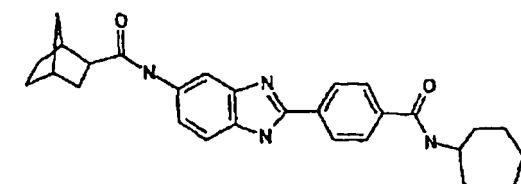
45



II.77

50

55

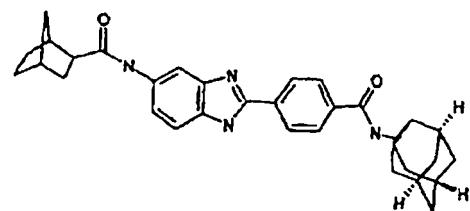


II.78

60

65

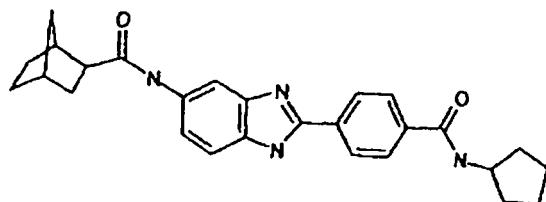
5



II.79

10

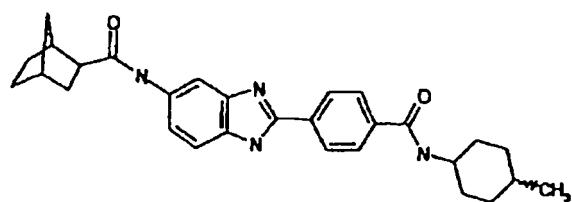
15



II.80

20

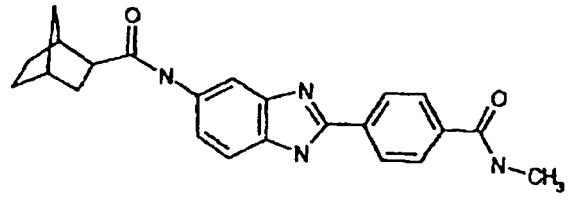
25



II.81

30

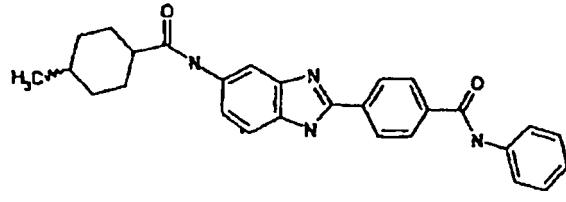
35



II.82

40

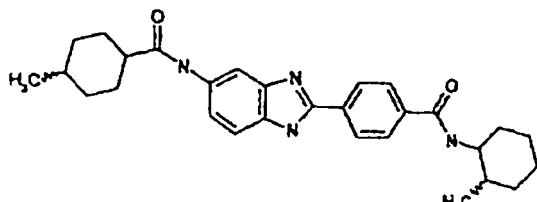
45



II.83

50

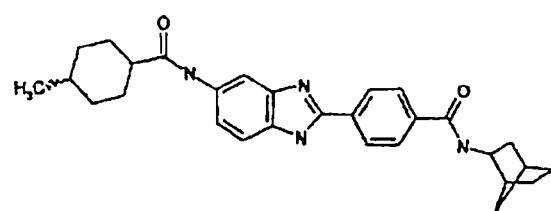
55



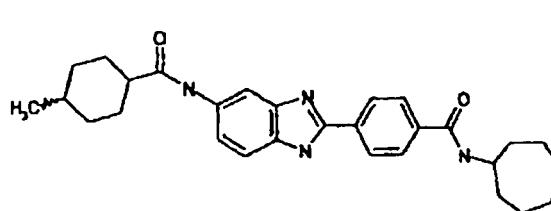
II.84

60

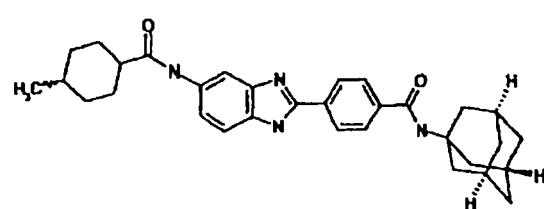
65



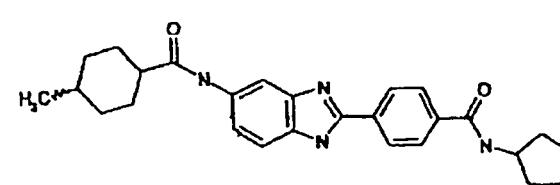
II.85



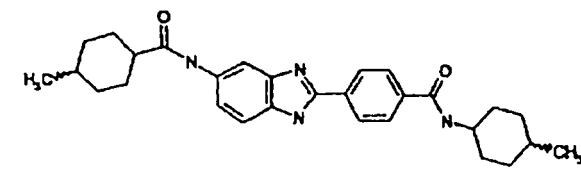
II.86



II.87



II.88



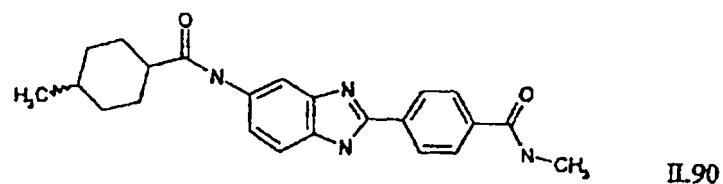
II.89

55

60

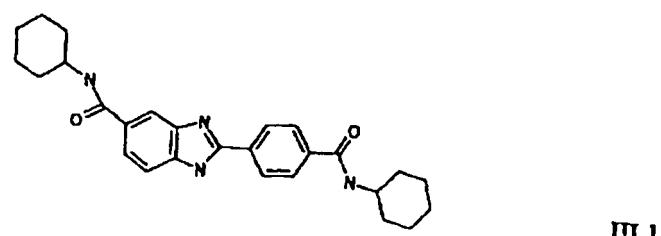
65

5



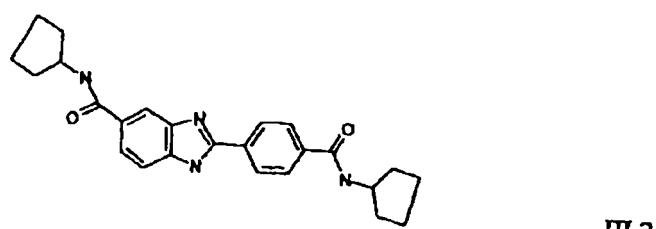
10

15



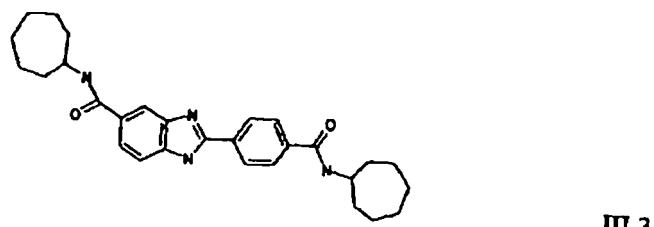
25

30



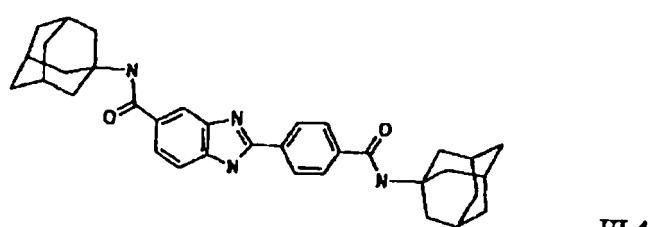
35

40



45

50

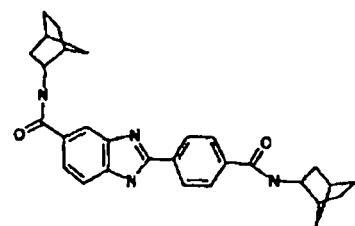


55

60

65

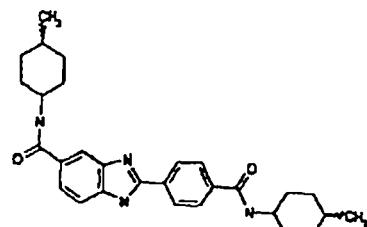
5



III.5

10

15



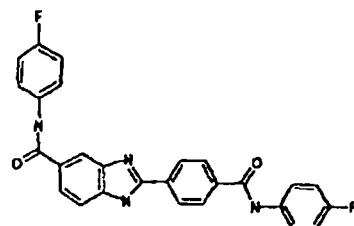
III.6

20

25

30

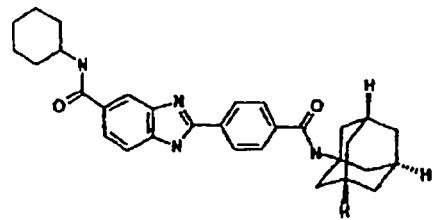
35



III.7

40

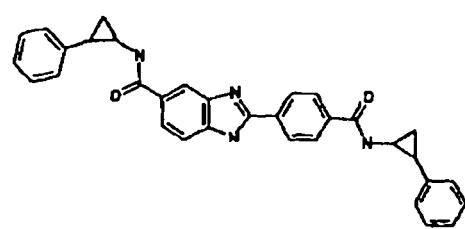
45



III.8

50

55

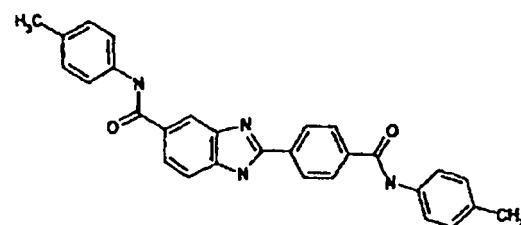


III.9

60

65

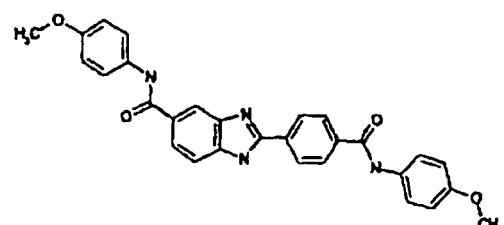
5



III.10

10

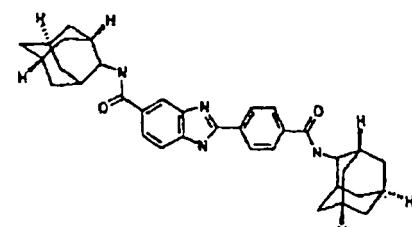
15



III.11

20

25

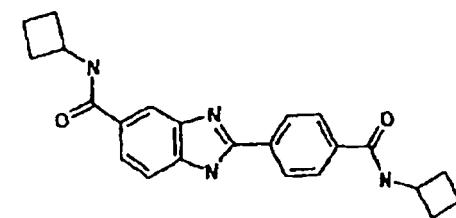


III.12

30

35

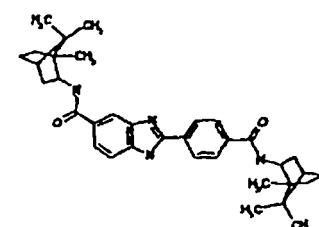
40



III.13

45

50



