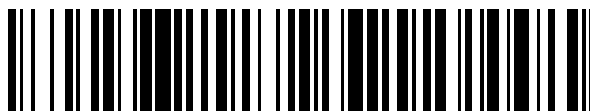


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 468 546**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2007 E 07822338 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2014 EP 2091945**

54 Título: **Nuevos inhibidores de glutaminil ciclasa**

30 Prioridad:

09.11.2006 US 864988 P

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

16.06.2014

73 Titular/es:

**PROBIODRUG AG (100.0%)
WEINBERGWEG 22
06120 HALLE/SAALE, DE**

72 Inventor/es:

**THORMANN, MICHAEL;
ALMSTETTER, MICHAEL;
TREML, ANDREAS;
HEISER, ULRICH y
BUCHHOLZ, MIRKO**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 468 546 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos inhibidores de glutaminil ciclasa

Campo de la invención

5 La invención se refiere a glutaminil ciclasa (QC, EC 2.3.2.5) que cataliza la ciclación intramolecular de residuos de glutamina N terminales en ácido piroglutámico (5-oxo-prolilo, pGlu*) bajo liberación de amoníaco y la ciclación intramolecular de residuos de glutamato N terminales en ácido piroglutámico bajo liberación de agua.

Antecedentes de la invención

10 La glutaminil ciclasa (QC, EC 2.3.2.5) cataliza la ciclación intramolecular de residuos de glutamina N terminales en ácido piroglutámico (pGlu*) que libera amoníaco. Se aisló por primera vez una QC por Messer a partir del látex de la planta tropical *Carica papaya* en 1963 (Messer, M. 1963 Nature 4874, 1299). 24 años después, se descubrió una actividad enzimática correspondiente en pituitaria animal (Busby, W. H. J. et al. 1987 J Biol Chem 262, 8532-8536; Fischer, W. H. y Spiess, J. 1987 Proc Natl Acad Sci U S A 84, 3628-3632). Para la QC de mamífero, la conversión de Gln en pGlu por QC se pudo mostrar para los precursores de TRH y GnRH (Busby, W. H. J. et al. 1987 J Biol Chem 262, 8532-8536; Fischer, W. H. y Spiess, J. 1987 Proc Natl Acad Sci U S A 84, 3628-3632). Además, los experimentos de localización inicial de QC revelaron una co-localización con sus productos putativos de catálisis en pituitaria bovina, lo que mejora además la función sugerida en síntesis de hormona peptídica (Bockers, T. M. et al. 1995 J Neuroendocrinol 7, 445-453). Por el contrario, la función fisiológica de la QC de planta está menos clara. En el caso de la enzima de *C. papaya*, se sugirió un papel en la defensa de la planta frente a microorganismos patógenos (El Moussaoui, A. et al. 2001 Cell Mol Life Sci 58, 556-570). Se identificaron QC putativas de otras plantas recientemente por comparaciones de secuencias (Dahl, S. W. et al. 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36). La función fisiológica de estas enzimas, no obstante, aún es ambigua. Las QC conocidas de plantas y animales muestran una estricta especificidad por L-glutamina en la posición N terminal de los sustratos y se descubrió que su comportamiento cinético obedece la ecuación de Michaelis-Menten (Pohl, T. et al. 1991 Proc Natl Acad Sci U S A 88, 10059-10063; Consalvo, A. P. et al. 1988 Anal Biochem 175, 131-138; Gololobov, M. Y. et al. 1996 Biol Chem Hoppe Seyler 377, 395-398). La comparación de las estructuras primarias de las QC de *C. papaya* y de la QC altamente conservada de mamíferos, no obstante, no reveló ninguna homología de secuencia (Dahl, S. W. et al. 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36). Mientras que las QC de planta parece que pertenecen a una nueva familia de enzimas (Dahl, S. W. et al. 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36), se descubrió que las QC de mamífero tienen una homología de secuencia pronunciada para aminopeptidasas bacterianas (Bateman, R. C. et al. 2001 Biochemistry 40, 11246-11250), lo que da lugar a la conclusión de que las QC de plantas y animales tienen orígenes evolutivos diferentes.

35 Recientemente, se demostró que la QC humana recombinante así como la actividad de QC de extractos cerebrales catalizan tanto la ciclación de glutamato como glutaminilo N terminal. Lo más sorprendente es el hallazgo de que se favorece la conversión de Glu₁ catalizado con ciclasa alrededor de pH 6,0 mientras que la conversión de Gln₁ en derivados de pGlu se produce con un pH óptimo de alrededor de 8,0. Puesto que la formación de péptidos relacionados con pGlu-A β se pueden suprimir por la inhibición de QC humana recombinante y de la actividad de QC de extractos de pituitaria de cerdo, la enzima QC es un objetivo en el desarrollo de fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Los primeros inhibidores de QC se describen en los documentos WO 2004/098625, WO 2004/098591, WO 2005/039548 y WO 2005/075436.

40 El documento EP 02 011 349.4 divulga polinucleótidos que codifican glutaminil ciclasa de insecto, así como polipéptidos codificados de este modo y su uso en procedimientos de rastreo de agentes que reducen la actividad de glutaminil ciclasa. Dichos agentes son útiles como plaguicidas.

Definiciones

45 Los términos "k_i" o "K_i" y "K_D" son constantes de unión, que describen la unión de un inhibidor a y la posterior liberación de una enzima. Otra medida es el valor "Cl₅₀", que refleja la concentración de inhibidor, que a una concentración de sustrato dada da como resultado una actividad enzimática del 50 %.

El término "inhibidor DP IV" o "inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV", en general, es conocido por un experto en la técnica y quiere decir inhibidores enzimáticos, que inhiben la actividad catalítica de DP IV o enzimas de tipo DP IV.

50 "Actividad DP IV" se define como la actividad catalítica de dipeptidil peptidasa IV (DP IV) y enzimas de tipo DP IV. Estas enzimas son serina proteasas que escinden post-prolina (en menor medida post-alanina, post-serina o post-glicina) descubiertas en diversos tejidos del cuerpo de un mamífero incluyendo riñón, hígado e intestino, donde eliminan dipéptidos del extremo N-terminal de los péptidos biológicamente activos con una alta especificidad cuando prolina o alanina forman los residuos que están adyacentes al aminoácido N-terminal en su secuencia.

55 El término "inhibidor PEP" o "inhibidor de la prolil endopeptidasa" en general es conocido por un experto en la técnica y quiere decir inhibidores enzimáticos, que inhiben la actividad catalítica de la prolil endopeptidasa (PEP, prolil

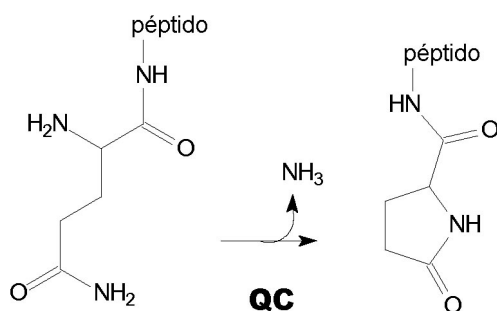
oligopeptidasa, POP).

"Actividad PEP" se define como la actividad catalítica de una endoproteasa que puede hidrolizar enlaces post-prolina en péptidos o proteínas donde la prolina está en la posición de aminoácido 3 o mayor contando desde el extremo N-terminal de un sustrato de péptido o proteína.

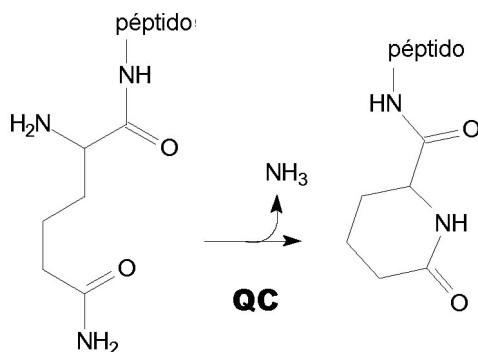
- 5 El término "QC" como se usa en el presente documento comprende glutaminil ciclasa (QC) y enzimas de tipo QC. La QC y enzimas de tipo QC tienen una actividad enzimática idéntica o similar, definida además como actividad QC. A este respecto, las enzimas de tipo QC pueden diferir fundamentalmente en su estructura molecular de la QC. Los ejemplos de enzimas de tipo QC son las proteínas de tipo glutaminil-péptido ciclotransferasa (QPCTL) de humano (GenBank NM_017659), ratón (GenBank BC058181), *Macaca fascicularis* (GenBank AB168255), *Macaca mulatta* (GenBank XM_001110995), *Canis familiaris* (GenBank XM_541552), *Rattus norvegicus* (GenBank XM_001066591), *Mus musculus* (GenBank BC058181) y *Bos taurus* (GenBank BT026254).

- 15 El término "actividad QC" como se usa en el presente documento se define como la ciclación intramolecular de residuos de glutamina N terminales en ácido piroglutámico (pGlu*) o L-homoglutamina o L-β-homoglutamina N terminal a un derivado cíclico de piro-homoglutamina bajo la liberación de amoníaco. Véanse, por tanto, los esquemas 1 y 2.

Esquema 1: Ciclación de glutamina por QC



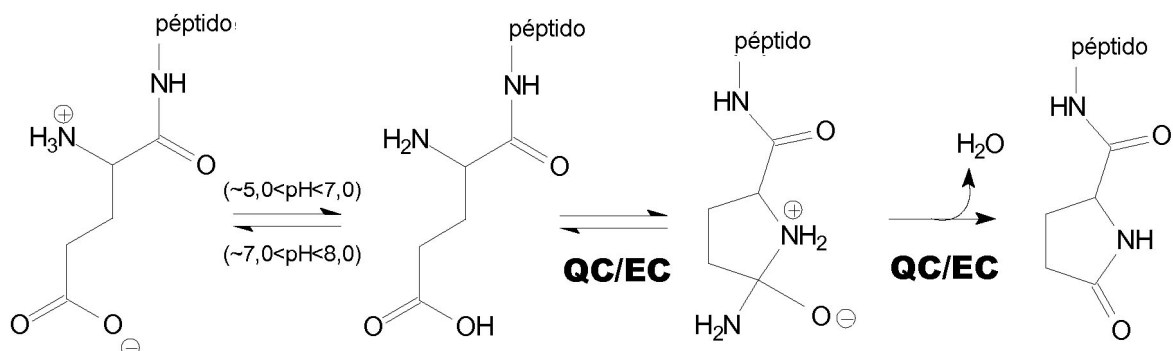
Esquema 2: Ciclación de L-homoglutamina por QC



- 20 El término "EC" como se usa en el presente documento comprende la actividad de QC y enzimas de tipo QC como glutamato ciclasa (EC), definido además como actividad EC.

El término "actividad EC" como se usa en el presente documento se define como la ciclación intramolecular de residuos de glutamato N terminales en ácido piroglutámico (pGlu*) por QC. Véase, por tanto, el esquema 3.

Esquema 3: Ciclación N-terminal de glutamil-péptidos no cargados por QC (EC)



El término "inhibidor QC", "inhibidor de glutaminil ciclasa", en general es conocido por un experto en la técnica y quiere decir inhibidores enzimáticos, que inhiben la actividad catalítica de glutaminil ciclasa (QC) o su actividad de glutamil ciclasa (EC).

5 Potencia de la inhibición de QC

En vista de la correlación con la inhibición de QC, en modos de realización preferentes, el procedimiento objeto y el uso médico utilizan un agente con una CI_{50} para la inhibición de QC de $10 \mu\text{M}$ o menor, más preferentemente de $1 \mu\text{M}$ o menor, aún más preferentemente de $0,1 \mu\text{M}$ o menor o $0,01 \mu\text{M}$ o menor, o lo más preferentemente $0,001 \mu\text{M}$ o menor. De hecho, se contemplan inhibidores con valores de K_i en un intervalo menor de micromolar, preferentemente nanomolar y aún más preferentemente picomolar. Por tanto, aunque los agentes activos se describen en el presente documento, por conveniencia, como "inhibidores de QC", se entenderá que dicha nomenclatura no pretende limitar el objeto de la invención a un mecanismo de acción particular.

Peso molecular de los inhibidores de QC

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

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

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en el presente documento, quiere decir que la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica en un sistema tisular, animal o humano, buscada por un investigador, veterinario, médico u otro profesional clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

Como se usa en el presente documento, el término "farmacéuticamente aceptable" engloba el uso tanto humano como veterinario: por ejemplo, el término "farmacéuticamente aceptable" engloba un compuesto veterinariamente aceptable o un compuesto aceptable en medicina humana y asistencia sanitaria.

En toda la descripción y las reivindicaciones, la expresión "alquilo", a menos que se limite específicamente, indica un grupo alquilo C_{1-12} , de forma adecuada un grupo alquilo C_{1-8} , de forma adecuada un grupo alquilo C_{1-6} , por ejemplo, grupo alquilo C_{1-4} . Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados. Los grupos alquilo adecuados incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, propilo (por ejemplo n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y terc-butilo), pentilo (por ejemplo n-pentilo), hexilo (por ejemplo n-hexilo), heptilo (por ejemplo n-heptilo) y octilo (por ejemplo n-octilo). La expresión "alc/alqu", por ejemplo en las expresiones "alcoxi", "haloalquilo", "hidroxialquilo" y "tioalquilo" debe interpretarse de acuerdo con la definición de "alquilo". Los grupos alcoxi ejemplares incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo n-propoxi), butoxi (por ejemplo n-butoxi), pentoxi (por ejemplo n-pentoxi), hexoxi (por ejemplo n-hexoxi), heptoxi (por ejemplo n-heptoxi) y octoxi (por ejemplo n-octoxi). Los grupos tioalquilo ejemplares incluyen metiltio-. Los grupos haloalquilo ejemplares incluyen CF_3 -.

La expresión "alqueno", a menos que se limite específicamente, indica un grupo alqueno C_{2-12} , de forma adecuada un grupo alqueno C_{2-6} , por ejemplo un grupo alqueno C_{2-4} , que contiene al menos un doble enlace en cualquier posición deseada y que no contiene ningún triple enlace. Los grupos alqueno pueden ser lineales o ramificados. Los grupos alqueno ejemplares que incluyen un doble enlace incluyen vinilo (es decir etenilo), propenilo y butenilo. Los grupos alqueno ejemplares que incluyen dos dobles enlaces incluyen pentadienilo, por ejemplo (1E, 3E)-pentadienilo.

La expresión "alquino", a menos que se limite específicamente, indica un grupo alquino C_{2-12} , de forma adecuada un grupo alquino C_{2-6} , por ejemplo un grupo alquino C_{2-4} , que contiene al menos un triple enlace en cualquier posición deseada y puede contener o no uno o más dobles enlaces. Los grupos alquino pueden ser lineales o ramificados. Los

grupos alquino ejemplares incluyen etinilo, propinilo y butinilo.

La expresión "cicloalquilo", a menos que se limite específicamente, indica un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (es decir de 3 a 10 átomos de carbono de anillo), de forma más adecuada un grupo cicloalquilo C₃₋₈, por ejemplo un grupo cicloalquilo C₃₋₆.

- 5 Los grupos cicloalquilo ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El número de átomos de carbono de anillo más adecuado es de tres a seis.

10 La expresión "cicloalqueno", a menos que se limite específicamente, indica un grupo cicloalqueno C₅₋₁₀ (es decir de 5 a 10 átomos de carbono de anillo), de forma más adecuada un grupo cicloalqueno C₅₋₈ por ejemplo un grupo cicloalqueno C₅₋₆. Los grupos cicloalqueno ejemplares incluyen ciclopropeno, ciclohexeno, ciclohepteno y cicloocteno. El número de átomos de carbono de anillo más adecuado es de cinco a seis.

15 La expresión "carbociclilo", a menos que se limite específicamente, indica cualquier sistema de anillo en el que todos los átomos de anillo son carbono y que contiene entre tres y doce átomos de carbono de anillo, de forma adecuada entre tres y diez átomos de carbono y de forma más adecuada entre tres y ocho átomos de carbono. Los grupos carbociclilo pueden estar saturados o parcialmente insaturados, pero no incluyen anillos aromáticos. Los ejemplos de grupos carbociclilo incluyen sistemas de anillo monocíclico, bicíclico, y tricíclico, en particular sistemas de anillo monocíclico y bicíclico. Otros grupos carbociclilo incluyen sistemas de anillo puente (por ejemplo biciclo[2.2.1]hepteno). Un ejemplo específico de un grupo carbociclilo es un grupo cicloalquilo. Otro ejemplo de un grupo carbociclilo es un grupo cicloalqueno.

20 La expresión "heterociclilo", a menos que se limite específicamente, se refiere a un grupo carbociclilo en el que uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) átomos de anillo están reemplazados por heteroátomos seleccionados de N, S y O. Un ejemplo específico de un grupo heterociclilo es un grupo cicloalquilo (por ejemplo ciclopentilo o más en particular ciclohexilo) en el que uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3, en particular 1 o 2, en especial 1) átomos de anillo están reemplazados por heteroátomos seleccionados de N, S u O. Los grupos heterociclilo ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen pirrolidina, tetrahidrofurano y piperidina, y los grupos heterociclilo ejemplares que contienen dos heteroátomos incluyen morfina y piperazina. Otro ejemplo específico de un grupo heterociclilo es un grupo cicloalqueno (por ejemplo un grupo ciclohexeno) en el que uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3, en particular 1 o 2, en especial 1) átomos de anillo están reemplazados por heteroátomos seleccionados de N, S y O. Un ejemplo de un grupo de este tipo es dihidropirano (por ejemplo 3,4-dihidro-2H-pirano-2-il-). Otro ejemplo es azequina.

30 La expresión "arilo", a menos que se limite específicamente, indica un grupo arilo C₆₋₁₂, de forma adecuada un grupo arilo C₆₋₁₀, de forma más adecuada un grupo arilo C₆₋₈. Los grupos arilo contendrán al menos un anillo aromático (por ejemplo uno, dos o tres anillos), pero también pueden comprender anillos parcial o totalmente insaturados. Un ejemplo de un grupo arilo típico con un anillo aromático es fenilo. Los ejemplos de grupos aromáticos con dos anillos aromáticos incluyen naftilo. Los ejemplos de grupos arilo que contienen arilos parcial o totalmente insaturados incluyen pentaleno, indeno e indano.

35 La expresión "heteroarilo", a menos que se limite específicamente, indica un residuo arilo, en el que uno o más (por ejemplo 1,2,3, o 4, de forma adecuada 1, 2 o 3) átomos de anillo están reemplazados por heteroátomos seleccionados de N, S y O, o también un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, o 4, de forma adecuada 1, 2 o 3) átomos de anillo seleccionados de N, S y O. Los grupos heteroarilo monocíclicos ejemplares incluyen piridina (por ejemplo piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo), pirimidina, pirrol, furano, tiofeno, oxazol, pirazol, imidazol (por ejemplo imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo o imidazol-4-ilo), tiazol, isoxazol, pirazol (por ejemplo pirazol-3-ilo), triazol (por ejemplo 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol), tetrazol, piridazina, pirazina y isotiazol.

40 Los grupos heteroarilo bicíclicos ejemplares incluyen quinolina, benzotiofeno, indol (por ejemplo, 1H-indol-6-ilo), bencimidazol, indazol, purina, cromo, benzodioxolano, benzodioxano (por ejemplo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo) y benzodioxepina.