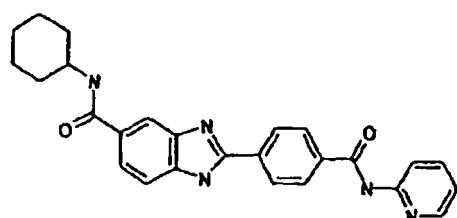
III.14

55

60

65

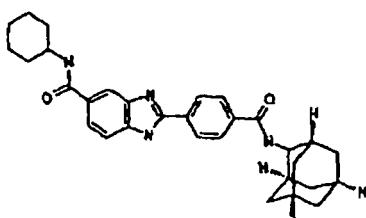
5



III.15

10

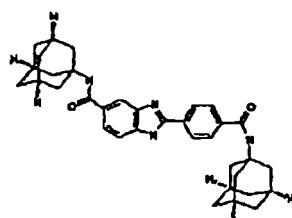
15



III.16

20

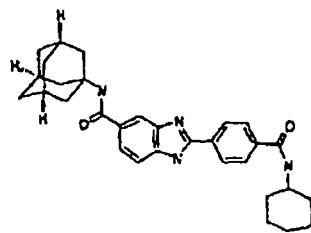
25



III.17

30

35

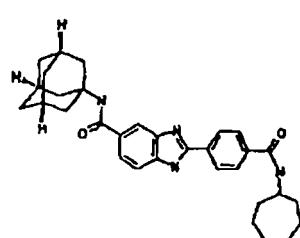


III.18

40

45

50



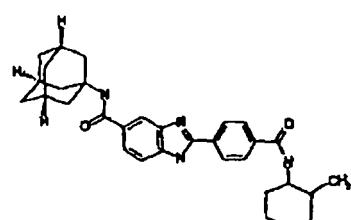
III.19

55

60

65

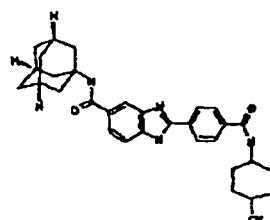
5



III.20

10

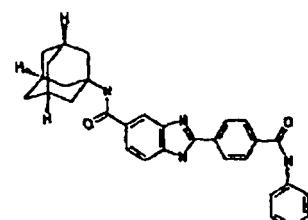
15



III.21

20

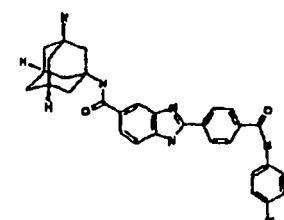
25



III.22

30

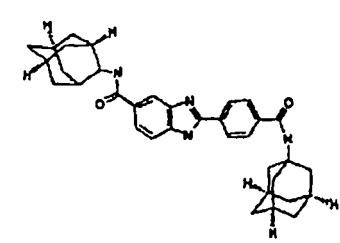
35



III.23

40

45



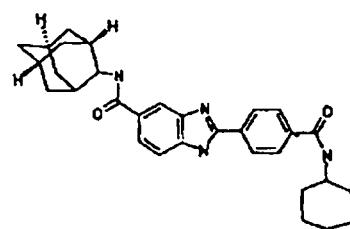
III.24

50

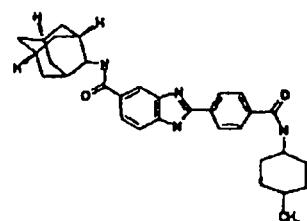
55

60

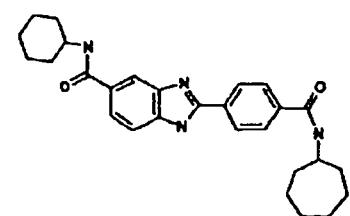
65



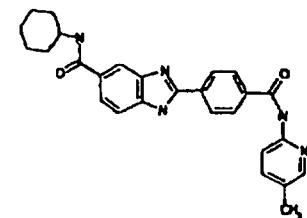
III.25



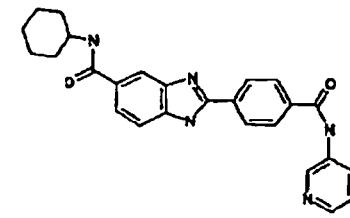
III.26



III.27



III.28



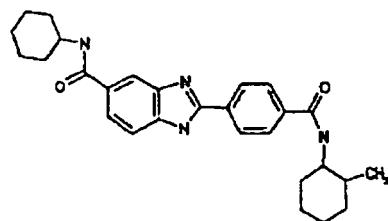
III.29

55

60

65

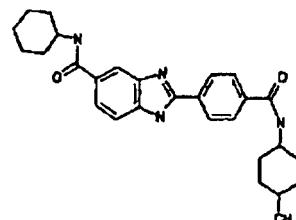
5



III.30

10

15

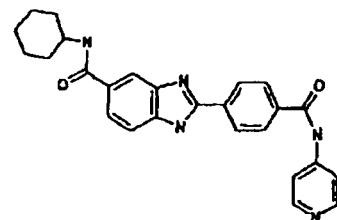


20

III.31

25

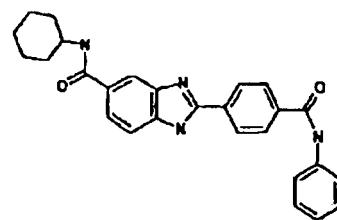
30



III.32

35

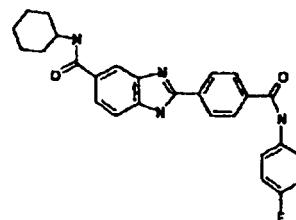
40



III.33

45

50



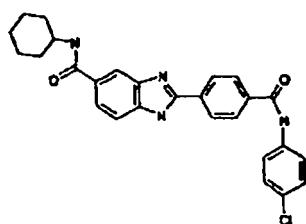
III.34

55

60

65

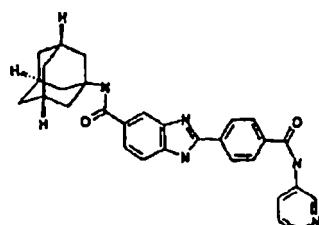
5



III.35

10

15

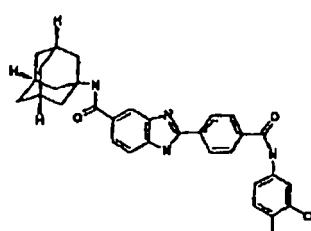


III.36

20

25

30

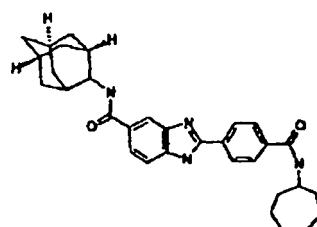


III.37

35

40

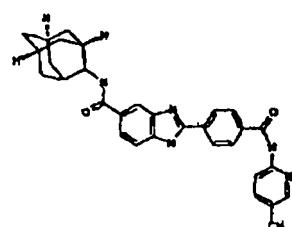
45



III.38

50

55

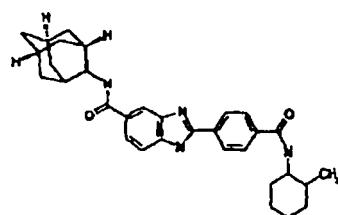


III.39