45 Los grupos arilo y heteroarilo mencionados anteriormente, en caso apropiado, a menos que se limite específicamente, pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3, de forma adecuada 1 o 2) grupos funcionales monovalentes o multivalentes. Los grupos sustituyentes adecuados incluyen alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, -tioalquilo (por ejemplo-tiometilo), -SO₂alquilo (por ejemplo SO₂Me), alcoxi- (por ejemplo OMe), cicloalquilo, -SO₂cicloalquilo, alquenoiloxi-, alquinoiloxi-, -C(O)-alquilo (por ejemplo COMe), alcoxialquil-, nitro, halógeno (por ejemplo fluoro, cloro y bromo), ciano, hidroxilo, oxo, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo (por ejemplo -C(O)OMe), -NH₂, -NHalquilo (por ejemplo -NHMe), -N(alquilo)₂ (por ejemplo dimetilamino-), -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)NH₂ y -C(O)NH(alquilo). Más típicamente, los sustituyentes se seleccionarán de alquilo (por ejemplo Me), fluoroalquilo (por ejemplo CF₃), alcoxi (por ejemplo, OMe), halógeno y hidroxilo. Otros sustituyentes adecuados incluyen -SOalquilo (por ejemplo SOMe) y -SOcicloalquilo. Otro sustituyente adecuado para un grupo heteroarilo es -C(NH)NH₂.

55 Los ejemplos de grupos arilo sustituidos, por tanto, incluyen grupos fluorofenil- (por ejemplo 4-fluoro-fenil- o 3-fluoro-fenil-), pentafluoro-fenil-, 4-hidroxifenil-, 3-nitro-fenil-, 4-(trifluorometil)-fenil- y 4-anililil-. Los grupos heteroarilo monocíclicos sustituidos ejemplares incluyen metilfuranil-. Los grupos heteroarilo sustituidos ejemplares incluyen cromo-4-ona, cromo-2-ona y metilbenzotiofenilo.

La expresión "-alquilarilo", a menos que se limite específicamente, indica un residuo arilo que está conectado por medio de un resto alquileo, por ejemplo un resto alquileo C₁₋₄. Los ejemplos de -alquilarilo incluyen: -metilarilo y -etilarilo (por ejemplo 1-ariletíl- o 2-ariletíl-); o fenilalquil-, que pueden estar opcionalmente sustituidos. Los ejemplos específicos de funciones -alquilarilo incluyen: fenilmetil- (es decir bencilo), feniletíl- (por ejemplo 2-feniletíl- o 1-fenil-etil-), p-tolil-metil-, (p-tolil)-etil-, (m-tolil)-metil-, (m-tolil)-etil-, (o-tolil)-metil-, (o-tolil)-etil-, 2-(4-etil-fenil)-et-1-il-, (2,3-dimetil-fenil)-metil-, (2,4-dimetil-fenil)-metil-, (2,5-dimetil-fenil)-metil-, (2,6-dimetil-fenil)-metil-, (3,4-dimetil-fenil)-metil-, (3,5-dimetil-fenil)-metil-, (2,4,6-trimetil-fenil)-metil-, (2,3-dimetil-fenil)-etil-, (2,4-dimetil-fenil)-etil-, (2,5-dimetil-fenil)-etil-, (2,6-dimetil-fenil)-etil-, (3,4-dimetil-fenil)-etil-, (3,5-dimetil-fenil)-etil-, (2,4,6-trimetil-fenil)-etil-, (2-etil-fenil)-metil-, (3-etil-fenil)-metil-, (4-etil-fenil)-metil-, (2-etil-fenil)-etil-, (3-etil-fenil)-etil-, (4-etil-fenil)-etil-, 2-fluoro-bencilo, (1-metil-2-fluoro-fen-6-il)-metil-, (1-metil-2-fluoro-fen-4-il)-metil-, (1-metil-2-fluoro-fen-6-il)-etil-, (1-metil-2-fluoro-fen-4-il)-etil-, 1 H-indenil-metil-, 2H-indenil-metil-, 1H-indenil-etil-, 2H-indenil-etil-, indanil-metil-, indan-1-on-2-il-metil-, indan-1-on-2-il-etil-, tetralinil-metil-, tetralinil-etil-, fluorenil-metil-, fluorenil-etil-, dihidronaftalinil-metil-, dihidronaftalinil-etil-, o (4-ciclohexil)-fenil-metil-, (4-ciclohexil)-fenil-etil-.

La expresión "-alquilheteroarilo", a menos que se limite específicamente, indica un residuo heteroarilo que está conectado por medio de un resto alquileo, por ejemplo, un resto alquileo C₁₋₄. Los ejemplos de -alquilheteroarilo incluyen -metilheteroarilo y -etilheteroarilo (por ejemplo 1-heteroariletíl- y 2-heteroariletíl-). Los ejemplos específicos de grupos -alquilheteroarilo incluyen piridinilmetil-, N-metil-pirrol-2-metil-N-metil-pirrol-2-etil-, N-metil-pirrol-3-metil-, N-metil-pirrol-3-etil-, 2-metil-pirrol-1-metil-, 2-metil-pirrol-1-etil-, 3-metil-pirrol-1-metil-, 3-metil-pirrol-1-etil-, 4-piridino-metil-, 4-piridino-etil-, 2-(thiazol-2-il)-etil-, 2-etil-indol-1-metil-, 2-etil-indol-1-etil-, 3-etil-indol-1-metil-, 3-etil-indol-1-etil-, 4-metil-piridin-2-metil-, 4-metil-piridin-2-il-etil-, 4-metil-piridin-3-metil-, 4-metil-piridin-3-etil-.

La expresión "-alquil(aril)₂", a menos que se limite específicamente, indica un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₄) que está sustituido con dos residuos arilo (por ejemplo, arilo monocíclico), por ejemplo difenilmetil-.

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

El término "amino" se refiere a un grupo que tiene una funcionalidad amina, por ejemplo, amina primaria (-NH₂), amina secundaria (por ejemplo -NHalquilo, por ejemplo -NHMe) o amina terciaria (por ejemplo -N(alquil)₂, por ejemplo -NMe₂, -NEt₂).

Estereoisómeros:

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

Cuando los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen al menos un centro quiral, pueden existir en consecuencia como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Cabe destacar que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están englobados dentro del alcance de la presente invención.

Preparación y aislamiento de los estereoisómeros:

Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar por técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos se pueden preparar en forma racémica, o los enantiómeros individuales se pueden preparar por síntesis enantioespecífica o bien por resolución. Los compuestos se pueden resolver, por ejemplo, en sus enantiómeros componentes por técnicas estándar, tales como la formación de pares diastereómeros por formación de sales con un ácido ópticamente activo, tales como ácido (-)-di-p-toluoil-d-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-1-tartárico seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también se pueden resolver por formación de amidas o ésteres diastereómeros, seguido de separación cromatográfica y retirada del auxiliar quiral. De forma alternativa, los compuestos se pueden resolver usando una columna HPLC quiral.

Sales farmacéuticamente aceptables:

En vista de la estrecha relación entre los compuestos libres y los compuestos en forma de sus sales o solvatos, cada vez que se denomina un compuesto en este contexto, también se entiende una sal o solvato correspondiente, siempre que sea posible o apropiado bajo las circunstancias.

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

Las sales adecuadas de acuerdo con la invención incluyen las formadas con ácidos o bases tanto orgánicos como inorgánicos. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas de ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, cítrico, tartárico, fosfórico, láctico, pirúvico, acético, trifluoroacético, trifenilacético, sulfámico, sulfanílico, succínico, oxálico, fumárico, maleico, málico, mandélico, glutámico, aspártico, oxaloacético,

metanosulfónico, etanosulfónico, arilsulfónico (por ejemplo p-toluensulfónico, bencenosulfónico, naftalenosulfónico o naftalenodisulfónico), salicílico, glutárico, glucónico, tricarbalílico, cinámico, cinámico sustituido (por ejemplo, cinámico sustituido con fenilo, metilo, metoxi o halo, incluyendo ácido 4-metil- y 4-metoxicinámico), ascórbico, oleico, naftoico, hidroxinaftoico (por ejemplo 1- o 3-hidroxi-2-naftoico), naftalenacrílico (por ejemplo naftalen-2-acrílico), benzoico, 4-metoxibenzoico, 2- o 4-hidroxibenzoico, 4-clorobenzoico, 4-fenilbenzoico, bencenoacrílico (por ejemplo 1,4-bencenodiacrílico), ácidos isetiónicos, perclórico, propiónico, glucónico, hidroxietanosulfónico, pamoico, ciclohexanosulfámico, salicílico, sacárido y trifluoroacético. Las sales de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como las de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como las de calcio y magnesio y sales con bases orgánicas tales como dicitclohexilamina y N-metil-D-glucamina.

Se pretende que todas las formas de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención estén englobadas por el alcance de la presente invención.

Formas de cristal polimorfo:

Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos pueden existir como polimorfos y como tales se pretende que estén incluidos en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y también se pretende que dichos solvatos estén englobados dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en forma de sus hidratos, o incluir otros disolventes usados para su cristalización.

Profármacos:

La presente invención incluye además dentro de su alcance profármacos de los compuestos de la presente invención. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que se pueden convertir fácilmente *in vivo* en el compuesto terapéuticamente activo deseado. Por tanto, en estos casos, en los procedimientos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" debe englobar el tratamiento de los diversos trastornos descritos con versiones de profármacos de uno o más de los compuestos reivindicados, pero que se convierten al compuesto especificado anteriormente *in vivo* después de la administración al sujeto. Los procedimientos convencionales para la selección y la preparación de derivados de profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Grupos protectores:

Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas de interés. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991, totalmente incorporados en el presente documento por referencia. Los grupos protectores se pueden retirar en una fase posterior conveniente usando procedimientos conocidos de la técnica.

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

Vehículos y aditivos para formulaciones galénicas:

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

Los vehículos, que se pueden añadir a la mezcla, incluyen excipientes farmacéuticamente necesarios e inertes, incluyendo, pero sin limitarse a, aglutinantes adecuados, agentes de suspensión, lubricantes, saborizantes, edulcorantes, conservantes, recubrimientos, agentes disgregantes, tintes y agentes colorantes.

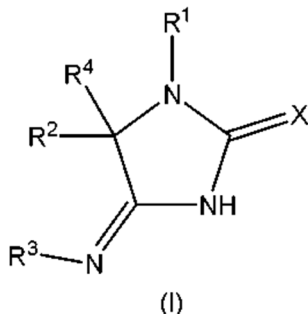
Los polímeros solubles como vehículos de fármacos dirigibles pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, poli[(hidroxipropil)metacrilamida]fenol, poli[(hidroxietil)aspartamida]fenol, o poli(óxido de etileno)-polilisina sustituida con residuo palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles en lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, poli(ácido áctico), poli(épsilon-caprolactona), poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímero de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o betalactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares.

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

Sumario de la invención

De acuerdo con la invención, se proporcionan los compuestos de fórmula (I),



- 5 o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluyendo todos los tautómeros y estereoisómeros de los mismos, en la que:

R¹ representa 3-imidazol-1-il propilo o 1H-bencimidazolilo;

- R² representa alquilo C₁₋₈, que puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo; cicloalquilo C₃₋₁₀ o cicloalqueno C₅₋₁₀ de los que cualquiera puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄; fenilo; naftilo; -fenil-heterociclilo, en la que heterociclilo es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O; (2-metil)-(4-pirrolidin-1-il)-fenilo; (3-metil)-(4-pirrolidin-1-il)-fenilo; H; heteroarilo, en la que heteroarilo es un anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, S y O;

- en la que los grupos fenilo, naftilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -tiometilo, -SO₂Me, OMe, cicloalquilo C₃₋₆, -SO₂-cicloalquilo C₃₋₆, alquinoxilo C₂₋₄, alquinoxilo C₂₋₄, COMe, alcoxi C₁₋₄(alquil C₁₋₄)-, nitro, fluoro, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, oxo, -C(O)OH, -C(O)OMe, -NH₂, -NHMe, dimetilamino-, -C(O)N(alquil C₁₋₄)₂, -C(O)NH₂ y -C(O)NH(alquil C₁₋₄);

- o heterociclilo, en la que heterociclilo es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, hidroxilo y oxo;

- R³ representa alquilo C₁₋₈, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alcoxi C₁₋₄, -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₄, -N(alquil C₁₋₄)₂, hidroxilo y -C(O)O(alquil C₁₋₄); cicloalquilo C₃₋₁₀ o cicloalqueno C₅₋₁₀ de los que cualquiera puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo; -alquil C₁₋₄-fenilo; -alquil C₁₋₄(fenil)₂; -alquil C₁₋₄-heteroarilo o heteroarilo, en la que heteroarilo es un anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, S y O; -fenil-O-fenilo; arilo seleccionado de fenilo, naftilo, pentaleno, indeno, indano y 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo; o -hidroxialquil C₁₋₄-fenilo;

en la que los grupos arilo y fenilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, fluoro-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halógeno e hidroxilo;

- y en la que los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -tiometilo, -SO₂Me, OMe, cicloalquilo C₃₋₆, -SO₂-cicloalquilo C₃₋₆, alquinoxilo C₂₋₄, alquinoxilo C₂₋₄, COMe, alcoxi C₁₋₄(alquil C₁₋₄)-, nitro, fluoro, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, oxo, -C(O)OH, -C(O)OMe, -NH₂, -NHMe, dimetilamino-, -C(O)N(alquil C₁₋₄)₂, -C(O)NH₂ y -C(O)NH(alquil C₁₋₄);

- o -alquil C₁₋₄-heterociclilo, -alquil C₁₋₄-C(O)-NR⁵-heterociclilo o -alquil C₁₋₄-C(O)-heterociclilo en cualquiera de estos grupos el heterociclilo es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de -alquilo C₁₋₄, hidroxilo y oxo;

o 2-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-oxo-etil- o 2-(3,4-dihidro-1 H-isoquinolin-2-il)-2-oxo-etil-;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ representa H o alquilo C₁₋₃; y

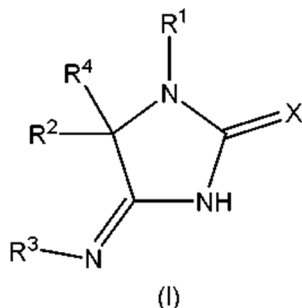
- 40 X representa O o S.

Los compuestos de la presente invención actúan como inhibidores de glutaminil ciclasa (QC, EC 2.3.2.5) y enzimas de

tipo QC.

Descripción detallada de la invención

De acuerdo con la invención, se proporcionan los compuestos de fórmula (I),



5 o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluyendo todos los tautómeros y estereoisómeros de los mismos, en la que:

R^1 representa 3-imidazol-1-il propilo o 1H-bencimidazolilo;

10 R^2 representa alquilo C_{1-8} , que puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo; cicloalquilo C_{3-10} o cicloalqueno C_{5-10} de los que cualquiera puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ; fenilo; naftilo; -fenil-heterociclilo, en la que heterociclilo es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O; (2-metil)-(4-pirrolidin-1-il)-fenilo; (3-metil)-(4-pirrolidin-1-il)-fenilo; H; heteroarilo, en la que heteroarilo es un anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, S y O;

15 en la que los grupos fenilo, naftilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , haloalquilo C_{1-4} , -tiometilo, $-SO_2Me$, OMe, cicloalquilo C_{3-6} , $-SO_2$ -cicloalquilo C_{3-6} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , COMe, alcoxi C_{1-4} (alquil C_{1-4})-, nitro, fluoro, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, oxo, $-C(O)OH$, $-C(O)OMe$, $-NH_2$, $-NHMe$, dimetilamino-, $-C(O)N$ (alquil C_{1-4})₂, $-C(O)NH_2$ y $-C(O)NH$ (alquil C_{1-4});

20 o heterociclilo, en la que heterociclilo es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} , hidroxilo y oxo;

25 R^3 representa alquilo C_{1-8} , que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alcoxi C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH$ -alquilo C_{1-4} , $-N$ (alquil C_{1-4})₂, hidroxilo y $-C(O)O$ (alquil C_{1-4}); cicloalquilo C_{3-10} o cicloalqueno C_{5-10} de los que cualquiera puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo; -alquil C_{1-4} -fenilo; -alquil C_{1-4} (fenil)₂; -alquil C_{1-4} -heteroarilo o heteroarilo, en la que heteroarilo es un anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, S y O; -fenil-O-fenilo; arilo seleccionado de fenilo, naftilo, pentaleno, indeno, indano y 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo; o -hidroxialquil C_{1-4} -fenilo;

en la que los grupos arilo y fenilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-4} , fluoro-alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halógeno e hidroxilo;

30 y en la que los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , haloalquilo C_{1-4} , -tiometilo, $-SO_2Me$, OMe, cicloalquilo C_{3-6} , $-SO_2$ -cicloalquilo C_{3-6} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , COMe, alcoxi C_{1-4} (alquil C_{1-4})-, nitro, fluoro, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, oxo, $-C(O)OH$, $-C(O)OMe$, $-NH_2$, $-NHMe$, dimetilamino-, $-C(O)N$ (alquil C_{1-4})₂, $-C(O)NH_2$ y $-C(O)NH$ (alquil C_{1-4});

35 o -alquil C_{1-4} -heterociclilo, -alquil C_{1-4} - $C(O)$ -NR⁵-heterociclilo o -alquil C_{1-4} - $C(O)$ -heterociclilo en cualquiera de estos grupos el heterociclilo es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de -alquilo C_{1-4} , hidroxilo y oxo;

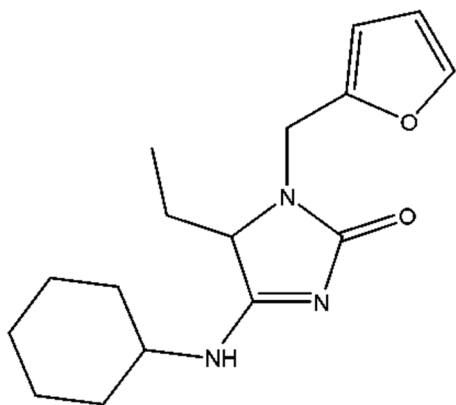
o 2-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-oxo-etil- o 2-(3,4-dihidro-1 H-isoquinolin-2-il)-2-oxo-etil-;

R^4 es hidrógeno;

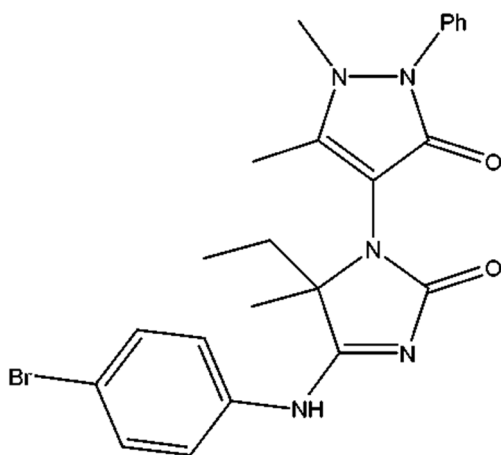
R^5 representa H o alquilo C_{1-3} ; y

40 X representa O o S.

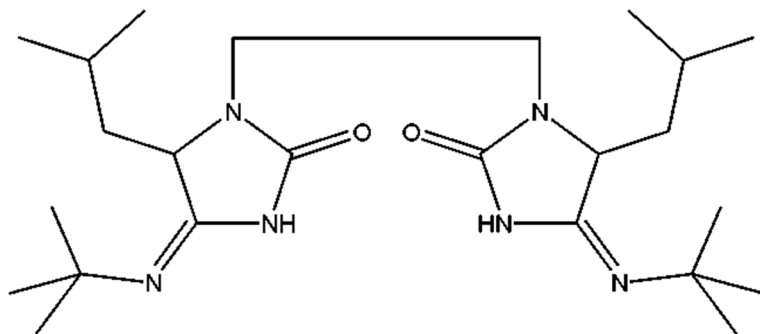
Los siguientes compuestos no cubiertos por la fórmula (I) son conocidos:



que se divulga por CAS bajo la referencia 606098-17-3;



que se divulga por CAS bajo la referencia 401476-59-3; y



5

que se divulga en *Chemische Berichte*, 1964, p2276-2281 (Ivar Ugi et al) y *Angewandte Chemie International Edition*, 1962, p8-21 (Ivar Ugi et al), sin que se haga mención de ningún uso médico.

10 Cuando R^2 representa alquilo C_{1-8} no sustituido (por ejemplo alquilo C_{1-6}), los ejemplos incluyen metilo, etilo, propilo (por ejemplo n-propilo, iso-propilo), butilo (por ejemplo n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo), pentilo (por ejemplo n-pentilo), 2,4,4-trimetil-pentilo y hexilo (por ejemplo n-hexilo).

Cuando R^2 representa alquilo C_{1-8} (por ejemplo alquilo C_{1-6}), sustituido con hidroxil, los ejemplos incluyen hidroximetilo, 1-hidroxietil-, 2-hidroxietil-, 1-hidroxipropil-, 2-hidroxipropil- y 3-hidroxipropil-.

15 Cuando R^2 representa cicloalquilo C_{3-10} no sustituido, los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo y cuando R^2 representa cicloalqueno C_{5-10} no sustituido los ejemplos incluyen ciclohexenilo (por ejemplo ciclohex-1-enilo, ciclohex-2-enilo).

- 5 Cuando R^2 representa cicloalquilo C_{3-10} sustituido o cicloalquenilo C_{5-10} , los ejemplos incluyen metilciclohexenilo (por ejemplo 2-metilciclohex-2-enilo, 2-metilciclohex-3-enilo, 3-metilciclohex-2-enilo, 3-metilciclohex-3-enilo), dimetilciclohexenilo (por ejemplo 2,3-dimetil-ciclohex-3-enilo, 2,4-dimetil-ciclohex-3-enilo, 2,5-dimetil-ciclohex-3-enilo, 3,4-dimetil-ciclohex-3-enilo), metilciclohexanilo (por ejemplo 2-metilciclohexanilo, 3-metilciclohexanilo, 4-metilciclohexanilo).
- 10 Cuando R^2 representa naftilo, los ejemplos incluyen naftalen-2-ilo.
- 10 Cuando R^2 representa fenilo, los ejemplos incluyen fenilo no sustituido o fenilo sustituido, en particular 3-ciano-fenil-, 2,3-difluoro-fenil-, 2,4-dimetil-fenil-, 2-cloro-fenil-, 2-etil-fenil-, 2-fluoro-fenil-, 2-hidroxi-3-metil-fenil-, 2-trifluorometil-fenil-, 3,5-dibromo-fenil-, 3,5-difluoro-fenil-, 3-bromo-fenil-, 3-cloro-2,6-difluoro-fenil-, 3-fluoro-fenil-, 4-bromo-fenil-, 4-cloro-3-fluoro-fenil-, 4-cloro-fenil-, 4-dimetilamino-fenil-, 4-fluoro-fenil-, 4-fluoro-3-cloro-fenil-, 4-hidroxi-fenil-, 4-metilsulfanil-m-tolilo, o-tolilo, fenil-, p-tolilo, 2-fluoro-6-metoxi-fenil-, 3-hidroxi-fenil-.
- 15 Cuando R^2 representa -fenil-heterociclilo, los ejemplos incluyen 4-pirrolidin-1-il-fenil-.
- R^2 puede representar (2-metil)-(4-pirrolidin-1-il)-fenil- o (3-metil)-(4-pirrolidin-1-il)-fenil-.
- 15 Cuando R^2 representa heteroarilo, los ejemplos bicíclicos incluyen 1 H-indol-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo-1,4-dioxin-6-ilo, 5-cloro-1H-indol-3-ilo, 6-metil-1H-indol-3-il-, 6-bromo-benzo-[1,3]-dioxol-5-ilo, 6-fluoro-1 H-indol-3-ilo, benzo-1,3-dioxol-5-ilo, benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-8-ilo, 4-oxo-4H-cromen-3-ilo, 6-metil-4-oxo-4H-cromen-3-il-.
- 20 Cuando R^2 representa heteroarilo, los ejemplos monocíclicos incluyen 2H-pirrol-2-il-, 4-bromo-tiofen-2-il-, 6-metil-piridin-2-il-, furan-2-il-, tiofen-3-il-.
- 20 Cuando R^2 representa heterociclilo, los ejemplos de heterociclilo no sustituido incluyen 3,4-dihidro-2H-piran-2-ilo, tetrahidrofurano-2-il-, tetrahidrofurano-3-il- y los ejemplos de heterociclilo sustituido incluyen heterociclilo sustituido con metilo, por ejemplo 5-metil-tetrahidrofurano-2-il-, 5-metil-tetrahidrofurano-3-il-.
- 25 Cuando R^3 representa alquilo C_{1-8} (por ejemplo alquilo C_{1-6}), los ejemplos incluyen metilo, etilo, propilo (por ejemplo n-propilo, iso-propilo), butilo (por ejemplo n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo), 1,1,2-trimetil-propilo, 1,1,3,3-tetrametil-butilo, pentilo (por ejemplo n-pentilo) y hexilo (por ejemplo n-hexilo), heptilo (por ejemplo n-heptilo).
- 30 Cuando R^3 representa alquilo C_{1-8} sustituido (por ejemplo alquilo C_{1-6}), los ejemplos incluyen metoxi-metil-, 1-metoxi-etil-, 2-metoxi-etil-, 1-metoxi-propil-, 2-metoxi-propil-, 3-metoxi-propil-, etoxi-metil-, 1-etoxi-etil-, 2-etoxi-etil-, 1-etoxi-propil-, 2-etoxi-propil-, 3-etoxi-propil-, aminometil-, 1-aminoetil-, 2-aminoetil-, 1-aminopropil-, 2-aminopropil-, 3-aminopropil-, 3-metilaminopropil-, 3-dimetilaminopropil-, 3-etilaminopropil-, 3-dietilaminopropil-, $-CH_2C(O)OMe$, $-CH_2C(O)OEt$, $-CHCH_3C(O)OMe$.
- 35 Cuando R^3 representa cicloalquilo C_{3-10} , los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los ejemplos específicos incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. En un modo de realización, los ejemplos específicos incluyen ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. En otro modo de realización, los ejemplos específicos incluyen ciclopropilo, ciclopentilo y cicloheptilo. Cuando R^3 representa cicloalquenilo C_{5-10} , los ejemplos incluyen ciclohexenilo (por ejemplo ciclohex-1-enilo, ciclohex-2-enilo).
- 40 Cuando R^3 representa cicloalquilo C_{3-10} o cicloalquenilo C_{5-10} hidroxisustituido, los ejemplos incluyen 2-hidroxi-ciclohexil-, 3-hidroxi-ciclohexil-, 4-hidroxi-ciclohexil-, 2-hidroxiciclohexen-3-ilo.
- 40 Cuando R^3 representa -alquil C_{1-} -fenilo, los ejemplos incluyen bencilo, -metil-tolilo, 1-fenil-etil-, 2-fenil-etil-, 1-tolil-etil-, 2-tolil-etil-, 1-fenil-propil-, 2-fenil-propil-, 3-fenil-propil-, 1-tolil-propil-, 2-tolil-propil-, 3-tolil-propil-, 3,4,5-trimetoxi-bencilo, 1-(3,4,5-trimetoxifenil)-etil-, 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-etil-, 1-(3,4,5-trimetoxifenil)-propil-, 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-propil-, 3-(3,4,5-trimetoxifenil)-propil-, 4-cloro-bencil-, 4-cloro-3-metil-bencil-, 1-(4-clorofenil)-etilo, 2-(4-clorofenil)-etilo, 1-(4-clorofenil)-propilo, 2-(4-clorofenil)-propilo, 3-(4-clorofenil)-propilo.
- 45 Cuando R^3 representa -alquil C_{1-4} -(fenil)₂, los ejemplos incluyen difenilmetil-, ditolilmetil-, 1,2-difenil-etil-, 1-fenil-2-tolil-etil-, 2,2-difenil-etil-, 1,2-difenil-propil-, 1,3-difenil-propil-, 2,3-difenil-propil-, 3,3-difenil-propil-, 1,2-ditolil-etil-, 2,2-ditolil-etil-, 1,2-ditolil-propil-, 1,3-ditolil-propil-, 2,3-ditolil-propil-, 3,3-ditolil-propil-, 3-fenil-3-tolil-propil-.
- 50 Cuando R^3 representa -alquil C_{1-4} -heteroarilo, los ejemplos bicíclicos incluyen 1H-indol-5-ilmetil-, 1H-indol-5-iletil-, 2-(1 H-indol-3-il)-metil-, 2-(1 H-indol-3-il)-etil-, benzotriazol-1-ilmetil-, benzotriazol-1-iletil-.
- 50 Cuando R^3 representa -alquil C_{1-4} -heteroarilo, los ejemplos monocíclicos incluyen piridin-2-il-metil-, piridin-3-il-metil-, piridin-2-il-etil-, piridin-3-il-etil-, 2-tiofen-2-il-metil-, 2-tiofen-2-il-etil-, 2-furan-2-il-metil-, 2-furan-2-il-etilo.
- 50 Cuando R^3 representa -alquil C_{1-4} -heterociclilo, los ejemplos incluyen 2-(morfolin-4-il)-etil-, 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil-, 3-(morfolin-4-il)-propil- y (tetrahidrofurano-2-il)-metil-. Los ejemplos de -alquil C_{1-4} -heterociclilo en los que heterociclilo está sustituido incluyen 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)etil-.

Cuando R^3 representa -fenil-O-fenilo, los ejemplos incluyen 4-fenoxi-fenilo, 4-tolil-fenilo, 4-(3,5-dimetilfenoxi)fenil-, 4-(4-fluorofenoxi)fenil-, 4-(2,4,6-trifluorofenoxi)fenil-, 4-(3,5-difluorofenoxi)fenil-.

5 Cuando R^3 representa arilo, los ejemplos incluyen arilo monocíclico tal como fenilo sustituido o no sustituido o no sustituido, por ejemplo 4-fluoro-fenil-, 2,4-difluoro-fenil-, 2,5-difluoro-fenil-, 2,6-difluoro-fenil-, 3,5-difluoro-fenil-, 4-cloro-fenil-, 2,4-dicloro-fenil-, 2,5-dicloro-fenil-, 2,6-dicloro-fenil-, 3,5-dicloro-fenil-, 4-bromo-fenil-, tolilo, 2-etil-fenil-, 2-trifluorometil-fenil-. Otros ejemplos de arilo incluyen arilo bicíclico, por ejemplo indanilo (por ejemplo indan-1-ilo y 1,2,3,4-tetrahidronaften-1-ilo).

10 Cuando R^3 representa -alquil C_{1-4} -C(O)-heterociclilo, heterociclilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de -alquil C_{1-4} , hidroxil y oxo, los ejemplos incluyen 2-(piperidin-1-il)-2-oxo-etil-, 2-(tiomorfolin-4-il)-2-oxo-etil-. Los ejemplos de -alquil C_{1-4} -C(O)-heterociclilo en los que heterociclilo está sustituido incluyen 2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil-, 2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil-, 2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-etil- y 2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-oxo-etil-.

R^3 puede representar 2-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-oxo-etil- o 2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-oxo-etil-,

15 Cuando R^3 representa -alquil C_{1-4} -(O)NR⁵-heterociclilo, los ejemplos incluyen -CH₂-C(O)NH-(piperidin-1-ilo). Los ejemplos de -alquil C_{1-4} -C(O)NR⁵-heterociclilo, en los que heterociclilo está sustituido incluyen -CH₂-C(O)NH-(4-metil-piperazin-1-ilo).

20 Cuando R^3 representa heteroarilo, los ejemplos bicíclicos incluyen 2,3-dihidro-benzo-1,4-dioxin-6-il-. Los ejemplos monocíclicos incluyen piridinilo, furanilo, pirrolilo y tiofenilo, tales como tiofen-2-il-, furan-2-il-, pirrol-2-il-, piridin-2-il-, piridin-3-il-, piridin-4-il-, 5-metil-tiofen-2-il-, 5-metil-furan-2-il-, 5-metil-pirrol-2-il-, 6-metil-piridin-2-il-, 4-metil-piridin-2-il-, 2-metil-piridin-3-il-, 2-metil-piridin-4-il-.

Cuando R^3 representa -hidroxialquilarilo C_{1-4} , los ejemplos incluyen 1-hidroxi-1-fenil-metil-, 1-hidroxi-1-fenil-etil-, 2-hidroxi-2-fenil-etil-, 1-hidroxi-1-fenil-propil-, 2-hidroxi-2-fenil-propil-, 3-hidroxi-3-fenil-propil-, 1-hidroxi-2-fenil-etil-, 2-hidroxi-1-fenil-etil-, 1-hidroxi-2-fenil-propil-, 1-hidroxi-3-fenil-propil-, 2-hidroxi-3-fenil-propil-, 2-hidroxi-1-fenil-propil-, 3-hidroxi-1-fenil-propil-, 3-hidroxi-2-fenil-propil-.

25 Cuando R^5 representa alquilo C_{1-3} , los ejemplos incluyen metilo, etilo o propilo (por ejemplo n-propilo).

R^1 de forma adecuada representa 1H-benzoimidazolilo, en especial 1H-benzoimidazol-5-ilo.

30 De forma adecuada, R^2 representa alquilo C_{1-8} , que está sustituido con hidroxil; cicloalquilo C_{3-10} o cicloalqueno C_{5-10} (por ejemplo cicloalqueno C_{5-10}) que puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ; fenilo; naftilo; -fenil-heterociclilo; H; heteroarilo (bicíclico o monocíclico); o heterociclilo. De forma más adecuada, R^2 representa fenilo, naftilo, heteroarilo (bicíclico o monocíclico), -fenil-heterociclilo o cicloalqueno C_{5-10} que puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} (por ejemplo metilo). De forma más adecuada, R^2 representa fenilo o naftilo (por ejemplo fenilo) o heteroarilo (por ejemplo heteroarilo bicíclico). De la forma más adecuada, R^2 representa opcionalmente fenilo sustituido, por ejemplo fenilo sustituido con uno o más (por ejemplo 1-3, por ejemplo 1) sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , OMe, halógeno e hidroxil. De forma especialmente adecuada, R^2 representa fenilo sustituido con halógeno.

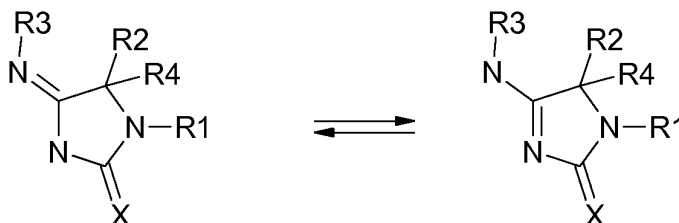
40 De forma adecuada, R^3 representa alquilo C_{1-8} , que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alcoxi C_{1-4} , -NH₂, -NH-alquilo C_{1-4} , -N(alquil C_{1-4})₂, hidroxil, -C(O)O-alquilo C_{1-4} ; cicloalquilo C_{3-10} o cicloalqueno C_{5-10} , que puede estar opcionalmente sustituido con hidroxil; -alquil C_{1-4} -fenilo; -alquil C_{1-4} (fenil)₂; -alquil C_{1-4} -heteroarilo; -fenil-O-fenilo; arilo seleccionado de fenilo, naftilo, pentaleno, indeno, indano y 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo, heteroarilo, -alquil C_{1-4} heterociclilo, -alquil C_{1-4} -C(O)-NR⁵-heterociclilo o -alquil C_{1-4} -C(O)-heterociclilo en cualquier de estos grupos el heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-4} , hidroxil y oxo; o-hidroxialquil C_{1-4} -fenilo. En un modo de realización, R^3 representa alquilo C_{1-4} , que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alcoxi C_{1-4} , -NH₂, -NH-alquilo C_{1-4} , -N(alquil C_{1-4})₂, hidroxil, -C(O)O-alquilo C_{1-4} ; cicloalquilo C_{3-10} o cicloalqueno C_{5-10} , que está sustituido con hidroxil; -alquil C_{1-4} -fenilo; -alquil C_{1-4} (fenil)₂; -alquil C_{1-4} -heteroarilo; -fenil-O-fenilo; arilo seleccionado de fenilo, naftilo, pentaleno, indeno, indano y 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo, heteroarilo, -alquil C_{1-4} heterociclilo, -alquil C_{1-4} -C(O)-NR⁵-heterociclilo o -alquil C_{1-4} -C(O)-heterociclilo en cualquier de estos grupos el heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-4} , hidroxil y oxo; o-hidroxialquil C_{1-4} -fenilo. De forma más adecuada, R^3 representa alquilo C_{1-4} ; -alquil C_{1-4} (fenil)₂; -alquil C_{1-4} -fenilo; alquil C_{1-4} -heteroarilo; -alquil C_{1-4} -heterociclilo; -alquil C_{1-4} -C(O)-heterociclilo; cicloalquilo C_{3-10} o cicloalqueno C_{5-10} (por ejemplo cicloalquilo), que puede estar opcionalmente sustituido con hidroxil; -arilo seleccionado de fenilo, naftilo, pentaleno, indeno, indano y 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo; heteroarilo (monocíclico y bicíclico). En un modo de realización, R^3 representa alquilo C_{1-4} ; -alquil C_{1-4} (fenil)₂; -alquil C_{1-4} -fenilo; -alquil C_{1-4} -heteroarilo; -alquil C_{1-4} -heterociclilo; -alquil C_{1-4} -C(O)-heterociclilo; cicloalquilo C_{3-10} o cicloalqueno C_{5-10} (por ejemplo cicloalquilo), que está sustituido con hidroxil; -arilo seleccionados de fenilo, naftilo, pentaleno, indeno, indano y 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo; heteroarilo (monocíclico y bicíclico). De la forma más adecuada, R^3 representa -alquil C_{1-4} -heteroarilo o -alquil C_{1-4} -fenilo, por ejemplo -alquil C_{1-3} -heteroarilo o alquil C_{1-3} -fenilo, en el que heteroarilo es monocíclico o bicíclico pero es preferentemente monocíclico. De forma particularmente adecuada, el grupo R^3 es bencilo.

De forma adecuada, R⁵ representa hidrógeno o metilo, en especial hidrógeno.

De forma adecuada, X representa O.

Confórmeros E/Z

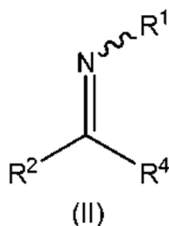
- 5 Existen dos formas tautómeras de la estructura de imidazilidona (-tiona). En consecuencia, la presente invención incluye ambas formas, las formas E y Z de las moléculas.



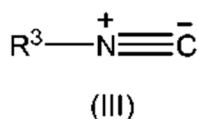
Procedimientos

La presente invención proporciona además un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) o un derivado protegido de los mismos

- 10 (a) en la que X representa oxígeno, comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II)



o un derivado protegido del mismo, en la que R¹, R² y R⁴ son como se define anteriormente, con un compuesto de fórmula (III)

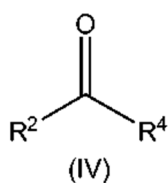


- 15 o un derivado protegido del mismo, en la que R³ es como se define anteriormente, y un cianato (por ejemplo cianato de potasio) en presencia de un catalizador ácido (por ejemplo clorhidrato de piridina); o

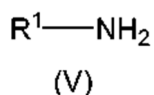
- 20 (b) en la que X representa azufre, comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) o un derivado protegido del mismo, en la que R¹, R² y R⁴ son como se define anteriormente, con un compuesto de fórmula (III) o un derivado protegido del mismo, en la que R³ es como se define anteriormente, y un tiocianato (por ejemplo tiocianato de potasio) en presencia de un catalizador ácido (por ejemplo clorhidrato de piridina).

Los reactivos (es decir (II) más (III) junto con el cianato/tiocianato y el catalizador ácido) se combinan típicamente en un disolvente orgánico prótico polar (por ejemplo un alcohol tal como metanol).

Los compuestos de fórmula (II) o un derivado protegido de los mismos se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (IV),



- 25 o un derivado protegido del mismo, en la que R² es como se define anteriormente, con un compuesto de fórmula (V)



o un derivado protegido del mismo, en la que R¹ es como se define anteriormente, bajo condiciones de reacción de formación de imina adecuadas. Las condiciones adecuadas incluyen combinar los reactivos en un disolvente prático polar a temperatura ambiente o elevada.