60

65

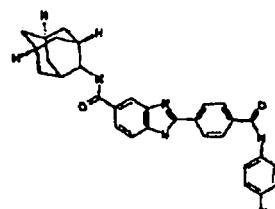
5



III.40

10

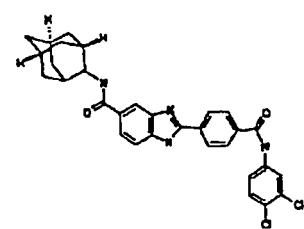
15



III.41

20

25

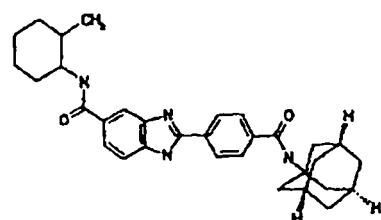


III.42

30

35

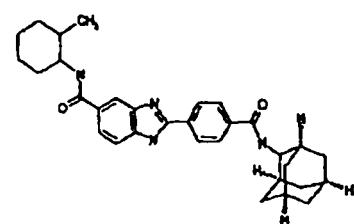
40



III.43

45

50



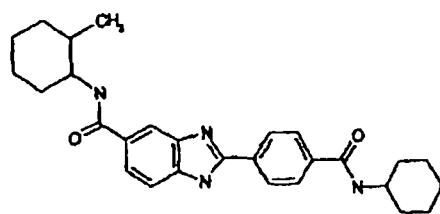
III.44

55

60

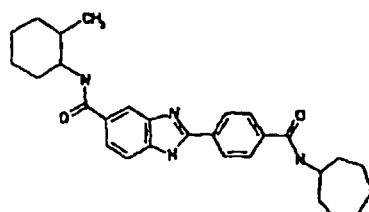
65

5



10

15



20

25

30

III.45

III.46

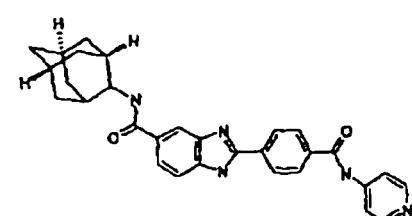
III.47

45

III.48

50

55

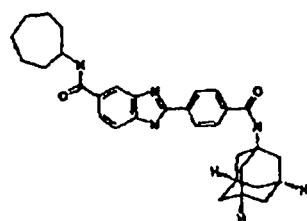


III.49

60

65

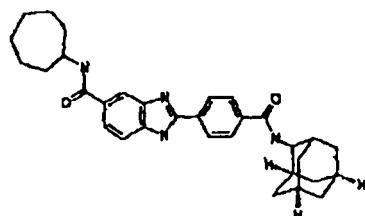
5



III.50

10

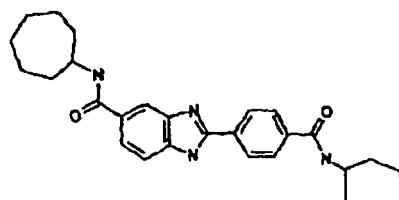
15



III.51

20

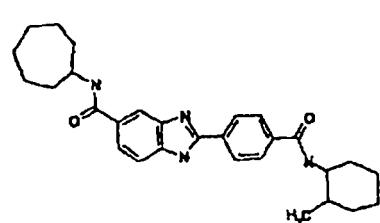
25



III.52

30

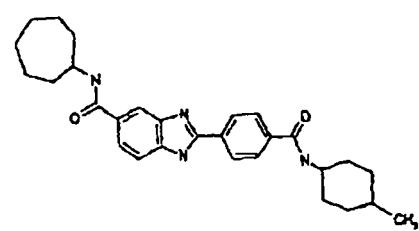
35



III.53

40

45



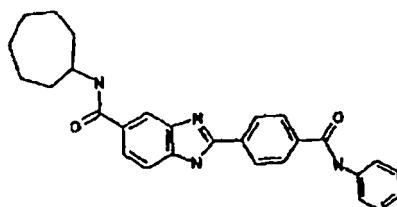
III.54

55

60

65

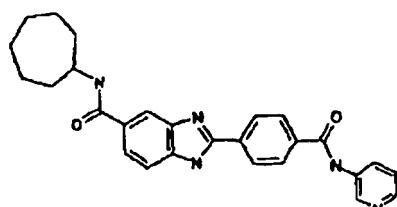
5



III.55

10

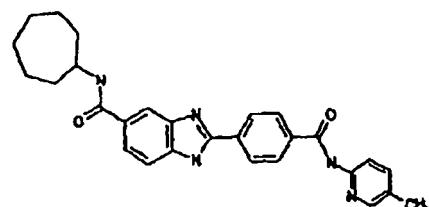
15



III.56

20

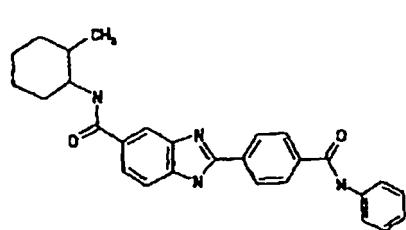
25



III.57

30

35

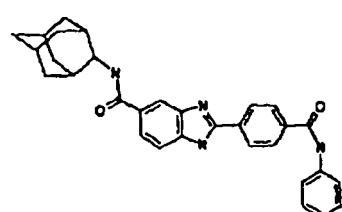


III.58

40

45

50



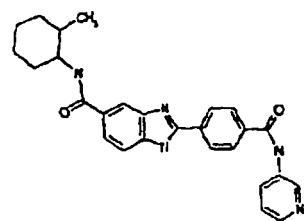
III.59

55

60

65

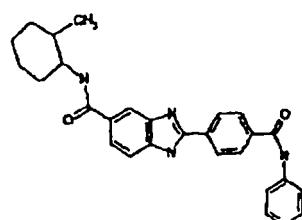
5



III.60

10

15

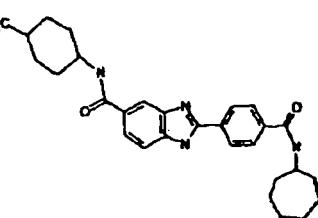


III.61

20

25

30

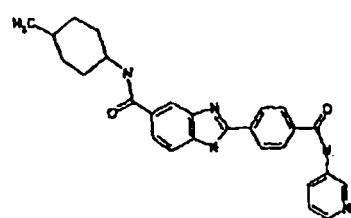


III.62

35

40

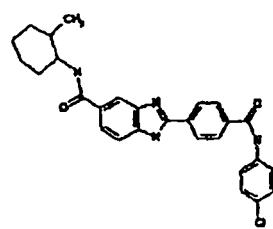
45



III.63

50

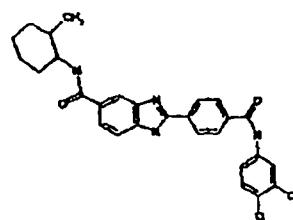
55



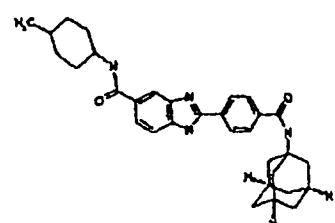
III.64

60

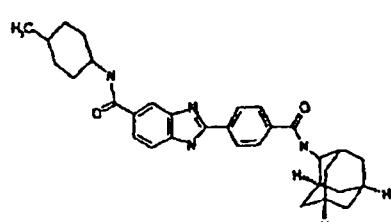
65