- 5 En un procedimiento adecuado de preparación de compuestos de fórmula (I), los compuestos de fórmula (II) se preparan *in situ* y no se aíslan antes de la reacción adicional con (III).

Los compuestos de fórmula (III), (IV) y (V) son conocidos o bien se pueden preparar por procedimientos convencionales conocidos *per se*.

Usos terapéuticos

- 10 Los sustratos fisiológicos de QC (EC) en mamíferos son, por ejemplo, péptidos beta amiloides (3-40), (3-42), (11-40 y (11-42), ABri, ADan, Gastrina, Neurotensina, FPP, CCL 2, CCL 7, CCL 8, CCL 16, CCL 18, Fractalquina, Orexina A, [Gln³]-glucagón(3-29), [Gln⁵]-sustancia P(5-11) y el péptido QYNAD. Para más detalles, véase la tabla 1. Los compuestos y/o combinaciones de acuerdo con la presente invención y las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un inhibidor de QC (EC) son útiles para el tratamiento de afecciones que se pueden tratar por modulación de la actividad de QC.
- 15

Tabla 1: Secuencias de aminoácidos de péptidos fisiológicamente activos con un residuo de glutamina N terminal, que son propensos a ciclarse a pGlu final

Péptido	Secuencia de aminoácidos	Función
Abeta(1-42)	Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser- Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys- Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val- Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly- Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala	Desempeña un papel en la neurodegeneración, por ejemplo en enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, síndrome de Down
Abeta(1-40)	Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser- Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys- Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val- Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly- Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val	Desempeña un papel en la neurodegeneración, por ejemplo en enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, síndrome de Down
Abeta(3-42)	Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr- Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val- Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser- Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met- Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala	Desempeña un papel en la neurodegeneración, por ejemplo en enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, síndrome de Down
Abeta(3-40)	Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr- Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val- Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser- Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met- Val-Gly-Gly-Val-Val	Desempeña un papel en la neurodegeneración, por ejemplo en enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, síndrome de Down

(continuación)

Péptido	Secuencia de aminoácidos	Función
Abeta(11-42)	Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val- Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser- Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met- Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala	Desempeña un papel en la neurodegeneración, por ejemplo en enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, síndrome de Down
Abeta(11-40)	Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val- Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser- Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met- Val-Gly-Gly-Val-Val	Desempeña un papel en la neurodegeneración, por ejemplo en enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, síndrome de Down
Abri	EASNCFA IRHFENKFAV ETLIC SRTVKKNIIIEEN	La forma piroglutamada desempeña un papel en la demencia familiar británica
ADan	EASNCFA IRHFENKFAV ETLIC FNLFLNSQEKHY	La forma piroglutamada desempeña un papel en la demencia familiar danesa
Gastrina 17 Swiss-Prot: P01350	QGPWL EEEEEAYGWM DF (amida)	La gastrina estimula la mucosa del estómago para producir y secretar ácido clorhídrico y del páncreas para secretar sus enzimas digestivas. También estimula la contracción del músculo liso e incrementa la circulación sanguínea y la secreción de agua en el estómago y el intestino.
Neurotensina Swiss-Prot: P30990	QLYENKPRRPYIL	La neurotensina desempeña un papel endocrino o paracrino en la regulación del metabolismo de las grasas. Provoca la contracción del músculo liso.
FPP	QEP amida	Un tripéptido relacionado con la hormona liberadora de tirotrófina (TRH), se encuentra en plasma seminal. Pruebas recientes obtenidas <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> mostraron que FPP desempeña un papel importante en la regulación de la fecundidad del esperma.

ES 2 468 546 T3

(continuación)

Péptido	Secuencia de aminoácidos	Función
TRH Swiss-Prot: P20396	QHP amida	La TRH funciona como un regulador de la biosíntesis de la TSH en la glándula pituitaria anterior y como neurotransmisor / neuromodulador en los sistemas nerviosos central y periférico.
GnRH Swiss-Prot: P01148	QHWSYGL RP(G) amida	Estimula la secreción de gonadotropinas; estimula la secreción de ambas hormonas estimuladora del folículo y luteinizante.
CCL16 (citocina inducible pequeña A16) Swiss-Prot: 015467	QPKVPEW VNTPSTCCLK YYEKVLPRL WGYRKALNC HLPALFVTK RNREVCTNPN DDWVQEYIKD PNLPLLPTRN LSTVKIITAK NGQPQLLSQ	Muestra actividad quimiotáctica para linfocitos y monocitos pero no neutrófilos. También muestra actividad mielosupresora potente, suprime la proliferación de células progenitoras mieloides. El SCYA16 recombinante muestra actividad quimiotáctica para monocitos y monocitos THP-1, pero no para linfocitos y neutrófilos en reposo. Induce un flujo de calcio en células THP-1 que se insensibilizaron por expresión previa para RANTES.
CCL8 (citocina inducible pequeña A8) Swiss-Prot: P80075	QPDSVSI PITCCFNVIN RKIQIRLES YTRITNIQCP KEAVIFKTKR GKEVCADPKE RWRDMSMKHL DQIFQNLKP	Factor quimiotáctico que atrae monocitos, linfocitos, basófilos y eosinófilos. Puede desempeñar un papel en neoplasia y respuestas de huésped inflamatorias. Esta proteína se puede unir a heparina.

(continuación)

Péptido	Secuencia de aminoácidos	Función
<p>CCL2 (citocina inducible pequeña A2)</p> <p>Swiss-Prot: P13500</p>	<p>QPDAINA PVTCCYNFTN RKISVQRLAS YRRITSSKCP KEAVIFKTIV AKEICADPKQ KVVQDSMDHL DKQTQTPKT</p>	<p>Factor quimiotáctico que atrae monocitos y basófilo pero no neutrófilos ni eosinófilos.</p> <p>Aumenta la actividad antitumoral de monocitos. Ha estado implicado en la patogénesis de enfermedades caracterizadas por infiltrados monocíticos, como psoriasis, artritis reumatoide o aterosclerosis. Puede estar implicado en el reclutamiento de monocitos en la pared arterial durante el proceso de enfermedad de aterosclerosis. Se une a CCR2 y CCR4.</p>
<p>CCL18 (citocina inducible pequeña A18)</p> <p>Swiss-Prot: P55774</p>	<p>QVGTNKELC CLVYTSWQIP QKFIVDYSET SPQCPKPGVI LLTKRGRQIC ADPNKKVVQK YISDLKLNA</p>	<p>Factor quimiotáctico que atrae linfocitos pero no monocitos ni granulocitos. Puede estar implicado en la migración de linfocitos B en folículos de linfocitos B en ganglios linfáticos. Atrae linfocitos T indiferenciados hacia células dendríticas y macrófagos activados en ganglios linfáticos, tiene actividad quimiotáctica para linfocitos T indiferenciados, linfocitos T CD4+ y CD8+ y por tanto desempeñar un papel en ambas respuestas inmunitarias mediadas por células y humorales.</p>

(continuación)

Péptido	Secuencia de aminoácidos	Función
<p>Fractalquina (neurotactina)</p> <p>Swiss-Prot: P78423</p>	<p>QHHGVT KCNITCSKMT SKIPVALLIH YQQNQASCGK RAIILETRQH RLFCADPKEQ WVKDAMQHLD RQAAALTRNG GTFEKQIGEV KPRTPAAGG MDESVLEPE ATGESSLEP TPSSQEAQRA LGTSPELPTG VTGSSGTRLP PTPKAQDGGP VGTELFVRVPP VSTAATWQSS APHQPGPSLW AEAKTSEAPS TQDPSTQAST ASSPAPEENA PSEGQRVWGQ GQSPRPENSL EREEMGPVPA HTDAFQDWGP GSMAHVSWP VSSEGTPSRE PVASGSWTPK AEEPIHATMD PQRLGVLITP VPDAQAATTR QAVGLLAFLG LLFCLGVAMF TYQSLQGCPR KMAGEMA EGL RYIPRSCGSN SYVLVPV</p>	<p>La forma soluble es quimiotáctica para linfocitos T y monocitos, pero no para neutrófilos. La forma unida a membrana promueve la adhesión de esos leucocitos a células endoteliales.</p> <p>Puede desempeñar un papel en la regulación de la procesos de adhesión de leucocitos y migración en el endotelio se une a CX3CR1.</p>
<p>CCL7 (citocina inducible pequeña A7)</p> <p>Swiss-Prot: P80098</p>	<p>QPVGIN TSTCCYRFIN KKIPKQRLES YRRTTSSHCP REAVIFKTKL DKEICADPTQ KVVQDFMKHL DKKTQTPKL</p>	<p>Factor quimiotático que atrae monocitos y eosinófilos, pero no neutrófilos. Aumenta la actividad antitumoral de monocitos.</p> <p>También induce la liberación de gelatinasa B. Esta proteína se puede unir a heparina. Se une a aCCR1, CCR2 y CCR3.</p>

(continuación)

Péptido	Secuencia de aminoácidos	Función
Orexina A (Hipocretina-1) Swiss-Prot 043612	QPLPDCCRQK TCSCRLYELL HGAGNHAAGI LTL	Neuropéptido que desempeña un papel significativo en la regulación de la ingesta de alimento y del sueño-vigilia, posiblemente coordinando el comportamiento del complejo y las respuestas fisiológicas de estas funciones homeostáticas complementarias. Desempeña también un papel más amplio en la regulación homeostática del metabolismo de la energía, función autonómica, equilibrio hormonal y la regulación de fluidos corporales. La orexina-A se une tanto a OX1R como a OX2R con una alta afinidad.
Sustancia P	RPK PQQFFGLM	Pertenece a las taquicininas. Las taquicininas son péptidos activos que excitan neuronas, provocan respuestas de comportamiento, son potentes vasodilatadores y secretagogos, y contraen (directa o indirectamente) muchos músculos lisos.
QYNAD	Gln-Tyr-Asn-Ala-Asp	Actúa sobre los canales de sodio activados por voltaje.

El glutamato se encuentra en las posiciones 3, 11 y 22 del péptido β amiloide. Entre ellos, se ha descrito la mutación de ácido glutámico (E) a glutamina (Q) en la posición 22 (correspondiente a la proteína precursora amiloide APP 693, Swissprot P05067) como la denominada mutación de amiloidosis cerebroarterial de tipo holandés.

- 5 Se ha descrito que los péptidos β amiloides con un residuo de ácido piroglutámico en la posición 3, 11 y/o 22 son más citotóxicos e hidrófobos que los péptidos β amiloides 1-40(42/43) (Saido T.C. 2000 Medical Hypotheses 54(3): 427-429).

- 10 Las múltiples variaciones N terminales, por ejemplo Abeta(3-40), Abeta(3-42), Abeta(11-40) y Abeta (11-42) se pueden generar por la enzima β -secretasa enzima de escisión de proteína precursora amiloide de sitio β (BACE) en diferentes sitios (Huse J.T. et al. 2002 J. Biol. Chem. 277 (18): 16278-16284), y/o por aminopeptidasa o dipeptidilaminopeptidasa que se procesa a partir de los péptidos de longitud completa Abeta(1-40) y Abeta(1-42). En todos los casos, la ciclación del residuo de ácido glutámico que se produce en el extremo N terminal se cataliza por la QC.

- 15 Las células de transducción transepitelial, en particular la célula de gastrina (G), coordinan la secreción de ácido gástrico con la entrada de alimento en el estómago. Un trabajo reciente demostró que los múltiples productos activos se generan desde el precursor de gastrina, y que existen múltiples puntos de control en la biosíntesis de gastrina. Los precursores e intermedios biosintéticos (progastrina y Gly-gastrinas) son factores de crecimiento putativos; sus productos, las gastrinas amidadas, regulan la proliferación de células epiteliales, la diferenciación de células parietales productoras de ácido y células de tipo enterocromafina que secretan histamina (ECL), y la expresión de genes asociados con la síntesis y almacenamiento de histamina en células ECL, así como la estimulación precisa de secreción de ácido. La gastrina también estimula la producción de miembros de la familia del factor de crecimiento epidérmico (EGF), que a su vez inhibe la función celular parietal pero estimula el crecimiento de células epiteliales de superficie. Las concentraciones de gastrina en plasma son elevadas en sujetos con *Helicobacter pylori*, que se sabe que tiene un riesgo incrementado de enfermedad de úlcera duodenal y cáncer gástrico (Dockray, G.J. 1999 J Physiol 15 315-324).

- 25 La hormona peptídica gastrina, liberada desde células G antrales, se sabe que estimula la síntesis y liberación de histamina a partir de células ECL en la mucosa oxíntica mucosa por medio de los receptores CCK-2. La histamina movilizada induce la secreción de ácido uniéndose a los receptores H(2) situados en células parietales. Estudios recientes sugieren que la gastrina, en ambas formas totalmente amidada y menos procesada (progastrina y gastrina extendida con glicina), también es un factor de crecimiento para el tubo digestivo. Se ha establecido que el principal efecto trófico de la gastrina amidada es para la mucosa oxíntica del estómago, donde provoca un incremento en la proliferación de células madre gástricas y células ECL, dando como resultado un incremento en la masa de células parietales y ECL. Por otra parte, el principal objetivo trófico de la gastrina menos procesada (por ejemplo gastrina extendida con glicina) parece ser la mucosa colónica (Koh, T.J. y Chen, D. 2000 Regul Pept 9337-44).

La neurotensina (NT) es un neuropéptido implicado en la fisiopatología de la esquizofrenia que modula específicamente los sistemas neurotransmisores que previamente se demostró que están mal regulados en este trastorno. Estudios clínicos en los que se han medido las concentraciones de líquido cefalorraquídeo (CSF) NT revelaron un subconjunto de pacientes esquizofrénicos con concentraciones NT de CSF disminuidas que se restablecieron por tratamiento con fármacos antipsicóticos eficaces. También existen pruebas considerables concordantes con la implicación de los sistemas NT en el mecanismo de acción de los fármacos antipsicóticos. Los efectos de comportamiento y bioquímicos de NT administrada centralmente se asemeja notablemente a los de los fármacos antipsicóticos administrados sistémicamente, y los fármacos antipsicóticos incrementan la neurotransmisión NT. Esta concatenación de hallazgos dio lugar a la hipótesis de que NT funciona como antipsicótico endógeno. Además, los fármacos antipsicóticos típicos y atípicos alteran diferencialmente la neurotransmisión de NT en regiones terminales de dopamina nigrostriatal y mesolímbica, y estos efectos son predictivos de la propensión a efectos secundarios y eficacia, respectivamente (Binder, E. B. et al. 2001 *Biol Psychiatry* 50 856-872).

El péptido promotor de la fecundación (FPP), un tripéptido relacionado con la hormona liberadora de tirotrófina (TRH), se encuentra en plasma seminal. Pruebas recientes obtenidas *in vitro* e *in vivo* mostraron que FPP desempeña un papel importante en la regulación de la fecundidad del esperma. Específicamente, el FPP estimula inicialmente los espermatozoides no fecundantes (incapacitados) para "encenderse" y volverse fértiles más rápidamente, pero después detiene la capacitación de modo que estos espermatozoides no sufren una pérdida espontánea de acrosoma y por tanto no pierden potencial de fecundidad. Estas respuestas están imitadas, y de hecho aumentadas, por la adenosina, conocida por regular la ruta de transducción de señales de adenilil ciclasa (AC)/cAMP. Tanto el FPP como la adenosina han demostrado que estimulan la producción de cAMP en células incapacitadas pero la inhiben en células capacitadas, interaccionando los receptores FPP de algún modo con los receptores de adenosina y proteínas G para lograr la regulación de AC. Estos acontecimientos afectan al estado de fosforilación de tirosina de varias proteínas, siendo algunas importantes en el "encendido" inicial, estando otras posiblemente implicadas en la propia reacción del acrosoma. La calcitonina y angiotensina II, que también se encuentran en el plasma seminal, tienen efectos similares *in vitro* sobre espermatozoides incapacitados y pueden aumentar las respuestas a FPP. Estas moléculas tienen efectos similares *in vivo*, que afectan a la fecundidad estimulando y a continuación manteniendo el potencial de fecundidad. Cualquiera de las reducciones en la disponibilidad de FPP, adenosina, calcitonina y angiotensina II o defectos en sus receptores contribuye a la esterilidad masculina (Fraser, L.R. y Adeoya-Osiguwa, S. A. 2001 *Vitam Horm* 63, 1-28).

CCL2, CCL7, CCL8, CCL16, CCL18 y fractalquina desempeñan un papel importante en las afecciones fisiopatológicas, tales como la supresión de la proliferación de células progenitoras mieloides, neoplasia, respuestas de huésped inflamatorias, cáncer, psoriasis, artritis reumatoide, aterosclerosis, vasculitis, respuestas inmunitarias mediadas por células y humores, procesos de adhesión de leucocitos y migración en el endotelio, enfermedad inflamatoria intestinal, reestenosis, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, fibrosis hepática, cirrosis hepática, nefrosclerosis, remodelación ventricular, insuficiencia cardíaca, arteriopatía después de trasplantes de órganos e insuficiencia en injertos venosos.

Recientemente, se estudiaron en ensayos clínicos varias vacunas a base de péptidos de linfocitos B citotóxicos frente a hepatitis B, virus de inmunodeficiencia humana y melanoma. Un candidato de vacuna de melanoma interesante sólo o en combinación con otros antígenos tumorales, es el decapeptido ELA. Este péptido es un análogo peptídico inmunodominante de antígeno Melan-A/MART-1, con un ácido glutámico N-terminal. Se ha informado de que el grupo amino y el grupo gamma-carboxílico de los ácidos glutámicos, así como el grupo amino y el grupo gamma-carboxamida de las glutaminas, se condensan fácilmente para formar derivados piroglutámicos. Para superar este problema de estabilidad, se han desarrollado varios péptidos de interés farmacéutico con un ácido piroglutámico en lugar de glutamina o ácido glutámico N-terminal, sin pérdida de las propiedades farmacológicas. Desafortunadamente, en comparación con ELA, el derivado de ácido piroglutámico (pirELA) y también el derivado acetil-rematado N-terminal (AcELA) no provocaron una actividad de linfocitos T citotóxicos (CTL). A pesar de las aparentes modificaciones menores introducidas en pirELA y AcELA, estos dos derivados probablemente tiene una menor afinidad que ELA para el complejo principal de histocompatibilidad de clase I específico. En consecuencia, para conservar la actividad total de ELA, debe evitarse la formación de pirELA (Beck A. et al. 2001, *J Pept Res* 57(6):528-38.).

La orexina A es un neuropéptido que desempeña un papel significativo en la regulación de la ingesta de alimento y del sueño-vigilia, posiblemente coordinando el comportamiento del complejo y las respuestas fisiológicas de estas funciones homeostáticas complementarias. Desempeña también un papel en la regulación homeostática del metabolismo de la energía, función autonómica, equilibrio hormonal y la regulación de fluidos corporales.

Recientemente, se identificaron niveles incrementados del pentapéptido QYNAD en el líquido cefalorraquídeo (CSF) de pacientes que padecen esclerosis múltiple o síndrome de Guillain-Barre en comparación con individuos sanos (Brinkmeier H. et al. 2000, *Nature Medicine* 6, 808-811). Existe una gran controversia en la literatura sobre el mecanismo de acción del pentapéptido Gln-Tyr-Asn-Ala-Asp (QYNAD), en especial, su eficacia para interaccionar con y bloquear los canales de sodio dando como resultado la promoción de disfunción axonal, lo que está implicado en enfermedades autoinmunitarias inflamatorias del sistema nervioso central. Pero recientemente, se pudo demostrar que QYNAD no, pero sí su forma ciclada, piroglutamada, pEYNAD, es la forma activa, que bloquea los canales de sodio dando como resultado la promoción de la disfunción axonal. Los canales de sodio se expresan a alta densidad

en axones mielinados y desempeñan un papel obligatorio en la conducción de los potenciales de acción a lo largo de los axones dentro del cerebro y la médula espinal de los mamíferos. Por lo tanto, se especula que están implicados en varios aspectos de la fisiopatología de enfermedades autoinmunitarias inflamatorias, en especial esclerosis múltiple, el síndrome de Guillain-Barre y polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.

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

- 10 En consecuencia, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la prevención o el alivio o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en dificultad cognitiva leve, enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, síndrome de Down, enfermedad de Huntington, enfermedad de Kennedy, enfermedad ulcerosa, cáncer duodenal con o sin infecciones por *Helicobacter pylori*, cáncer colorrectal, síndrome de Zollinger-Ellison, cáncer gástrico con o sin infecciones por *Helicobacter pylori*, afecciones psicóticas patógenas, esquizofrenia, esterilidad, neoplasia, respuestas de huésped inflamatorias, cáncer, metástasis maligna, melanoma, psoriasis, artritis reumatoide, aterosclerosis, respuestas inmunitarias mediadas por células y humorales, procesos de adhesión de leucocitos y migración en el endotelio, ingesta de alimento disminuida, sueño-vigilia disminuida, regulación homeostática disminuida del metabolismo de la energía, función autónoma disminuida, equilibrio hormonal disminuido o regulación disminuida de los fluidos corporales, esclerosis múltiple, el síndrome de Guillain-Barre y polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.

- 20 Además, por la administración de un compuesto de acuerdo con la presente invención a un mamífero, puede ser posible estimular la proliferación de células progenitoras mieloides.

Además, la administración de un inhibidor de QC de acuerdo con la presente invención puede dar lugar a la supresión de la fecundidad masculina.

- 25 En un modo de realización preferente, la presente invención proporciona el uso de inhibidores de la actividad de QC (EC) en combinación con otros agentes, en especial para el tratamiento de enfermedades neuronales, arteroesclerosis y esclerosis múltiple.

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

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

- 35 Más preferentemente, la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento y usos correspondientes para el tratamiento de artritis reumatoide o arteroesclerosis.

Más preferentemente, la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento y usos correspondientes para el tratamiento de pancreatitis y reestenosis.

Combinaciones farmacéuticas

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

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

- 50 Más específicamente, el otro agente mencionado anteriormente se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de PEP, LiCl, inhibidores de dipeptidil aminopeptidasas, preferentemente inhibidores de DP IV o enzimas de tipo DP IV; inhibidores de acetilcolinesterasa (ACE), potenciadores de PIMT, inhibidores de beta secretasas, inhibidores de gamma secretasas, inhibidores de endopeptidasa neutra, inhibidores de fosfodiesterasa-4 (PDE-4), inhibidores de TNFalfa, antagonistas del receptor muscarínico M1, antagonistas del receptor NMDA, inhibidores del receptor sigma-1, antagonistas de histamina H3, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores o un agente seleccionado del grupo que consiste en antegren (natalizumab), Neurelan (fampridina-SR), campath (alemtuzumab), IR 208, NBI 5788/MSP 771 (tiplimotide), paclitaxel, Anergix.MS (AG 284), SH636, Differin (CD 271, adapalene), BAY 361677 (interleucina-4), inhibidores de metaloproteínasa de matriz (por ejemplo BB 76163), interferón-tau (trofoblastina) y SAIK-MS.

55

Además, el otro agente mencionado anteriormente se puede seleccionar del grupo que consiste en anticuerpos beta-amiloideos, inhibidores de cisteína proteasa y antagonistas de MCP-1.

Además, el otro agente puede ser, por ejemplo, un fármaco anti-ansiedad o antidepresivo selecciona del grupo que consiste en

- 5 (a) Benzodiazepinas, por ejemplo alprazolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepato, diazepam, fludiazepam, loflazepato, lorazepam, metaqualona, oxazepam, prazepam, tranxeno,
- (b) Inhibidores de recaptación de serotonina selectivos (SSRI), por ejemplo citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, escitalopram, sertralina, paroxetina,
- (c) Antidepresivos tricíclicos, por ejemplo amitriptilina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina
- 10 (d) Inhibidores de monoamina oxidasa (MAO),
- (e) Azapironas, por ejemplo buspirona, tandospirona,
- (f) Inhibidores de recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI), por ejemplo venlafaxina, duloxetina,
- (g) Mirtazapina,
- (h) Inhibidores de recaptación de norepinefrina (NRI), por ejemplo reboxetina,
- 15 (i) Bupropiona,
- (j) Nefazodona,
- (k) Beta-bloqueantes,
- (l) Ligandos del receptor de NPY: agonistas o antagonistas de NPY.
- En otro modo de realización, el otro agente puede ser, por ejemplo, un fármaco anti-esclerosis múltiple esclerosis seleccionado del grupo que consiste en
- 20 a) inhibidores de dihidroorotato deshidrogenasa, por ejemplo SC-12267, teriflunomida, MNA-715, HMR-1279 (sin. para HMR-1715, MNA-279),
- b) supresor autoinmunitario, por ejemplo laquinimod,
- c) paclitaxel,
- 25 d) anticuerpos, por ejemplo AGT-1, anticuerpo monoclonal anti-factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), moduladores del receptor de Nogo, ABT-874, alemtuzumab (CAMPATH), anticuerpo anti-OX40, CNTO-1275, DN-1921, natalizumab (sin. para AN-100226, Antegren, VLA-4 Mab), daclizumab (sin. para Zenepax, Ro-34-7375, SMART anti-Tac), J-695, priliximab (sin. para Centara, CEN-000029, cM-T412), MRA, Dantes, anticuerpo anti-IL-12,
- 30 e) preparaciones de ácido nucleico peptídico (PNA), por ejemplo reticulosa,
- f) interferón alfa, por ejemplo Alfaferona, interferón alfa humano (sin. para Omniferón, Alfa Leucoferón),
- g) interferón beta, por ejemplo Frone, Avonex de tipo interferón beta-1a, Betron (Rebif), análogos de interferón beta, proteína de fusión interferón beta-transferrina, Betaserón de tipo interferón beta-1b recombinante,
- h) interferón tau,
- 35 i) péptidos, por ejemplo AT-008, Anergix.MS, Inmunocina (alfa-Inmunocina-NNS03), péptidos cíclicos como ZD-7349,
- j) enzimas terapéuticas, por ejemplo CD8 soluble (sCD8),
- k) plásmido codificante de autoantígeno específico de esclerosis múltiple y plásmido codificante de citocina, por ejemplo BHT-3009;
- 40 l) inhibidor de TNF-alfa, por ejemplo BLX-1002, talidomida, SH-636,
- m) antagonistas de TNF, por ejemplo solimastat, lenercept (sin. para RO-45-2081, Tenefusa), onercept (STNFR1), CC-1069,

- n) TNF alfa, por ejemplo etanercept (sin. para Enbrel, TNR-001)
- o) antagonistas CD28, por ejemplo abatacept,
- p) inhibidores de tirosina cinasa Lck,
- q) inhibidores de catepsina K,
- 5 r) análogos de la proteína transportadora de membrana dirigida a neurona taurina y el inhibidor de calpaína derivado de planta leupeptina, por ejemplo Neurodur,
- s) antagonista del receptor de quimiocina 1 (CCR1), por ejemplo BX-471,
- t) antagonistas de CCR2,
- u) antagonistas del receptor de AMPA, por ejemplo ER-167288-01 y ER-099487, E-2007, talampanel,
- 10 v) bloqueantes de canales de potasio, por ejemplo fampridina,
- w) antagonistas de moléculas pequeñas tosil-prolina-fenilalanina de la interacción VLA-4/CAM, por ejemplo TBC-3342,
- x) inhibidores de moléculas de adhesión celular, por ejemplo TBC-772,
- y) oligonucleótidos antisentido, por ejemplo EN-101,
- 15 z) antagonistas de la cadena ligera de inmunoglobulina libre (IgLC) que se unen a receptores de mastocitos, por ejemplo F-991,
- aa) antígenos que inducen apoptosis, por ejemplo Apogen MS,
- bb) agonista del adrenoreceptor alfa-2, por ejemplo tizanidina (sin. para Zanaflex, Ternelin, Sirdalvo, Sirdalud, Mionidina),
- 20 cc) copolímero de L-tirosina, L-lisina, ácido L-glutámico y L-alanina, por ejemplo acetato de glatirámico (sin. para Copaxona, COP-1, copolímero-1),
- dd) moduladores de topoisomerasa II, por ejemplo clorhidrato de mitoxantrona,
- ee) inhibidor adenosina desaminasa, por ejemplo cladribina (sin. para Leustatin, Mylinax, RWJ-26251),
- ff) interleucina-10, por ejemplo ilodecakin (sin. para Tenovil, Sch-52000, CSIF),
- 25 gg) antagonistas de interleucina-12, por ejemplo lisofylline (sin. para CT-1501R, LSF, lisofilina),
- hh) etanamino, por ejemplo SRI-62-834^A(sin. para CRC-8605, NSC-614383),
- ii) inmunomoduladores, por ejemplo SAIK-MS, PNU-156804, péptido alfa-fetoproteína (AFP), IPDS,
- jj) agonistas del receptor retinoide, por ejemplo adapaleno (sin. para Diferina, CD-271),
- kk) TGF-beta, por ejemplo GDF-1 (factor de crecimiento y diferenciación 1),
- 30 ll) TGF-beta-2, por ejemplo BetaKine,
- mm) inhibidores de MMP, por ejemplo glicomed,
- nn) inhibidores de fosfodiesterasa 4 (PDE4), por ejemplo RPR-122818,
- oo) inhibidores de purina nucleósido fosforilasa, por ejemplo 9-(3-piridilmetil)-9-desazaguanina, peldesina (sin. para BCX-34, TO-200),
- 35 pp) agonistas de integrina alfa-4/beta-1, por ejemplo ISIS-104278,
- qq) integrina alfa4 antisentido (CD49d), por ejemplo ISIS-17044, ISIS-27104,
- rr) agentes inductores de citocinas, por ejemplo nucleósidos, ICN-17261,
- ss) inhibidores de citocinas,
- tt) vacunas de proteínas de choque térmico, por ejemplo HSPPC-96,

uu) factores de crecimiento de neuregulina, por ejemplo GGF-2 (sin. para neuregulina, factor de crecimiento glial 2),
vv) inhibidores de catepsina S,

ww) análogos de bropirimina, por ejemplo PNU-56169, PNU-63693,

5 xx) inhibidores de proteína quimioatrayente de monocitos 1, por ejemplo inhibidores de MCP-1 de tipo bencimidazoles, LKS-1456, PD-064036, PD-064126, PD-084486, PD-172084, PD-172386.

Además, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas, por ejemplo, para administración parenteral, enteral u oral, que comprenden al menos un inhibidor de QC de fórmula (I) opcionalmente en combinación con al menos uno de los agentes mencionados anteriormente.

10 Estas combinaciones proporcionan un efecto particularmente beneficioso. Por lo tanto, se demuestra que dichas combinaciones son eficaces y útiles para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente. En consecuencia, la invención proporciona un procedimiento para el tratamiento de estas afecciones.

El procedimiento comprende la coadministración de al menos un inhibidor de QC de fórmula (I) y al menos uno de los otros agentes o bien la administración secuencial del mismo.

15 La coadministración incluye la administración de una formulación, que comprende al menos un inhibidor de QC de fórmula (I) y al menos uno de los otros agentes o la administración esencialmente simultánea de formulaciones separadas de cada agente.

Los ejemplos de potenciadores de PIMT adecuados son 10-aminoalifatil-dibenz[b, f]oxepinas descritas en el documento WO 98/15647 y WO 03/057204, respectivamente. De acuerdo con la presente invención, también son útiles los moduladores de la actividad de PIMT descritos en el documento WO 2004/039773.

20 Los inhibidores de beta secretasa y las composiciones que contienen dichos inhibidores se describen, por ejemplo en los documentos WO03/059346, WO2006/099352, WO2006/078576, WO2006/060109, WO2006/057983, WO2006/057945, WO2006/055434, WO2006/044497, WO2006/034296, WO2006/034277, WO2006/029850, WO2006/026204, WO2006/014944, WO2006/014762, WO2006/002004, US 7,109,217, WO2005/113484, WO2005/103043, WO2005/103020, WO2005/065195, WO2005/051914, WO2005/044830, WO2005/032471, 25 WO2005/018545, WO2005/004803, WO2005/004802, WO2004/062625, WO2004/043916, WO2004/013098, WO03/099202, WO03/043987, WO03/039454, US 6.562.783, WO02/098849 y WO02/096897.

30 Los ejemplos adecuados de inhibidores de beta secretasa para el propósito de la presente invención son WY-25105 (Wyeth); Posifeno, (+)-fenserina (TorreyPines / NIH); LSN-2434074, LY-2070275, LY-2070273, LY-2070102 (Eli Lilly & Co.); PNU-159775A, PNU-178025A, PNU-17820A, PNU-33312, PNU-38773, PNU-90530 (Elan / Pfizer); KMI-370, KMI-358, kmi-008 (Kyoto University); OM-99-2, OM-003 (Athenagen Inc.); AZ-12304146 (AstraZeneca / Astex); GW-840736X (GlaxoSmithKline pic.) y DNP-004089 (De Novo Pharmaceuticals Ltd.).

35 Los inhibidores de gamma secretasa y composiciones que contienen dichos inhibidores se describen, por ejemplo en los documentos WO2005/008250, WO2006/004880, US 7,122,675, US 7,030,239, US 6,992,081, US 6,982,264, WO2005/097768, WO2005/028440, WO2004/101562, US 6,756,511, US 6,683,091, WO03/066592, WO03/014075, WO03/013527, WO02/36555, WO01/53255, US 7,109,217, US 7,101,895, US 7,049,296, US 7,034,182, US 6,984,626, WO2005/040126, WO2005/030731, WO2005/014553, US 6,890,956, EP 1334085, EP 1263774, WO2004/101538, WO2004/00958, WO2004/089911, WO2004/073630, WO2004/069826, WO2004/039370, WO2004/031139, WO2004/031137, US 6.713.276, US 6.686.449, WO03/091278, US 6.649.196, US 6.448.229, WO01/77144 y WO01/66564.

40 Los inhibidores de gamma secretasa adecuados para el propósito de la presente invención son GSI-953, WAY-GSI-A, WAY-GSI-B (Wyeth); MK-0752, MRK-560, L-852505, L-685-458, L-852631, L-852646 (Merck & Co. Inc.); LY-450139, LY-411575, AN-37124 (Eli Lilly & Co.); BMS-299897, BMS-433796 (Bristol-Myers Squibb Co.); E-2012 (Eisai Co. Ltd.); EHT-0206, EHT-206 (ExonHit Therapeutics SA); y NGX-555 (TorreyPines Therapeutics Inc.).

45 Los inhibidores de la síntesis de beta amiloide adecuados para el propósito de la presente invención son, por ejemplo Bisnorcymserina (Axonyx Inc.); (R)-flurbiprofeno (MCP-7869; Flurizan) (Myriad Genetics); nitroflurbiprofeno (NicOx); BGC-20-0406 (Sankyo Co. Ltd.) y BGC-20-0466 (BTG pic).

50 Los inhibidores del depósito de proteína amiloide adecuados para el propósito de la presente invención son, por ejemplo SP-233 (Samaritan Pharmaceuticals); AZD-103 (Ellipsis Neurotherapeutics Inc.); AAB-001 (Bapineuzumab), AAB-002, ACC-001 (Elan Corp pic); Colostrinin (ReGen Therapeutics pic); AdPEDI-(beta-amiloide 1-6)11 (Vaxin Inc.); MPI-127585, MPI-423948 (Mayo Foundation); SP-08 (Georgetown University); ACU-5A5 (Acumen / Merck); Transtretina (State University of New York); PTI-777, DP-74, DP 68, Exebrilo (ProteoTech Inc.); m266 (Eli Lilly & Co.); EGb-761 (Dr. Willmar Schwabe GmbH); SPI-014 (Satori Pharmaceuticals Inc.); ALS-633, ALS-499 (Advanced Life Sciences Inc.); AGT-160 (ArmaGen Technologies Inc.); TAK-070 (Takeda Pharmaceutical Co. Ltd.); CHF-5022, CHF-5074, CHF-5096 y CHF-5105 (Chiesi Farmaceutici SpA.).

Los inhibidores de PDE-4 adecuados para el propósito de la presente invención son, por ejemplo Doxofilina (Instituto Biológico Quimioterápica ABC SpA.); colirios de idutilast, tipelukast, ibutilast (Kyorin Pharmaceutical Co. Ltd.); teofilina (Elan Corp.); cilomilast (GlaxoSmithKline pic); Atopik (Barrier Therapeutics Inc.); tofomilast, CI-1044, PD-189659, CP-220629, inhibidor de PDE 4d BHN (Pfizer Inc.); arofilina, LAS-37779 (Almirall Prodesfarma SA.); roflumilast, hidroxipumafentrina (Altana AG), tetomilast (Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd.); CC-10004 (Celgene Corp.); HT-0712, IPL-4088 (Inflazyme Pharmaceuticals Ltd.); MEM-1414, MEM-1917 (Memory Pharmaceuticals Corp.); oglemilast, GRC-4039 (Glenmark Pharmaceuticals Ltd.); AWD-12-281, ELB-353, ELB-526 (Elbion AG); EHT-0202 (ExonHit Therapeutics SA.); ND-1251 (Neuro3d SA.); 4AZA-PDE4 (4 AZA Bioscience NV.); AVE-8112 (Sanofi-Aventis); CR-3465 (Rottapharm SpA.); GP-0203, NCS-613 (Centre National de la Recherche Scientifique); KF-19514 (Kyowa Hakko Kogyo Co. Ltd.); ONO-6126 (Ono Pharmaceutical Co. Ltd.); OS-0217 (Dainippon Pharmaceutical Co. Ltd.); IBFB-130011, IBFB-150007, IBFB-130020, IBFB-140301 (IBFB Pharma GmbH); IC-485 (ICOS Corp.); RBx-14016 y RBx-11082 (Ranbaxy Laboratories Ltd.). Un inhibidor de PDE-4 preferente es Rolipram.

Los inhibidores de MAO y composiciones que contienen dichos inhibidores se describen, por ejemplo en los documentos WO2006/091988, WO2005/007614, WO2004/089351, WO01/26656, WO01/12176, WO99/57120, W099/57119, W099/13878, WO98/40102, WO98/01157, WO96/20946, WO94/07890 y W092/21333.

Los inhibidores de MAO para el propósito de la presente invención son, por ejemplo Linezolid (Pharmacia Corp.); RWJ-416457 (RW Johnson Pharmaceutical Research Institute); budipina (Altana AG); GPX-325 (BioResearch Ireland); isocarboxazid; fenelzina; tranilcipromina; indantadol (Chiesi Farmaceutici SpA.); moclobemida (Roche Holding AG); SL-25,1131 (Sanofi-Synthelabo); CX-1370 (Burroughs Wellcome Co.); CX-157 (Krenitsky Pharmaceuticals Inc.); desoxipeganina (HF Arzneimittelforschung GmbH & Co. KG); bifemelano (Mitsubishi-Tokyo Pharmaceuticals Inc.); RS-1636 (Sankyo Co. Ltd.); esuprone (BASF AG); rasagilina (Teva Pharmaceutical Industries Ltd.); ladostigil (Hebrew University of Jerusalem); safinamida (Pfizer) y NW-1048 (Newron Pharmaceuticals SpA.).

Los antagonistas de histamina H3 adecuados para el propósito de la presente invención son, por ejemplo A-331440, A-349821 (Abbott Laboratories); 3874-H1 (Aventis Pharma); UCL-2173 (Berlin Free University), UCL-1470 (BioProjet, Societe Civile de Recherche); DWP-302 (Daewoong Pharmaceutical Co Ltd); GSK-189254A, GSK-207040A (GlaxoSmithKline Inc.); cipralisant, GT-2203 (Gliatech Inc.); 1S,2S)-2-(2-aminoetil)-1-(1H-imidazol-4-il)ciclopropano (Hokkaido University); JNJ-5207852 (Johnson & Johnson); NNC-0038-0000-1049 (Novo Nordisk A/S); y Sch-79687 (Schering-Plough).