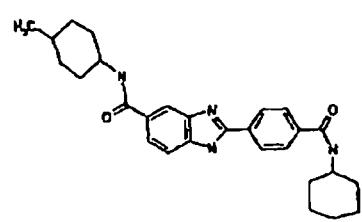
III.65



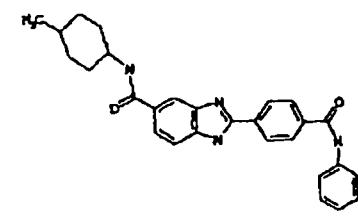
III.66



III.67



III.68



III.69

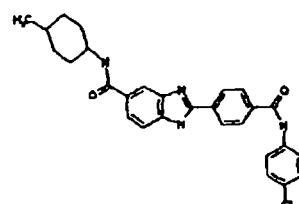
50

55

60

65

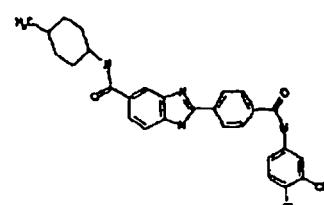
5



III.70

10

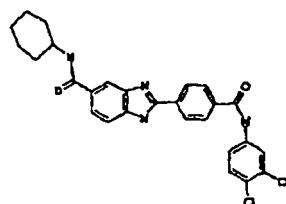
15



III.71

20

25

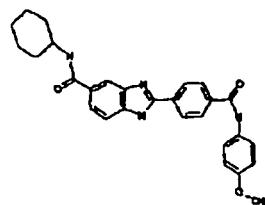


III.72

30

35

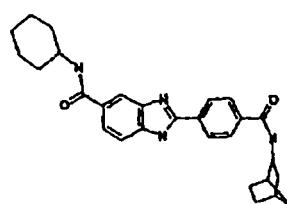
40



III.73

45

50



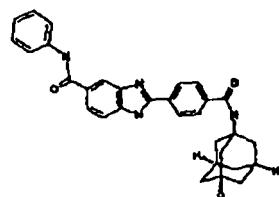
III.74

55

60

65

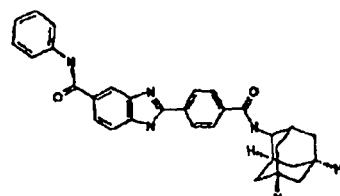
5



III.75

10

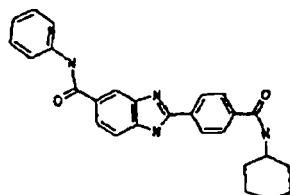
15



III.76

20

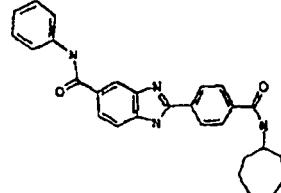
25



III.77

30

35



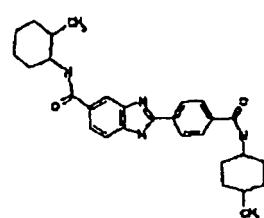
III.78

40

45

50

55

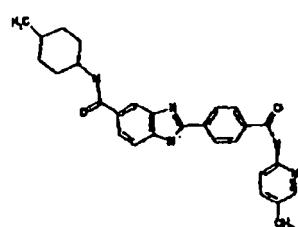


III.79

60

65

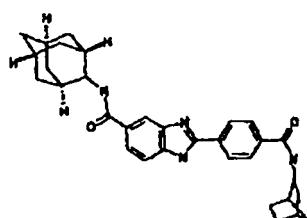
5



III.80

10

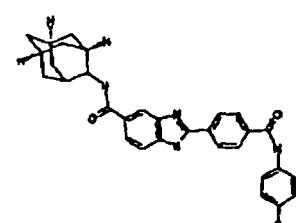
15



III.81

20

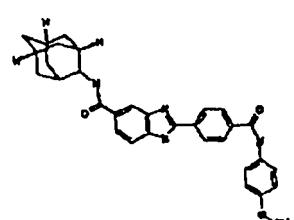
25



III.82

30

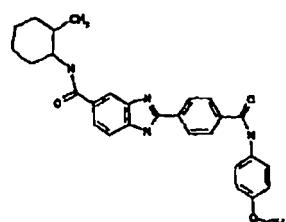
35



III.83

40

45



III.84

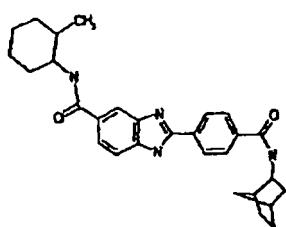
50

55

60

65

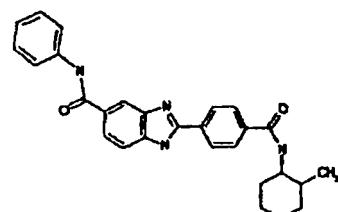
5



III.85

10

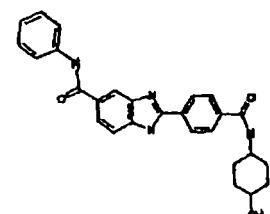
15



III.86

20

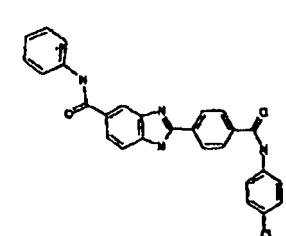
25



III.87

30

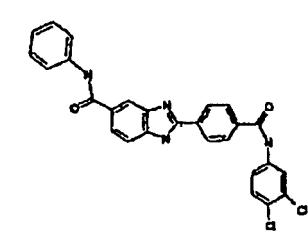
35



III.88

40

45



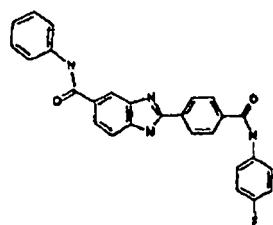
III.89

50

60

65

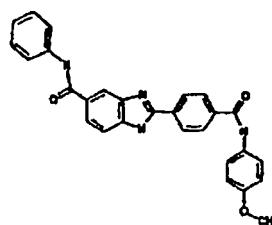
5



III.90

10

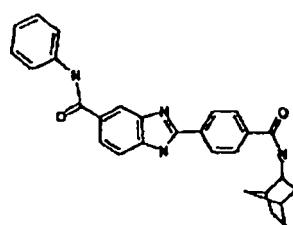
15



III.91

20

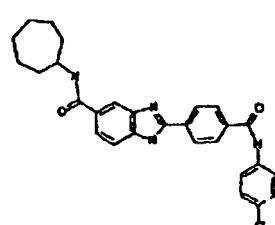