Los inhibidores de PEP y composiciones que contienen dichos inhibidores se describen, por ejemplo en los documentos JP 01042465, JP 03031298, JP 04208299, WO 00/71144, US 5,847,155; JP 09040693, JP 10077300, JP 05331072, JP 05015314, WO 95/15310, WO 93/00361, EP 0556482, JP 06234693, JP 01068396, EP 0709373, US 5,965,556, US 5,756,763, US 6,121,311, JP 63264454, JP 64000069, JP 63162672, EP 0268190, EP 0277588, EP 0275482, US 4,977,180, US 5,091,406, US 4,983,624, US 5,112,847, US 5,100,904, US 5,254,550, US 5,262,431, US 5,340,832, US 4,956,380, EP 0303434, JP 03056486, JP 01143897, JP 1226880, EP 0280956, US 4,857,537, EP 0461677, EP 0345428, JP 02275858, US 5,506,256, JP 06192298, EP 0618193, JP 03255080, EP 0468469, US 5,118,811, JP 05025125, WO 9313065, JP 05201970, WO 9412474, EP 0670309, EP 0451547, JP 06339390, US 5,073,549, US 4,999,349, EP 0268281, US 4,743,616, EP 0232849, EP 0224272, JP 62114978, JP 62114957, US 4,757,083, US 4,810,721, US 5,198,458, US 4,826,870, EP 0201742, EP 0201741, US 4,873,342, EP 0172458, JP 61037764, EP 0201743, US 4,772,587, EP 0372484, US 5,028,604, WO 91/18877, JP 04009367, JP 04235162, US 5,407,950, WO 95/01352, JP 01250370, JP 02207070, US 5,221,752, EP 0468339, JP 04211648, WO 99/46272, WO 2006/058720 y PCT/EP2006/061428.

Los inhibidores de proil endopeptidasa adecuados para el propósito de la presente invención son, por ejemplo Fmoc-Ala-Pirr-CN, Z-Phe-Pro-Benzotiazol (Probiobdrug), Z-321 (Zeria Pharmaceutical Co Ltd.); ONO-1603 (Ono Pharmaceutical Co Ltd); JTP-4819 (Japan Tobacco Inc.) y S-17092 (Servier).

Los ejemplos adecuados de anticuerpos beta-amiloideos son ACU-5A5, huC091 (Acumen/Merck); PF-4360365, RI-1014, RI-1219, RI-409, RN-1219 (Rinat Neuroscience Corp (Pfizer Inc)); los productos terapéuticos de nanocuerpos de Ablynx/Boehringer Ingelheim; anticuerpos monoclonales humanizados específicos de beta-amiloideos de Intellect Neurosciences/IBL; m266, m266,2 (Eli Lilly & Co.); AAB-02 (Elan); bapineuzumab (Elan); BAN-2401 (Bioarctic Neuroscience AB); ABP-102 (Abiogen Pharma SpA); BA-27, BC-05 (Takeda); R-1450 (Roche); ESBA-212 (ESBATech AG); AZD-3102 (AstraZeneca) y anticuerpos beta-amiloideos de Mindset BioPharmaceuticals Inc.

Los inhibidores de cisteína proteasa adecuados son inhibidores de catepsina B. Los inhibidores de catepsina B y composiciones que contienen dichos inhibidores se describen, por ejemplo en los documentos WO 2006/060473, WO 2006/042103, WO 2006/039807, WO 2006/021413, WO 2006/021409, WO 2005/097103, WO 2005/007199, WO2004/084830, WO 2004/078908, WO 2004/026851, WO 2002/094881, WO 2002/027418, WO 2002/021509, WO 1998/046559, WO 1996/021655.

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

- Los antagonistas de MCP-1 y composiciones que contienen dichos inhibidores se describen, por ejemplo en los documentos WO02/070509, WO02/081463, WO02/060900, US2006/670364, US2006/677365, WO2006/097624, US2006/316449, WO2004/056727, WO03/053368, WO00/198289, WO00/157226, WO00/046195, WO00/046196, WO00/046199, WO00/046198, WO00/046197, WO99/046991, WO99/007351, WO98/006703, WO97/012615, WO2005/105133, WO03/037376, WO2006/125202, WO2006/085961, WO2004/024921, WO2006/074265.
- Los antagonistas de MCP-1 adecuados son, por ejemplo, C-243 (Telik Inc.); NOX-E36 (Noxxon Pharma AG); AP-761 (Actimis Pharmaceuticals Inc.); ABN-912, NIBR-177 (Novartis AG); CC-11006 (Celgene Corp.); SSR-150106 (Sanofi-Aventis); MLN-1202 (Millenio Pharmaceuticals Inc.); AGI-1067, AGIX-4207, AGI-1096 (AtherioGenics Inc.); PRS-211095, PRS-211092 (Pharmos Corp.); anticuerpos monoclonales anti-C5a, por ejemplo neutrazumab (G2 Therapies Ltd.); AZD-6942 (AstraZeneca pic); 2-mercaptoimidazoles (Johnson & Johnson); TEI-E00526, TEI-6122 (Deltagen); RS-504393 (Roche Holding AG); SB-282241, SB-380732, ADR-7 (GlaxoSmithKline); anticuerpos monoclonales anti-MCP-1 (Johnson & Johnson).
- Las combinaciones de inhibidores de QC con antagonistas de MCP-1 pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias en general, incluyendo enfermedades neurodegenerativas.
- Las combinaciones de inhibidores de QC con antagonistas de MCP-1 son preferentes para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
- Otros compuestos adecuados que se pueden usar de acuerdo con la presente invención en combinación con los inhibidores de QC son NPY, un mimético de NPY o un agonista o antagonista de NPY o un ligando de receptores NPY.
- De acuerdo con la presente invención son preferentes los antagonistas de los receptores NPY.
- Los ligandos o antagonistas adecuados de los receptores NPY son compuestos derivados de 3a,4,5,9b-tetrahidro-1h-benz[e]indol-2-il amina como se divulga en el documento WO 00/68197.
- Los antagonistas de los receptores NPY que se pueden mencionar incluyen los divulgados en las solicitudes de patente europea EP 0 614 911, EP 0 747 357, EP 0 747 356 y EP 0 747 378; solicitudes de patente internacional WO 94/17035, WO 97/19911, WO 97/19913, WO 96/12489, WO 97/19914, WO 96/22305, WO 96/40660, WO 96/12490, WO 97/09308, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822, WO 97/20823, WO 97/19682, WO 97/25041, WO 97/34843, WO 97/46250, WO 98/03492, WO 98/03493, WO 98/03494 y WO 98/07420; WO 00/30674, patentes de los EE. UU. N.º 5.552.411, 5.663.192 y 5.567.714; 6.114.336, solicitud de patente japonesa JP 09157253; solicitudes de patente internacional WO 94/00486, WO 93/12139, WO 95/00161 y WO 99/15498; patente de los EE. UU. N.º 5.328.899; solicitud de patente alemana DE 393 97 97; solicitudes de patente europea EP 355 794 y EP 355 793; y solicitudes de patente japonesa JP 06116284 y JP 07267988. Los antagonistas de NPY preferentes incluyen los compuestos que se divulgan específicamente en estos documentos de patente. Los compuestos más preferentes incluyen antagonistas de NPY a base de aminoácidos y no peptídicos. Los antagonistas de NPY de aminoácidos y no peptídicos que se pueden mencionar incluyen los divulgados en las solicitudes de patente europea EP 0 614 911, EP 0 747 357, EP 0 747 356 y EP 0 747 378; solicitudes de patente internacional WO 94/17035, WO 97/19911, WO 97/19913, WO 96/12489, WO 97/19914, WO 96/22305, WO 96/40660, WO 96/12490, WO 97/09308, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822, WO 97/20823, WO 97/19682, WO 97/25041, WO 97/34843, WO 97/46250, WO 98/03492, WO 98/03493, WO 98/03494, WO 98/07420 y WO 99/15498 ; patente de los EE. UU. N.º 5.552.411, 5.663.192 y 5.567.714; y solicitud de patente japonesa JP 09157253. Los antagonistas de NPY de aminoácidos y no peptídicos preferentes incluyen los compuestos que se divulgan específicamente en estos documentos de patente.
- Los compuestos particularmente preferentes incluyen antagonistas de NPY a base de aminoácidos. Los compuestos a base de aminoácidos, que se pueden mencionar incluyen los divulgados en las solicitudes de patente internacional WO 94/17035, WO 97/19911, WO 97/19913, WO 97/19914 o, preferentemente, WO 99/15498. Los antagonistas de NPY a base de aminoácidos preferentes incluyen los que se divulgan específicamente en estos documentos de patente, por ejemplo BIBP3226 y, en especial, (R)-N2-(difenilacetil)-(R)-N-[1-(4-hidroxi-fenil)etil]arginina-amida (ejemplo 4 de la solicitud de patente internacional WO 99/15498).
- Los agonistas del receptor M1 y composiciones que contienen dichos inhibidores se describen, por ejemplo en los documentos WO2004/087158, WO91/10664.
- Los antagonistas del receptor M1 para el propósito de la presente invención son, por ejemplo CDD-0102 (Cognitive Pharmaceuticals); Cevimelina (Evoxac) (Snow Brand Milk Products Co. Ltd.); NGX-267 (TorreyPines Therapeutics); sabcomelina (GlaxoSmithKline); alvamelina (H Lundbeck A/S); LY-593093 (Eli Lilly & Co.); VRTX-3 (Vertex Pharmaceuticals Inc.); WAY-132983 (Wyeth) y CI-101 / (PD-151832) (Pfizer Inc.).
- Los inhibidores de acetilcolinesterasa y composiciones que contiene dichos inhibidores se describen, por ejemplo en los documentos WO2006/071274, WO2006/070394, WO2006/040688, WO2005/092009, WO2005/079789, WO2005/039580, WO2005/027975, WO2004/084884, WO2004/037234, WO2004/032929, WO03/101458, WO03/091220, WO03/082820, WO03/020289, WO02/32412, WO01/85145, WO01/78728, WO01/66096, WO00/02549, WO01/00215, WO00/15205, WO00/23057, WO00/33840, WO00/30446, WO00/23057, WO00/15205, WO00/09483, WO00/07600, WO00/02549, W099/47131, WO99/07359, WO98/30243, W097/38993, W097/13754,

W094/29255, W094/20476, W094/19356, W093/03034 y W092/19238.

5 Los inhibidores de acetilcolinesterasa adecuados para el propósito de la presente invención son, por ejemplo Donepezil (Eisai Co. Ltd.); rivastigmina (Novartis AG); (-)-fenserina (TorreyPines Therapeutics); ladostigil (Hebrew University of Jerusalem); huperzina A (Mayo Foundation); galantamina (Johnson & Johnson); Mempoquina (Universita di Bologna); SP-004 (Samaritan Pharmaceuticals Inc.); BGC-20-1259 (Sankyo Co. Ltd.); physostigmine (Forest Laboratories Inc.); NP-0361 (Neuropharma SA); ZT-1 (Debiopharm); tacrina (Warner-Lambert Co.); metrifonato (Bayer Corp.) y INM-176 (WhanIn).

10 Los antagonistas del receptor de NMDA y composiciones que contienen dichos inhibidores se describen, por ejemplo en los documentos WO2006/094674, WO2006/058236, WO2006/058059, WO2006/010965, WO2005/000216, WO2005/102390, WO2005/079779, WO2005/079756, WO2005/072705, WO2005/070429, WO2005/055996, WO2005/035522, WO2005/009421, WO2005/000216, WO2004/092189, WO2004/039371, WO2004/028522, WO2004/009062, WO03/010159, WO02/072542, WO02/34718, WO01/98262, WO01/94321, WO01/92204, WO01/81295, WO01/32640, WO01/10833, WO01/10831, WO00/56711, WO00/29023, WO00/00197, W099/53922, W099/48891, W099/45963, W099/01416, W099/07413, W099/01416, W098/50075, W098/50044, W098/10757, W098/05337, W097/32873, W097/23216, W097/23215, W097/23214, W096/14318, W096/08485, W095/31986, W095/26352, W095/26350, W095/26349, W095/26342, W095/12594, W095/02602, W095/02601, W094/20109, W094/13641, W094/09016 y W093/25534.

20 Los antagonistas del receptor NMDA adecuados para el propósito de la presente invención son, por ejemplo Memantina (Merz & Co. GmbH); topiramato (Johnson & Johnson); AVP-923 (Neurodex) (Center for Neurologic Study); EN-3231 (Endo Pharmaceuticals Holdings Inc.); neramexano (MRZ-2/579) (Merz y Forest); CNS-5161 (CeNeS Pharmaceuticals Inc.); dexanabol (HU-211; Sinnabidol; PA-50211) (Pharmos); EpiCept NP-1 (Dalhousie University); indantadol (V-3381; CNP-3381) (Vernalis); perzinfotel (EAA-090, WAY-126090, EAA-129) (Wyeth); RGH-896 (Gedeon Richter Ltd.); traxoprodil (CP-101606), besonprodil (PD-196860, CI-1041) (Pfizer Inc.); CGX-1007 (Cognetix Inc.); delucemine (NPS-1506) (NPS Pharmaceuticals Inc.); EVT-101 (Roche Holding AG); acamprosato (Syncroneuron LLC); CR-3991, CR-2249, CR-3394 (Rottapharm SpA.); AV-101 (4-Cl-kinurenilina (4-Cl-KYN)), ácido 7-cloro-kinurénico (7-Cl-KYNA) (VistaGen); NPS-1407 (NPS Pharmaceuticals Inc.); YT-1006 (Yaupon Therapeutics Inc.); ED-1812 (Sosei R&D Ltd.); himantano (clorhidrato de N-2-(adamantil)-hexametileno-imina) (RAMS); Lancicemina (AR-R-15896) (AstraZeneca); EVT-102, Ro-25-6981 y Ro-63-1908 (Hoffmann-La Roche AG / Evotec).

30 Los inhibidores de DP IV y composiciones que contienen dichos inhibidores se describen, por ejemplo en los documentos US6,011,155; US6,107,317; US6,110,949; US6,124,305; US6,172,081; W099/61431, W099/67278, W099/67279, DE19834591, W097/40832, W095/15309, W098/19998, WO00/07617, W099/38501, W099/46272, W099/38501, WO01/68603, WO01/40180, WO01/81337, WO01/81304, WO01/55105, WO02/02560, WO01/34594, WO02/38541, WO02/083128, WO03/072556, WO03/002593, WO03/000250, WO03/000180, WO03/000181, EP1258476, WO03/002553, WO03/002531, WO03/002530, WO03/004496, WO03/004498, WO03/024942, WO03/024965, WO03/033524, WO03/035057, WO03/035067, WO03/037327, WO03/040174, WO03/045977, WO03/055881, WO03/057144, WO03/057666, WO03/068748, WO03/068757, WO03/082817, WO03/101449, WO03/101958, WO03/104229, WO03/74500, WO2004/007446, WO2004/007468, WO2004/018467, WO2004/018468, WO2004/018469, WO2004/026822, WO2004/032836, WO2004/033455, WO2004/037169, WO2004/041795, WO2004/043940, WO2004/048352, WO2004/050022, WO2004/052850, WO2004/058266, WO2004/064778, WO2004/069162, WO2004/071454, WO2004/076433, WO2004/076434, WO2004/087053, WO2004/089362, WO2004/099185, WO2004/103276, WO2004/103993, WO2004/108730, WO2004/110436, WO2004/111041, WO2004/112701, WO2005/000846, WO2005/000848, WO2005/011581, WO2005/016911, WO2005/023762, WO2005/025554, WO2005/026148, WO2005/030751, WO2005/033106, WO2005/037828, WO2005/040095, WO2005/044195, WO2005/047297, WO2005/051950, WO2005/056003, WO2005/056013, WO2005/058849, WO2005/075426, WO2005/082348, WO2005/085246, WO2005/087235, WO2005/095339, WO2005/095343, WO2005/095381, WO2005/108382, WO2005/113510, WO2005/116014, WO2005/116029, WO2005/118555, WO2005/120494, WO2005/121089, WO2005/121131, WO2005/123685, WO2006/995613, WO2006/009886; WO2006/013104; WO2006/017292; WO2006/019965; WO2006/020017; WO2006/023750; WO2006/039325; WO2006/041976; WO2006/047248; WO2006/058064; WO2006/058628; WO2006/066747; WO2006/066770 y WO2006/068978.

55 Los inhibidores de DP IV adecuados para el propósito de la presente invención son, por ejemplo Sitagliptina, des-fluoro-sitagliptina (Merck & Co. Inc.); vildagliptina, DPP-728, SDZ-272-070 (Novartis); ABT-279, ABT-341 (Abbott Laboratories); denagliptina, TA-6666 (GlaxoSmithKline pic); SYR-322 (Takeda San Diego Inc.); talabostat (Point Therapeutics Inc.); Ro-0730699, R-1499, R-1438 (Roche Holding AG); FE-999011 (Ferring Pharmaceuticals); TS-021 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.); GRC-8200 (Glenmark Pharmaceuticals Ltd.); ALS-2-0426 (Alantox Pharmaceuticals Holding Inc.); ARI-2243 (Arisaph Pharmaceuticals Inc.); SSR-162369 (Sanofi-Synthelabo); MP-513 (Mitsubishi Pharma Corp.); DP-893, CP-867534-01 (Pfizer Inc.); TSL-225, TMC-2A (Tanabe Seiyaku Co. Ltd.); PHX-1149 (fenomenix Corp.); saxagliptina (Bristol-Myers Squibb Co.); PSN-9301 ((OSI) Prosidion), S-40755 (Servier); KRP-104 (ActivX Biosciences Inc.); sulfostina (Zaidan Hojin); KR-62436 (Korea Research Institute of Chemical Technology); P32/98 (Probiobdrug AG); BI-A, BI-B (Boehringer Ingelheim Corp.); SK-0403 (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co. Ltd.); y NNC-72-2138 (Novo Nordisk A/S).

60

Otros inhibidores de DP IV preferentes son

- (i) compuestos de tipo dipeptídico, divulgados en el documento WO 99/61431, por ejemplo N-valil prolilo, O-benzoil hidroxilamina, alanil pirrolidina, isoleucil tiazolidina como L-alo-isoleucil tiazolidina, L-treo-isoleucil pirrolidina y sales de las mismas, en especial las sales fumáricas, y L-alo-isoleucil pirrolidina y sales de la misma;
- 5 (ii) estructuras peptídicas, divulgadas en el documento WO 03/002593, por ejemplo tripéptidos;
- (iii) peptidilcetonas, divulgadas en el documento WO 03/033524;
- (vi) aminocetonas sustituidas, divulgadas en el documento WO 03/040174;
- (v) inhibidores de DP IV activos tópicamente, divulgados en el documento WO 01/14318;
- (vi) profármacos de inhibidores de DP IV, divulgados en los documentos WO 99/67278 y WO 99/67279; y
- 10 (v) inhibidores de DP IV a base de glutamilo, divulgados en los documentos WO 03/072556 y WO 2004/099134.