25



III.92

30

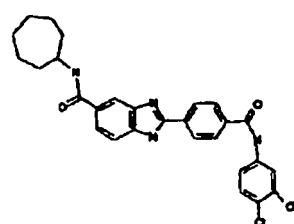
35



III.93

40

45



III.94

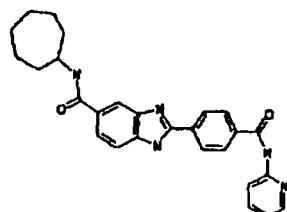
50

55

60

65

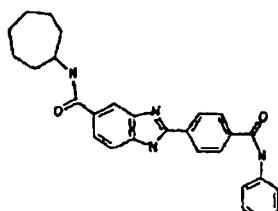
5



III.95

10

15



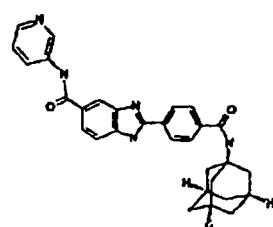
III.96

20

25

30

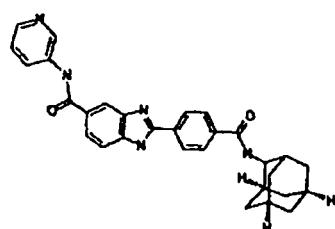
35



III.97

40

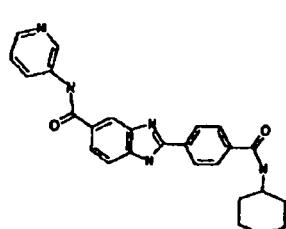
45



III.98

50

55

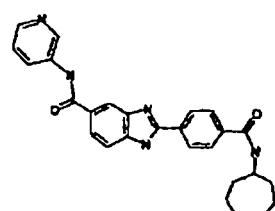


III.99

60

65

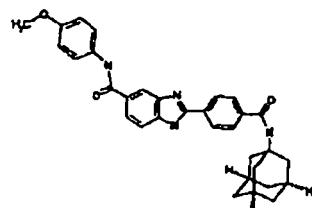
5



III.100

10

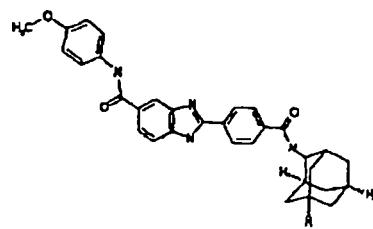
15



III.101

20

25

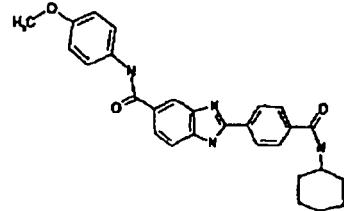


III.102

30

35

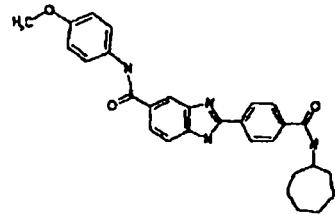
40



III.103

45

50

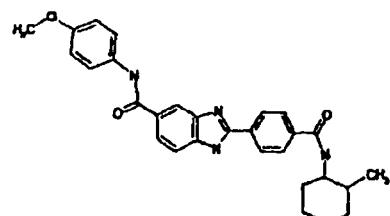


III.104

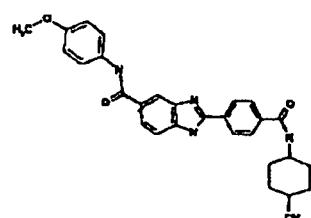
55

60

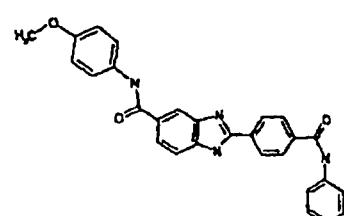
65



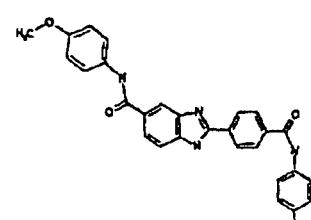
III.105



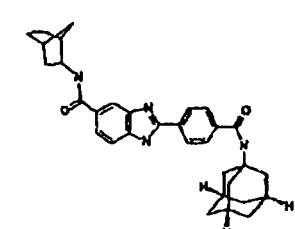
III.106



III.107

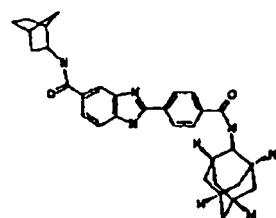


III. 108



III.109

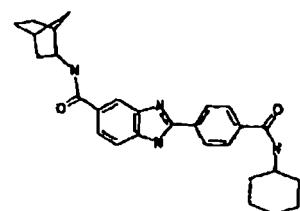
5



III.110

10

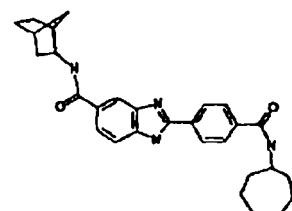
15



III.111

20

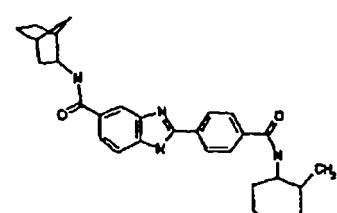
25



III.112

30

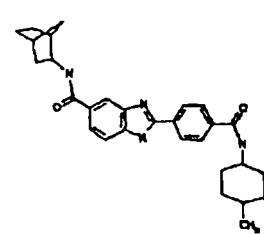
35



III.113

40

45



III.114

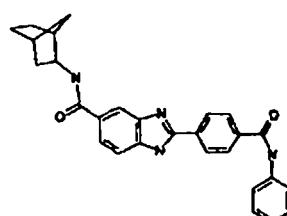
50

55

60

65

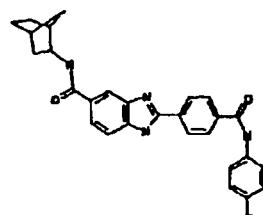
5



III.115

10

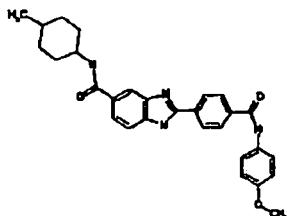
15



III.116

20

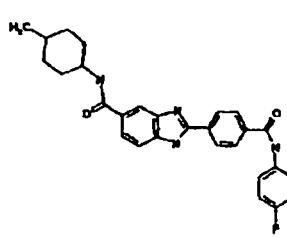
25



III.117

30

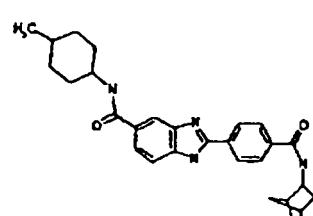