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

- 15 PF-4360365, m266, bapineuzumab, R-1450, Posifeno, (+)-fenserina, MK-0752, LY-450139, E-2012, (R)-flurbiprofeno, AZD-103, AAB-001 (Bapineuzumab), Tramiprosato, EGb-761, TAK-070, Doxofilina, teofilina, cilomilast, tofomilast, roflumilast, tetomilast, tipelukast, ibudilast, HT-0712, MEM-1414, oglemilast, Linezolid, budipina, isocarboxazid, fenzelina, tranilcipromina, indantadol, moclobemida, rasagilina, ladostigil, safinamida, ABT-239, ABT-834, GSK-189254A, Ciproxifan, JNJ-17216498, Fmoc-Ala-pirr-CN, Z-Phe-Pro-Benzotiazol, Z-321, ONO-1603, JTP-4819, S-17092, BIBP3226; (R)-N2-(difenilacetil)-(R)-N-[1-(4-hidroxifenil)etil]arginina-amida, Cevimelina, sabcomelina, (PD-151832), Donepezil, rivastigmina, (-)-fenserina, ladostigil, galantamina, tacrina, metrifonato, Memantina,
- 20 topiramato, AVP-923, EN-3231, neramexano, valsartan, benazepril, enalapril, hidroclorotiazida, amlodipina, diltiazem, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, verapamil, amlodipina, acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, carvedilol, esmolol, labetalol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol, PLAVIX® (clopidogrel bisulfato), PLETAL® (cilostazol), aspirina, ZETIA® (ezetimiba) y KT6-971, estatinas, atorvastatina, pitavastatina o simvastatina; dexametasona, cladribina, rapamicina, vincristina,
- 25 taxol, aliskireno, C-243, ABN-912, SSR-150106, MLN-1202 y betaferón.

En particular, se consideran las siguientes combinaciones:

- un inhibidor de QC, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), en combinación con atorvastatina para el tratamiento y/o prevención de arteroesclerosis
- 30 - un inhibidor de QC, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), en combinación con agentes inmunosupresores, preferentemente rapamicina para la prevención y/o tratamiento de reestenosis
- un inhibidor de QC, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), en combinación con agentes inmunosupresores, preferentemente paclitaxel para la prevención y/o tratamiento de reestenosis
- un inhibidor de QC inhibidor, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), en combinación con inhibidores de AChE, preferentemente Donepezil, para la prevención y/o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer
- 35 - un inhibidor de QC, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), en combinación con interferones, preferentemente Aronex, para la prevención y/o tratamiento de esclerosis múltiple
- un inhibidor de QC, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), en combinación con interferones, preferentemente betaferón, para la prevención y/o tratamiento de esclerosis múltiple
- 40 - un inhibidor de QC, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), en combinación con interferones, preferentemente Rebif, para la prevención y/o tratamiento de esclerosis múltiple
- un inhibidor de QC, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), en combinación con Copaxona, para la prevención y/o tratamiento de esclerosis múltiple.

Un tratamiento de combinación de este tipo es, en particular, útil para el tratamiento de dificultad cognitiva leve, enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa y neurodegeneración en síndrome de Down así como aterosclerosis, artritis reumatoide, reestenosis y pancreatitis.

Dichos tratamientos de combinación pueden dar como resultado un mejor efecto terapéutico (menor formación de placas, menor proliferación así como menor inflamación, un estímulo para la proliferación) que podría producirse con cualquier agente solo.

Composiciones farmacéuticas

Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se puede usar al menos un compuesto de fórmula (I) opcionalmente en combinación con al menos uno de los otros agentes mencionados anteriormente como ingrediente(s) activo(s). El/Los ingrediente(s) activo(s) se mezclan íntimamente con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de combinación farmacéutica convencionales, vehículo que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral tal como intramuscular. En la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos. Por lo tanto, para preparaciones orales líquidas, tales como por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, cápsulas recubiertas y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en ese caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos se pueden recubrir con azúcar o con recubrimiento entérico por técnicas estándar. Para administraciones parenterales, normalmente el vehículo comprenderá agua estéril, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, con propósitos tales como favorecer la solubilidad o para la preservación.

También se pueden preparar suspensiones inyectables, en ese caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. Las composiciones farmacéuticas en el presente documento contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, una cantidad del/de los ingrediente(s) activo(s) necesaria para suministrar una dosis eficaz como se describe anteriormente. Las composiciones farmacéuticas en el presente documento contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita y similares, desde aproximadamente 0,03 mg a 100 mg/kg (0,1 - 30 mg/kg preferente) y se puede dar a una dosificación de desde aproximadamente 0,1 - 300 mg/kg por día (1 - 50 mg/kg por día preferente) de cada ingrediente activo o combinación de los mismos. Las dosificaciones, no obstante, pueden variar dependiendo de la necesidad de los pacientes, la gravedad de la afección que se está tratando y del compuesto que se está empleando. Se puede emplear el uso de administración diaria o bien dosificación post-periódica.

Preferentemente, estas composiciones son en formas de dosificación unitaria tales como comprimidos, pastillas, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, pulverizaciones líquidas o en aerosol dosificadas, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o insuflación. De forma alternativa, la composición se puede presentar en una forma adecuada para su administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, se puede adaptar una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal decanoato, para que proporcione una preparación de depósito para la inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, se mezcla el ingrediente activo principal con un vehículo farmacéutico, por ejemplo ingredientes para la formación de comprimidos convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones preformulación como homogéneas, se quiere decir que el ingrediente activo se dispersa uniformemente por toda la composición de modo que la composición se pueda subdividir fácilmente en formas de dosificación igualmente eficaces tales como comprimidos, pastillas y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide a continuación en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente que contienen desde 0,1 hasta aproximadamente 500 mg de cada ingrediente activo o combinaciones de las mismas de la presente invención.

Los comprimidos o pastillas de las composiciones de la presente invención se pueden recubrir o combinar de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o pastilla puede comprender un componente de dosificación interna y un componente de dosificación externa, estando este último en forma de envoltura sobre el anterior. Los componentes se pueden separar por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Se puede usar una variedad de material para dichas capas o recubrimientos entéricos, incluyendo dichos materiales varios ácidos poliméricos con dichos materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Estas formas líquidas en las que se pueden incorporar las composiciones de la presente invención para su administración oral o por inyección incluyen, soluciones acuosas, de forma adecuada jarabes aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de dispersión o suspensión adecuados para suspensiones acuosas, incluyen gomas naturales o sintéticas tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,01 mg y 100 mg, preferentemente de aproximadamente 5 a 50 mg, de cada compuesto, y puede estar constituida de cualquier forma adecuada para el

- modo de administración seleccionado. Los vehículos incluyen excipientes farmacéuticos inertes y necesarios incluyendo, pero sin limitarse a, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, saborizantes, edulcorantes, conservantes, tintes y recubrimientos. Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas, tales como pastillas, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (incluyendo cada uno formulaciones de liberación inmediata, liberación con el tiempo y liberación sostenida), gránulos, y polvos, y formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para la administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones y suspensiones.
- De forma ventajosa, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una dosis diaria individual, o la dosificación diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos para la presente invención se pueden administrar en forma intranasal por medio del uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o por medio de parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los expertos en la técnica. Para que se administre en forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente en todo el régimen de dosificación.
- Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico, oral, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados a la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o betalactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.
- Las formas líquidas en agentes de dispersión o suspensión aromatizados adecuados tales como las gomas naturales y sintéticas, por ejemplo, tragacanto, acacia, metilcelulosa y similares. Para la administración parenteral, se desean soluciones y suspensiones estériles. En general, se emplean preparaciones isotónicas que contienen conservantes adecuados cuando se desea una administración intravenosa.
- Los compuestos o combinaciones de la presente invención también se pueden administrar en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Se pueden formar liposomas a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.
- Los compuestos o combinaciones de la presente invención también se pueden administrar por el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos de la presente invención también se pueden acoplar con polímeros solubles como vehículos de fármacos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, poli[(hidroxipropil)metacrilamida]-fenol, poli[(hidroxietil)aspartamida]-fenol, o poli(óxido de etileno)-polilisina sustituida con residuo palmitoílo. Además, los compuestos de la presente invención se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles en lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, poli(ácido áctico), poli(épsilon-caprolactona), poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímero de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.
- Los compuestos o combinaciones de la presente invención se pueden administrar en cualquiera de las composiciones anteriores y de acuerdo con regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que se requiera el tratamiento de los trastornos tratados.
- La dosificación diaria de los productos se puede variar en un amplio intervalo de 0,01 a 1,000 mg por mamífero por día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos de cada ingrediente activo o combinaciones de los mismos para el ajuste sintomático de la dosificación para el paciente que se va a tratar. Una cantidad eficaz del fármaco se suministra ordinariamente en un nivel de dosificación de desde aproximadamente 0,1 mg/kg hasta aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal por día. Preferentemente, el intervalo es de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día. Los compuestos o combinaciones se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces por día.
- Las dosificaciones óptimas que se van a administrar se pueden determinar fácilmente por los expertos en la técnica, y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la fuerza de la preparación, el modo de administración, y el avance de la condición de la enfermedad. Además, los factores asociados con el paciente particular que se está tratando, incluyendo la edad del paciente, su peso, dieta y tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar las dosificaciones.
- En otro aspecto, la invención también proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) opcionalmente en combinación con al menos uno de los otros agentes mencionados anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Preferentemente, las composiciones están en una forma de dosificación unitaria en una cantidad apropiada para la

dosificación diaria relevante.

Las dosificaciones adecuadas, incluyendo en especial dosificaciones unitarias, de los compuestos de la presente invención incluyen las dosificaciones conocidas incluyendo dosis unitarias para estos compuestos como se describe o se hace referencia en textos de referencia tales como las Farmacopeas británica y de los EE. UU., Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (London, The Pharmaceutical Press) (véase, por ejemplo, la 31ª edición, página 341 y páginas citadas en el mismo) o las publicaciones mencionadas antes.

5

Ejemplos

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [uM]	Estructura
1	4-ciclopropilimino-5-(3,4-dihidro-2H-piran-2-il)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	330,23	330,22	352,21	0	8,6	
2	4-ciclohexilimino-5-(3,4-dihidro-2H-piran-2-il)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	372,29	372,27	394,27	0	5	
3	4-ciclohexilimino-5-(2,3-difluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	402,25	402,24	424,23	0	6,8	
4	4-ciclohexilimino-5-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	402,25	402,24	424,23	0	8,1	
5	5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-ciclohexilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	418,22	418,21	440,2	0	7	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
6	5-(2-cloro-fenil)-4-ciclohexilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	400,23	400,22	422,21	0	7,2	
7	5-Butil-4-ciclohexilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	346,32	346,29	368,3	368,26	9,1	
8	4-ciclohexilimino-5-(2-fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	384,26	384,25	406,24	0	8,6	
9	5-(2,3-Difluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-1-fenil-etilimino-imidazolidin-2-ona	424,23	424,23	446,21	446,2	6,5	
10	5-(2-cloro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-1-fenil-etilimino-imidazolidin-2-ona	422,21	422,21	444,19	0	6,2	
11	5-Butil-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-1-fenil-etilimino-imidazolidin-2-ona	368,29	368,28	390,28	0	8,7	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
12	4-2-(1,3-Dihidro-isoindol-2-il)-2-oxo-etilimino-5-(2-hidroxil-3-metil-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	473,27	473,29	495,26	0	9,6	
13	5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-2-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-oxo-etilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	495,21	495,22	517,19	0	8,3	
14	1-(3-Imidazol-1-il-propil)-4-metilimino-5-fenil-imidazolidin-2-ona	298,2	0	320,18	320,16	7,6	
15	5-(3,4-Dihidro-2H-piran-2-il)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-metilimino-imidazolidin-2-ona	304,21	304,12	326,19	0	7,6	
16	5-Butil-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-metilimino-imidazolidin-2-ona	278,24	278,2	300,22	0	7,6	
17	5-(4-hidroxi-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-metilimino-imidazolidin-2-ona	314,19	0	336,17	336,09	5,8	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
18	4-4-cloro-bencilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-5-fenil-imidazolidin-2-ona	408,19	408,19	430,17	0	5,8	
19	4-4-cloro-bencilimino-5-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	444,17	444,11	466,15	0	4	
20	4-4-cloro-bencilimino-5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	460,14	460,15	482,12	0	7,6	
21	4-4-cloro-bencilimino-5-(2-cloro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	442,15	442,15	464,13	0	7,6	
22	5-Butil-4-4-cloro-bencilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	388,23	388,22	410,22	0	8,5	
23	4-4-cloro-bencilimino-5-(2-fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	426,18	426,19	448,16	0	4	
24	5-(3,4-Dihidro-2H-piran-2-il)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-3,4,5-trimetoxi-bencilimino-imidazolidin-2-ona	470,29	470,28	492,27	0	6,7	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
25	5-(2,3-Difluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-3,4,5-trimetoxi-bencilimino-imidazolidin-2-ona	500,25	500,26	522,23	0	9,4	
26	5-(2-cloro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-3,4,5-trimetoxi-bencilimino-imidazolidin-2-ona	498,23	498,24	520,22	0	6,7	
27	5-Butil-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-3,4,5-trimetoxi-bencilimino-imidazolidin-2-ona	444,32	444,3	466,3	0	5,8	
28	5-(2-Fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-3,4,5-trimetoxi-bencilimino-imidazolidin-2-ona	482,26	482,26	504,25	0	3,1	
29	4-2,3-Dihidro-benzo[1,4-dioxin-6-ilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-5-propil-imidazolidin-2-ona	384,24	384,24	406,23	0	8,5	
30	4-2,3-Dihidro-benzo[1,4-dioxin-6-ilimino-5-(3,4-dihidro-2H-piran-2-il)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	424,24	424,24	446,22	0	6,7	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
31	5-(2,3-Difluoro-fenil)-4-2,3-dihidro-benzo-1,4-dioxin-6-ilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	454,2	454,21	476,18	0	9,4	
32	5-(3,5-Difluoro-fenil)-4-2,3-dihidro-benzo-1,4-dioxin-6-ilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	454,2	454,2	476,18	0	6,7	
33	5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-2,3-dihidro-benzo-1,4-dioxin-6-ilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	470,17	470,19	492,15	0	4,9	
34	5-(2-cloro-fenil)-4-2,3-dihidro-benzo-1,4-dioxin-6-ilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	452,18	452,22	474,16	0	4	
35	5-Butil-4-2,3-dihidro-benzo-1,4-dioxin-6-ilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	398,26	398,26	420,24	0	5,8	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
36	4-butylimino-5-(2,3-difluorofenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	376,23	376,23	398,21	0	6,7	
37	4-butylimino-5-(3,5-difluorofenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	376,23	376,23	398,21	0	5,8	
38	1-(3-imidazol-1-il-propil)-5-fenil-4-2-tiofen-2-il-etilimino-imidazolidin-2-ona	394,21	394,21	416,19	0	7,6	
39	5-(3,4-Dihidro-2H-piran-2-il)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-2-tiofen-2-il-etilimino-imidazolidin-2-ona	400,22	400,22	422,2	0	7,6	
40	5-(2,3-Difluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-2-tiofen-2-il-etilimino-imidazolidin-2-ona	430,18	430,19	452,16	0	4,9	
41	5-(3,5-Difluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-2-tiofen-2-il-etilimino-imidazolidin-2-ona	430,18	430,19	452,16	0	3,1	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
42	5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-2-tiofen-2-il-etilimino-imidazolidin-2-ona	446,15	446,16	468,13	0	5,8	
43	5-(2-cloro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-(2-tiofen-2-il-etilimino)-imidazolidin-2-ona	428,16	428,17	450,15	0	0,04	
44	5-(2-Fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-(2-tiofen-2-il-etilimino)-imidazolidin-2-ona	412,19	412,2	434,18	0	5,8	
45	5-(4-hidroxi-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-(2-tiofen-2-il-etilimino)-imidazolidin-2-ona	410,2	410,2	432,18	0	4,9	
46	5-(2-hidroxi-3-metil-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-(2-(1H-indol-3-il)-etilimino)-imidazolidin-2-ona	457,28	457,27	479,26	479,29	2,2	
47	1-(3-Imidazol-1-il-propil)-4-2-(1H-indol-3-il)-etilimino-5-tiofen-3-il-imidazolidin-2-ona	433,22	433,22	455,2	455,15	4	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
48	1-(3-Imidazol-1-il-propil)-4-2-(1H-indol-3-il)-etilimino-5-metilimidazolidin-2-ona	365,25	365,25	387,23	0	7,6	
49	1-(3-Imidazol-1-il-propil)-4-2-(1H-indol-3-il)-etilimino-5-fenilimidazolidin-2-ona	427,26	427,27	449,25	449,28	4,9	
50	1-(3-Imidazol-1-il-propil)-4-2-(1H-indol-3-il)-etilimino-5-(1H-pirrol-2-il)-imidazolidin-2-ona	416,26	416,26	438,24	0	6,7	
51	5-(3,4-Dihidro-2H-piran-2-il)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-2-(1H-indol-3-il)-etiliminoimidazolidin-2-ona	433,28	433,28	455,26	455,32	5,8	
52	5-(2,3-Difluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-2-(1H-indol-3-il)-etiliminoimidazolidin-2-ona	463,24	463,26	485,22	485,27	2,2	
53	5-(3,5-Difluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-2-(1H-indol-3-il)-etiliminoimidazolidin-2-ona	463,24	463,25	485,22	485,26	4	

(continuación)

	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [uM]	Estructura
54	5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-2-(1H-indol-3-il)-etilimino-imidazolidin-2-ona	479,21	479,23	501,19	501,23	3,1	
55	5-(2-cloro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-2-(1H-indol-3-il)-etilimino-imidazolidin-2-ona	461,22	461,23	483,21	0	2,2	
56	5-hidroxi-metil-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-2-(1H-indol-3-il)-etilimino-imidazolidin-2-ona	381,24	381,24	403,22	0	8,5	
57	5-ciclopropil-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-2-(1H-indol-3-il)-etilimino-imidazolidin-2-ona	391,27	391,26	413,25	413,33	5,8	
58	5-Furan-2-il-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-2-(1H-indol-3-il)-etilimino-imidazolidin-2-ona	417,24	417,25	439,22	439,26	6,7	
59	5-Butil-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-2-(1H-indol-3-il)-etilimino-imidazolidin-2-ona	407,31	407,3	429,29	0	4,9	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
60	5-Etil-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-2-(1H-indol-3-il)-etilimino-imidazolidin-2-ona	379,27	379,26	401,25	0	5,8	
61	5-(2-Fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-2-(1H-indol-3-il)-etilimino-imidazolidin-2-ona	445,25	445,26	467,23	0	2,2	
62	5-(3-Fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-2-(1H-indol-3-il)-etilimino-imidazolidin-2-ona	445,25	445,26	467,23	467,27	3,1	
63	5-(4-Fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-2-(1H-indol-3-il)-etilimino-imidazolidin-2-ona	445,25	445,28	467,23	0	3,1	
64	5-(4-hidroxi-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-2-(1H-indol-3-il)-etilimino-imidazolidin-2-ona	443,26	443,27	465,24	0	1,3	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
65	4-2-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-oxo-etilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-5-tiofen-3-il-imidazolidin-2-ona	463,23	463,25	485,21	0	5,8	
66	4-2-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-oxo-etilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-5-fenil-imidazolidin-2-ona	457,28	457,28	479,26	0	4	
67	4-2-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-oxo-etilimino-5-(3,4-dihidro-2H-piran-2-il)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	463,29	463,3	485,28	0	4,9	
68	5-(2,3-Difluoro-fenil)-4-2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-oxo-etilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	493,25	493,27	515,24	515,29	4	
69	5-(3,5-Difluoro-fenil)-4-2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-oxo-etilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	493,25	493,27	515,24	0	4,9	