35



III.118

40

45



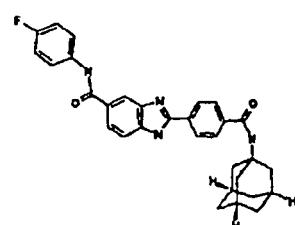
III.119

50

60

65

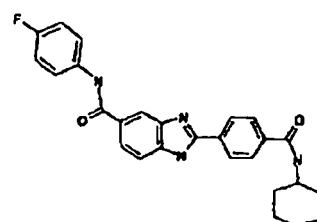
5



III.120

10

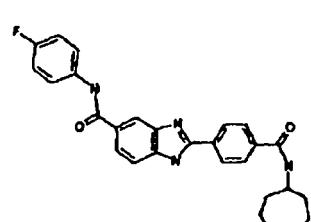
15



III.121

20

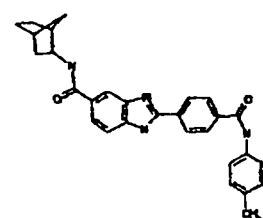
25



III.122

30

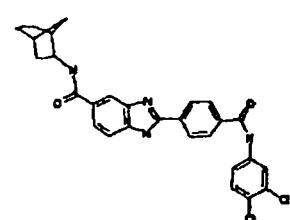
35



III.123

40

45



III.124

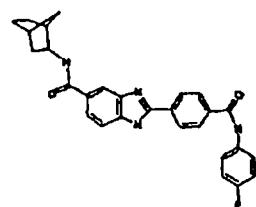
50

55

60

65

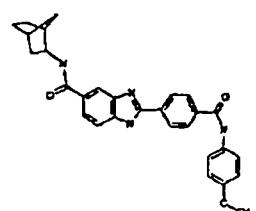
5



III.125

10

15

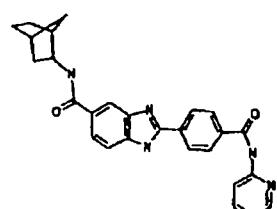


III.126

20

25

30

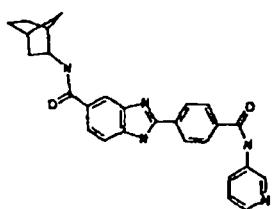


III.127

35

40

45

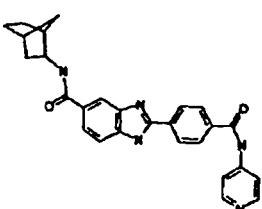


III.128

50

55

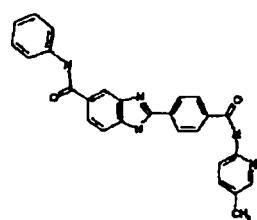
60



III.129

65

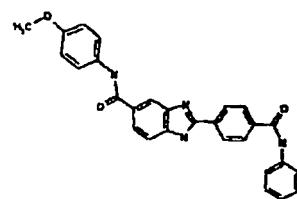
5



III.130

10

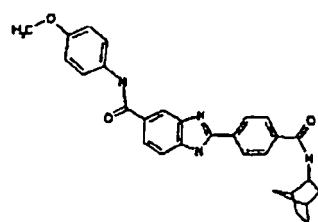
15



III.131

20

25



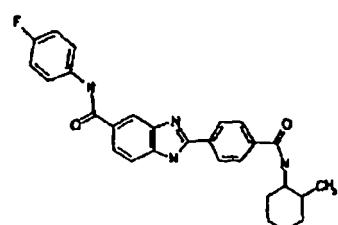
III.132

30

35

40

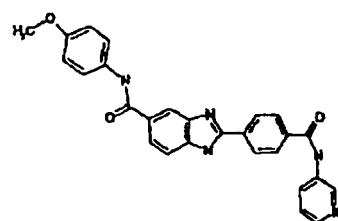
45



III.133

50

55

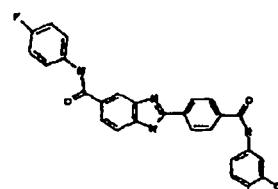


III.134

60

65

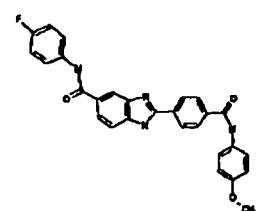
5



III.135

10

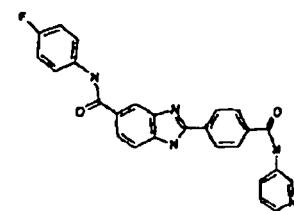
15



III.136

20

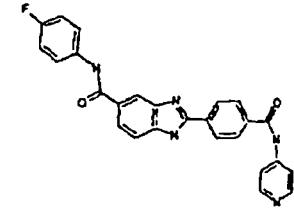
25



III.137

30

35

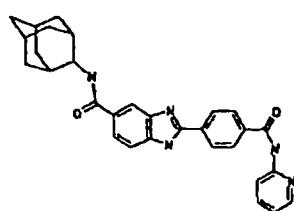


III.138

40

45

50



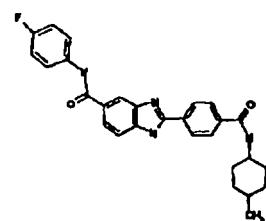
III.139

55

60

65

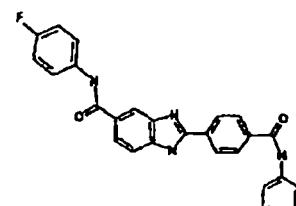
5



III.140

10

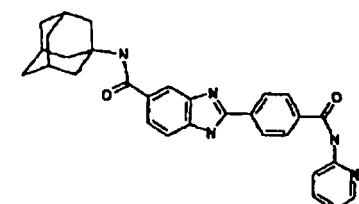
15



III.141

20

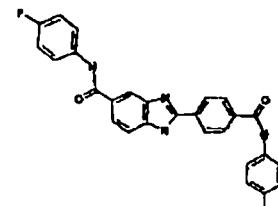
25



III.142

30

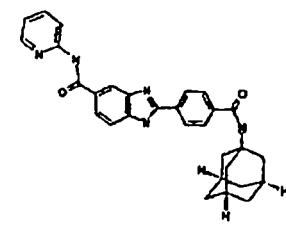
35



III.143

40

45



III.144

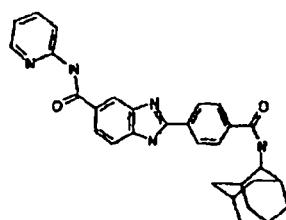
50

55

60

65

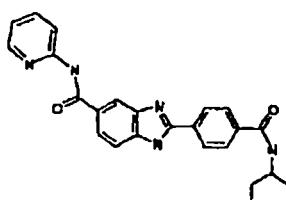
5



III.145

10

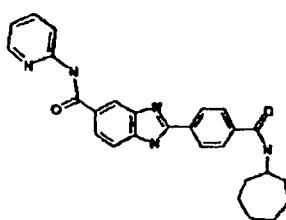
15



III.146

20

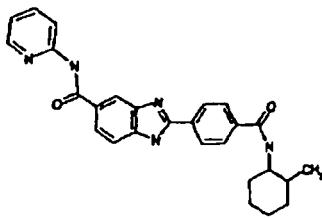
25



III.147

30

35

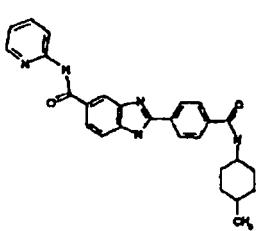


III.148

40

45

50



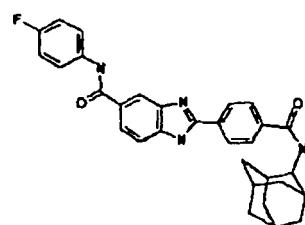
III.149

55

60

65

5

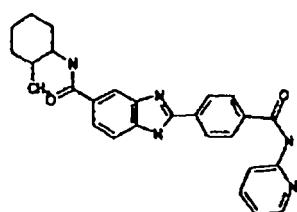


III.150

10

15

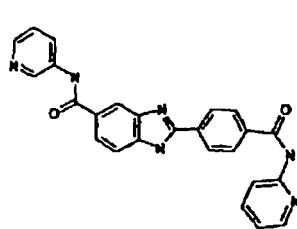
20



III.151

25

30

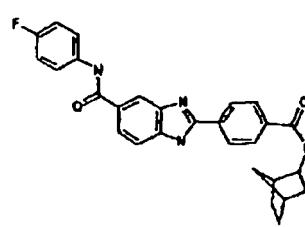


III.152

35

40

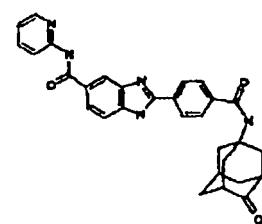
45



III.153

50

55



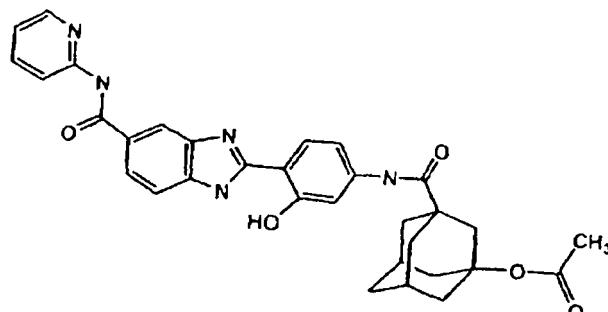
III.154

60

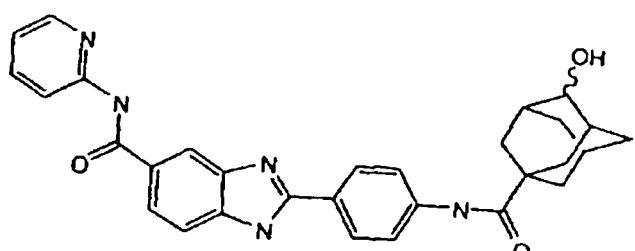
65

ES 2 291 455 T3

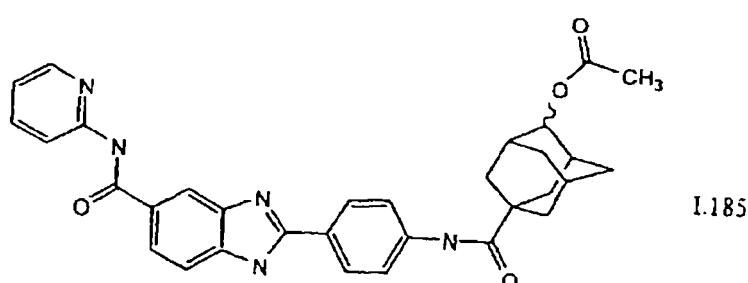
2. Un compuesto, o una sal del mismo, representado por la fórmula siguiente:



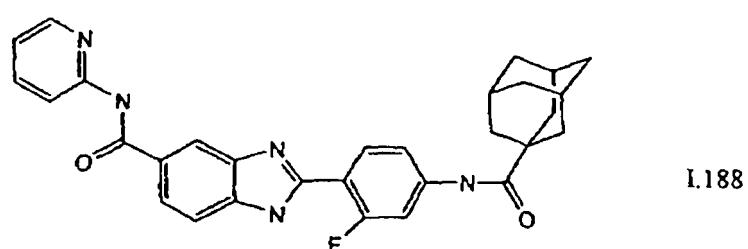
3. Un compuesto, o una sal del mismo, representado por la fórmula siguiente:



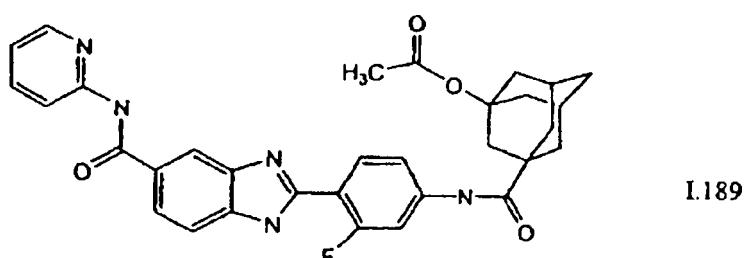
4. Un compuesto, o una sal del mismo, representado por la fórmula siguiente:



5. Un compuesto, o una sal del mismo, representado por la fórmula siguiente:

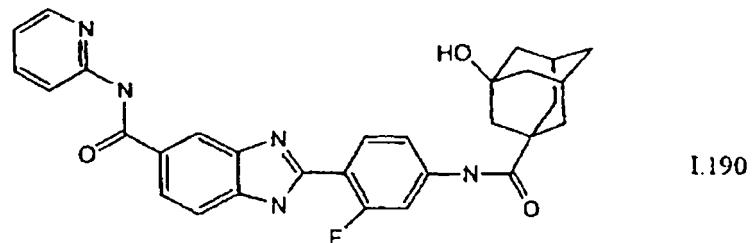


6. Un compuesto, o una sal del mismo, representado por la fórmula siguiente:

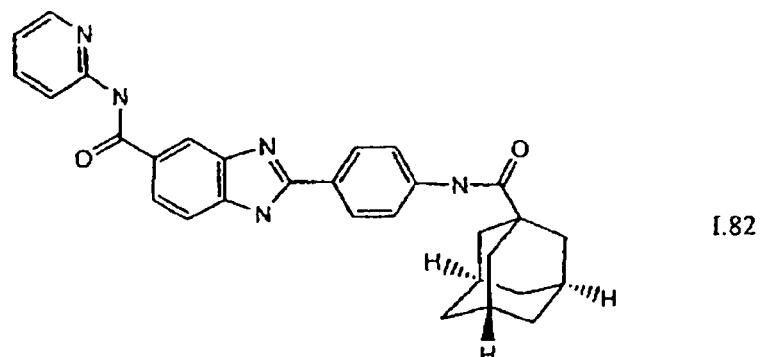


ES 2 291 455 T3

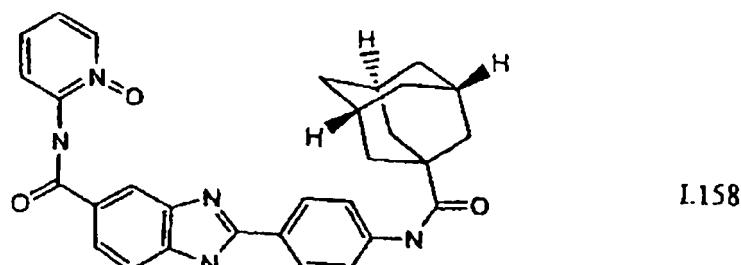
7. Un compuesto, o una sal del mismo, representado por la fórmula siguiente:



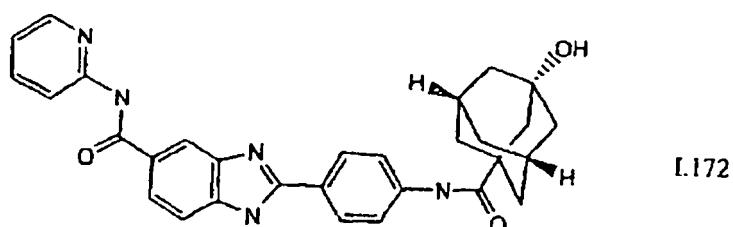
8. Un compuesto, o una sal del mismo, representado por la fórmula siguiente:



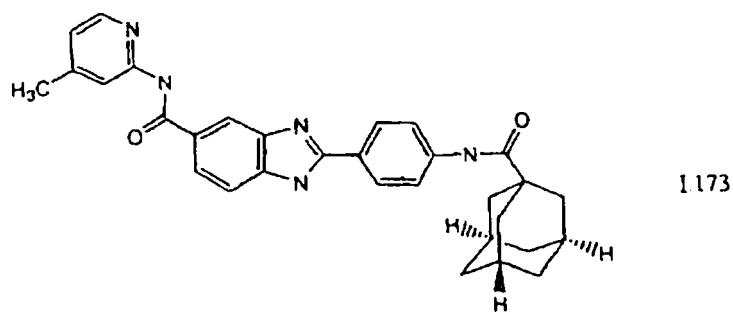
9. Un compuesto, o una sal del mismo, representado por la fórmula siguiente:



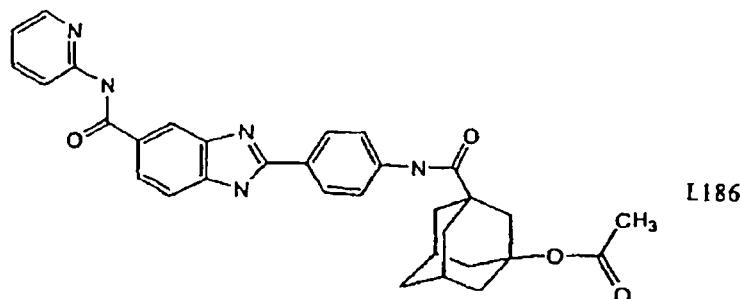
10. Un compuesto, o una sal del mismo, representado por la fórmula siguiente:



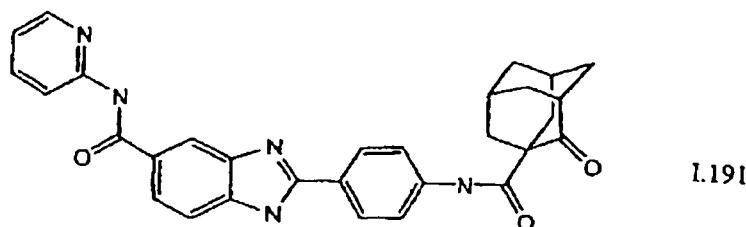
11. Un compuesto, o una sal del mismo, representado por la fórmula siguiente:



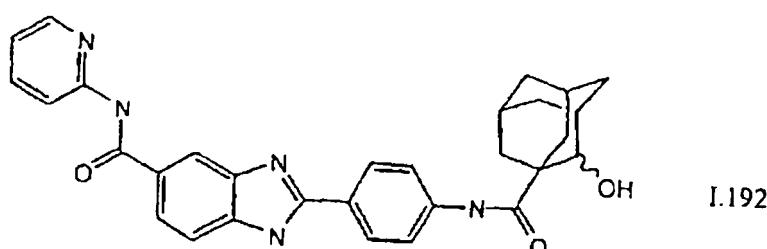
12. Un compuesto, o una sal del mismo, representado por la fórmula siguiente:



13. Un compuesto, o una sal del mismo, representado por la fórmula siguiente:



14. Un compuesto, o una sal del mismo, representado por la fórmula siguiente:



15. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para la preparación de un medicamento para tratar una reacción alérgica en un mamífero.

45 16. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para la preparación de un medicamento para tratar el asma en un mamífero.

17. Un método de preparación de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o sal del mismo, en el que dicho método comprende:

50 hacer reaccionar un ácido 3,4-diaminobenzoico con un 4-nitrobenzaldehído, proporcionando un primer intermedio o sal del mismo; aminar dicho primer intermedio o sal del mismo, proporcionando un segundo intermedio o sal del mismo; reducir dicho segundo intermedio o sal del mismo, proporcionando un tercer intermedio o sal del mismo; y acilar dicho tercer intermedio o sal del mismo, obteniendo dicho compuesto o sal del mismo.

55

60

65

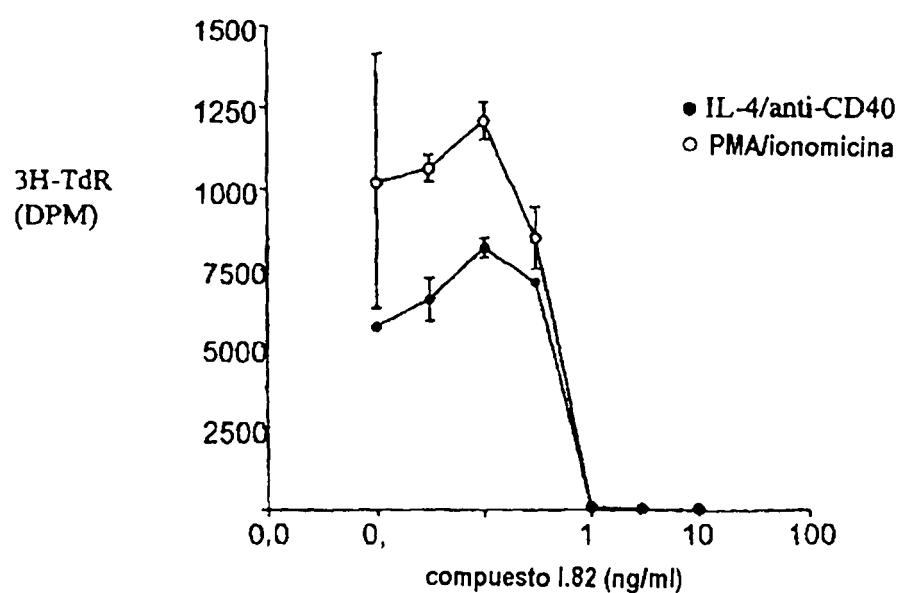


Fig. 1