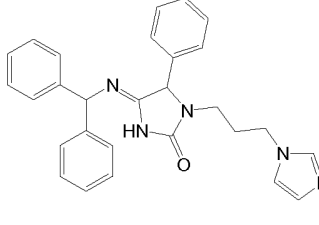
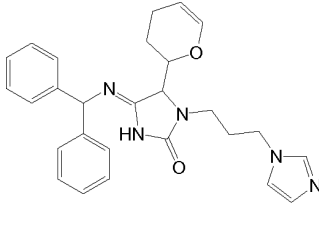
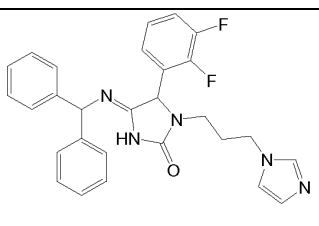
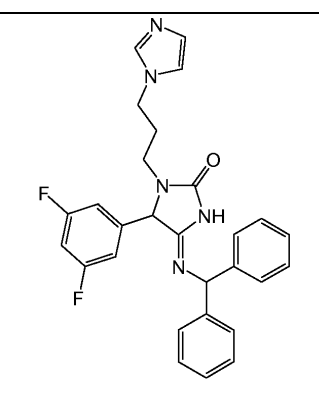
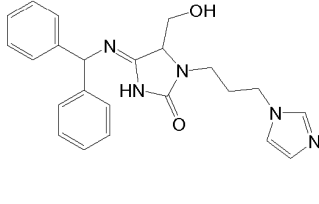
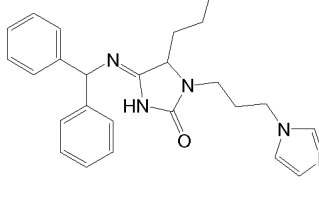
(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [uM]	Estructura
70	5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-oxo-etilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	509,22	509,24	531,21	531,16	3,1	
71	5-(2-cloro-fenil)-4-2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-oxo-etilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	491,24	491,25	513,22	513,24	4	
72	4-2-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-oxo-etilimino-5-hidroximetil-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	411,26	411,26	433,24	0	8,5	
73	4-2-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-oxo-etilimino-5-furan-2-il-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	447,25	447,26	469,24	0	6,7	
74	5-Butil-4-2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-oxo-etilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	437,32	437,31	459,3	0	7,6	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
75	4-2-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-oxo-etilimino-5-etil-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	409,28	409,27	431,26	0	7,6	
76	4-2-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-oxo-etilimino-5-(2-fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	475,27	475,28	497,25	0	5,8	
77	4-2-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-oxo-etilimino-5-(3-fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	475,27	475,28	497,25	0	4	
78	4-2-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-oxo-etilimino-5-(4-fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	475,27	475,28	497,25	497,32	3,1	
79	4-2-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-oxo-etilimino-5-(4-hidroxi-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	473,27	473,28	495,26	0	3,1	
80	4-Benzhidrilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-5-metil-imidazolidin-2-ona	388,25	388,25	410,24	0	9,4	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
81	4-Benzhidrilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-5-fenil-imidazolidin-2-ona	450,27	450,27	472,25	0	5,8	
82	4-Benzhidrilimino-5-(3,4-dihidro-2H-piran-2-il)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	456,29	456,29	478,27	0	9,4	
83	4-Benzhidrilimino-5-(2,3-difluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	486,25	486,26	508,23	0	7,6	
84	4-Benzhidrilimino-5-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	486,25	486,26	508,23	0	3,1	
85	4-Benzhidrilimino-5-hidroximetil-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	404,25	404,25	426,23	0	6,7	
86	4-Benzhidrilimino-5-butil-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	430,31	430,31	452,29	0	5,8	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
87	4-Benzhidrilimino-5-(2-fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	468,26	468,27	490,24	0	4	
88	4-Benzhidrilimino-5-(3-fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	468,26	468,34	490,24	0	5,8	
89	4-Benzhidrilimino-5-(4-hidroxifenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	466,27	466,27	488,25	0	9,4	
90	5-(3,5-Difluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-piridin-3-ilmetilimino-imidazolidin-2-ona	411,2	411,24	433,18	0	8,5	
91	5-(3-Fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-piridin-3-ilmetilimino-imidazolidin-2-ona	393,21	393,26	415,2	0	8,5	
92	4-bencilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-5-fenil-imidazolidin-2-ona	374,23	374,24	396,22	0	8,5	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [uM]	Estructura
93	4-bencilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-5-(1H-pirrol-2-il)-imidazolidin-2-ona	363,23	363,21	385,21	385,25	9,4	
94	4-bencilimino-5-(2,3-difluorofenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	410,21	410,23	432,19	0	5,8	
95	4-bencilimino-5-(3,5-difluorofenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	410,21	410,23	432,19	0	5,8	
96	4-bencilimino-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	426,18	426,2	448,16	0	6,7	
97	4-bencilimino-5-(2-cloro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	408,19	408,2	430,17	0	4	
98	4-bencilimino-5-(2-fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	392,22	392,23	414,2	0	5,8	
99	4-bencilimino-5-(4-hidroxi-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	390,23	390,23	412,21	0	6,7	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
100	5-(3,4-Dihidro-2H-piran-2-il)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-4-fenoxi-fenilimino-imidazolidin-2-ona	458,26	458,27	480,24	0	4,9	
101	5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-4-fenoxi-fenilimino-imidazolidin-2-ona	504,19	504,16	526,17	0	7,6	
102	5-hidroxi-metil-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-4-fenoxi-fenilimino-imidazolidin-2-ona	406,22	406,24	428,2	0	8,5	
103	5-Butil-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-4-fenoxi-fenilimino-imidazolidin-2-ona	432,29	432,29	454,27	0	9,4	
104	4-3,3-Difenil-propilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-5-propil-imidazolidin-2-ona	444,33	444,33	466,31	0	9,4	
105	4-3,3-Difenil-propilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-5-fenil-imidazolidin-2-ona	478,31	478,32	500,29	0	3,1	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
106	5-(3,4-Dihidro-2H-piran-2-il)-4-3,3-difenil-propilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	484,32	484,33	506,31	0	7,6	
107	5-(2,3-Difluoro-fenil)-4-3,3-difenil-propilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	514,29	514,3	536,27	0	6,7	
108	5-(3,5-Difluoro-fenil)-4-3,3-difenil-propilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	514,29	514,3	536,27	0	6,7	
109	5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-3,3-difenil-propilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	530,26	530,27	552,24	0	7,6	

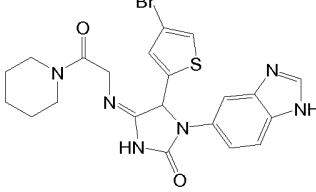
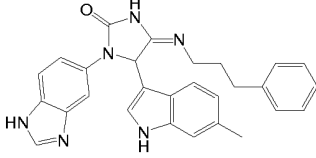
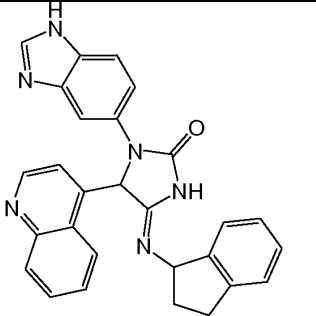
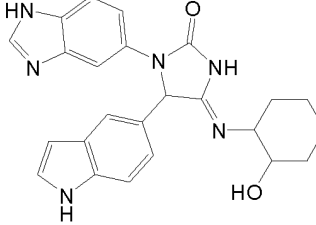
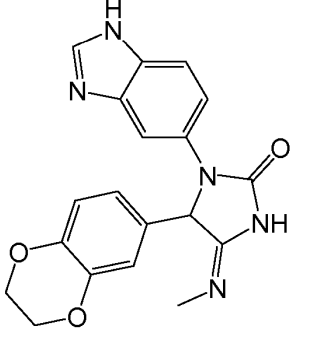
(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
110	5-(2-cloro-fenil)-4-3,3-difenil-propilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	512,27	512,28	534,25	0	6,7	
111	4-3,3-Difenil-propilimino-5-hidroxi-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	432,29	432,28	454,27	0	9,4	
112	4-3,3-Difenil-propilimino-5-(2-fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	496,3	496,31	518,28	0	6,7	
113	4-3,3-Difenil-propilimino-5-(3-fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona	496,3	496,31	518,28	0	7,6	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
114	5-(2,3-Difluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-tetrahidro-furan-2-ilmetilimino-imidazolidin-2-ona	404,22	404,23	426,21	0	8,5	
115	5-(3,5-Difluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-tetrahidro-furan-2-ilmetilimino-imidazolidin-2-ona	404,22	404,23	426,21	0	7,6	
116	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(1H-indol-5-il)-4-metilimino-imidazolidin-2-ona	345,17	345,16	367,15	0	0.004	
117	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-ciclopropilimino-imidazolidin-2-ona	384,12	384,11	406,1	0	1,3	
118	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-4-1,1,3,3-tetrametil-butylimino-5-p-tolil-imidazolidin-2-ona	434,29	434,27	456,27	0	5,8	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [uM]	Estructura
119	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(4-bromo-tiofen-2-il)-4-2-oxo-2-piperidin-1-il-etilimino-imidazolidin-2-ona	501,1	501,09	523,08	0	6,7	
120	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(6-metil-1H-indol-3-il)-4-3-fenilpropilimino-imidazolidin-2-ona	463,26	463,25	485,25	0	1,3	
121	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-indan-1-ilimino-5-quinolin-4-ilimidazolidin-2-ona	459,22	459,22	481,21	0	0,4	
122	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-2-hidroxi-ciclohexilimino-5-(1H-indol-5-il)-imidazolidin-2-ona	429,24	429,23	451,22	0	0,4	
123	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(2,3-dihidro-benzol,4dioxin-6-il)-4-metilimino-imidazolidin-2-ona	364,16	364,17	386,15	0	0,4	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
124	3-{3-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-bencilimino-2-tioxo-imidazolidin-4-il}-cromen-4-one	466,16	466,15	488,14	0	3,1	
125	2-(1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3,5-dibromofenil)-2-tioxoimidazolidin-4-ilidenamino)-1-tiomorfolinoetan-ona	606,98	607,03	628,97	0	2,2	
126	3-(1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-tioxoimidazolidin-4-ilidenamino)benzo-nitrilo	467,15	467,16	489,13	0	4,9	
127	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-2-hidroxi-ciclohexilimino-5-(6-metil-4-oxo-4H-cromen-3-il)-imidazolidin-2-ona	472,24	472,23	494,22	0	4	
128	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-benzotriazol-1-ilmetilimino-5-(4-cloro-fenil)-imidazolidin-2-ona	457,15	457,16	479,13	0	3,1	

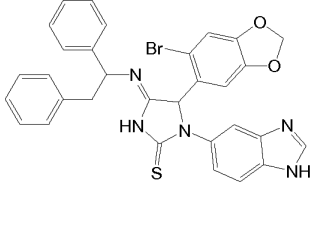
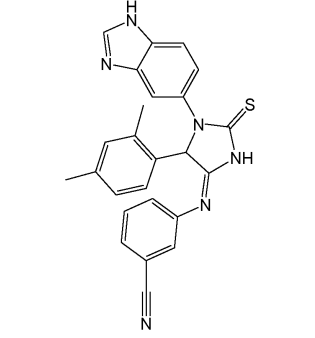
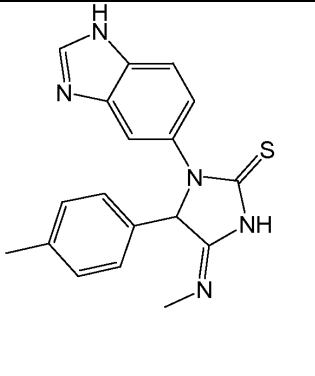
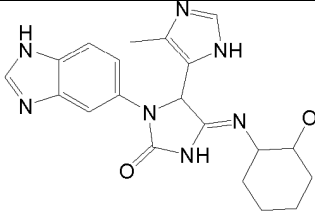
(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
129	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-ciclopentilimino-5-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-imidazolidin-2-on a	429,28	429,26	451,27	0	0.004	
130	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-4-cicloheptilimino-5-(2,4,4-trimetil-etil-pentil)-imidazolidin-2-ona	424,37	424,33	446,35	0	7,6	
131	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(3,5-dibromo-fenil)-4-3-fenil-propilimino-imidazolidin-2-tion a	582,03	582,04	604,01	0	5,8	
132	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-5-(3,5-dibromo-fenil)-4-1H-indol-5-ilmetilimino-imidazolidin-2-tiona	593	593,04	614,98	0	4,9	
133	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-bencilimino-5-(4-bromo-fenil)-imidazolidin-2-tiona	476,08	476,1	498,06	0	5,8	

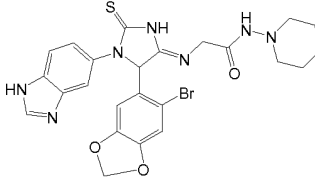
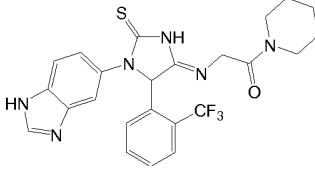
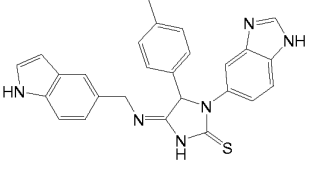
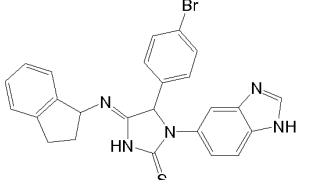
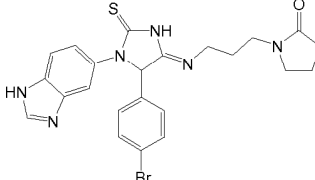
(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
134	2-(1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-tioxoimidazolidin-4-ilidena-mino)-1-(3-hidroxipiperidin-1-il)etanona	519,15	519,14	541,13	0	2,2	
135	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(2-cloro-fenil)-4-2-oxo-2-tiomorfolin-4-il-etilimino-imidazolidin-2-ona	469,15	469,15	491,13	0	5,8	
136	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(2-etil-fenil)-4-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilimino-imidazolidin-2-tiona	466,25	466,25	488,23	0	6,7	
137	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-5-(6-bromo-benzol,3dioxol-5-il)-4-2-tiofen-2-il-etilimino-imidazolidin-2-tiona	540,04	540,07	562,02	0	4	
138	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(2-trifluorometil-fenil)-4-1,2,2-trimetil-propilimino-imidazolidin-2-ona	444,24	444,22	466,22	466,19	0.004	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
139	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(6-bromo-benzo-1,3-dioxol-5-il)-4-1,2-difenil-etilimino-imidazolidin-2-tiona	610,12	610,15	632,11	0	9,4	
140	3-(1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2,4-dimetilfenil)-2-tioximidazolidin-4-ilidenamino)benzo-nitrilo	437,18	437,18	459,16	0	8,5	
141	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-metilimino-5-p-tolil-imidazolidin-2-tiona	336,15	336,15	358,13	0	9,4	
142	3-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-2-hidroxi-ciclohexilimino-5'-metil-1,3,4,5-tetrahidro-3'H-4,4'biimidazolil-2-ona	394,23	394,22	416,22	0	8,5	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
143	2-1-(1H-Benzo[d]imidazol-5-il)-5-(5-bromobenzo[d][1,3]dioxol-6-il)-2-tioimidazolidin-4-ilidenamino)-N-(piperidin-1-il)acetamida	570,13	570,13	592,11	0	2,2	
144	2-1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-2-tio-5-(2-trifluorometil-fenil)-imidazolidin-(4Z)-ilidenamino-1-piperidin-1-il-etanona	501,2	501,2	523,18	0	1,3	
145	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-1H-indol-5-ilmetilimino-5-p-tolil-imidazolidin-2-tiona	451,2	451,21	473,18	0	4	
146	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(4-bromo-fenil)-4-indan-1-ilimino-imidazolidin-2-tiona	502,1	502,1	524,08	0	1,3	
147	1-{3-1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-5-(4-bromo-fenil)-2-tioimidazolidin-(4Z)-ilidenamino-propil}-pirrolidin-2-ona	511,13	511,1	533,11	0	5,8	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [uM]	Estructura
148	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-benzotriazol-1-ilmetilimino-5-(3,5-difluoro-fenil)-imidazolidin-2-ona	459,17	459,18	481,15	0	3,1	
149	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-ciclohex-1-enil-4-2-trifluorometil-fenilimino-imidazolidin-2-tiona	456,17	456,24	478,16	0	6,7	
150	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilimino-5-(2,4,4-trimetil-pentil)-imidazolidin-2-tiona	474,33	474,3	496,31	0	6,7	
151	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-benzotriazol-1-ilmetilimino-5-(4-metilsulfanil-fenil)-imidazolidin-2-tiona	485,16	485,16	507,14	0	0.004	
152	2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-bromofenil)-2-tioxoimidazolidin-4-ilidenamino)-1-tio morfolinoeta-nona	529,08	529,11	551,06	0	2,2	

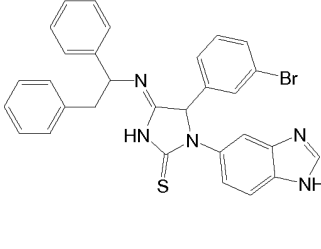
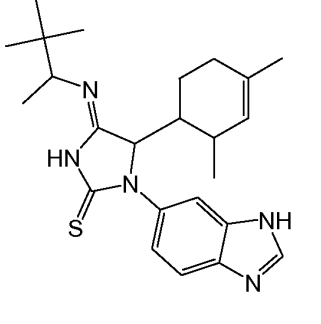
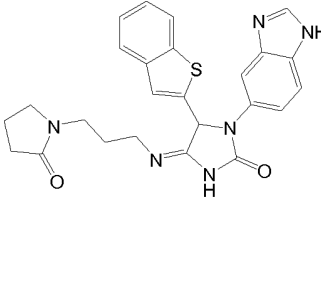
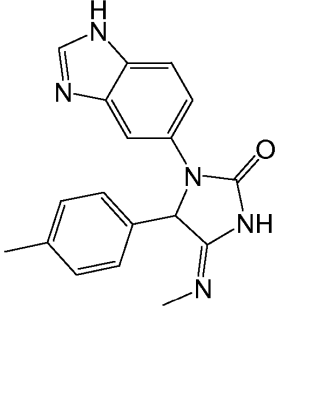
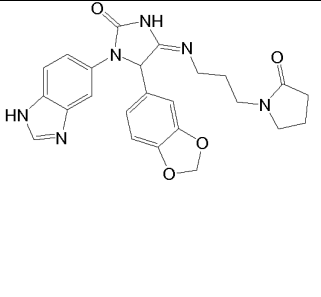
(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [uM]	Estructura
153	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(3,5-difluoro-fenil)-4-2-hidroxi-2-fenil-etilimino-imidazolidin-2-ona	448,18	448,18	470,17	0	0,4	
154	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(3-cloro-2,6-difluoro-fenil)-4-2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-etilimino-imidazolidin-2-ona	503,17	503,16	525,15	0	0,4	
155	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il-4-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilimino-imidazolidin-2-ona	475,2	475,2	497,18	0	0.004	
156	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(2,4-dimetil-fenil)-4-isopropilimino-imidazolidin-2-ona	362,23	362,21	384,22	0	0,4	
157	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-3-dimetilamino-propilimino-5-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona	427,26	427,24	449,25	0	5,8	

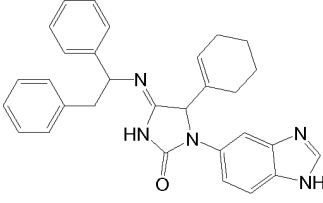
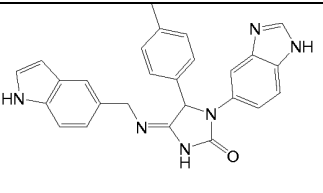
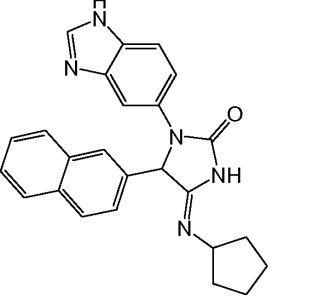
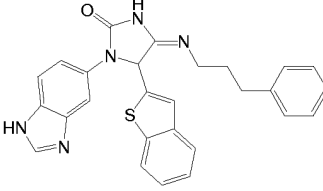
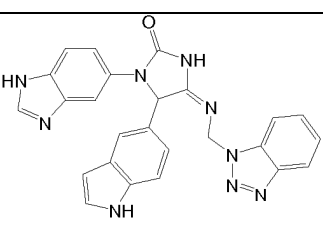
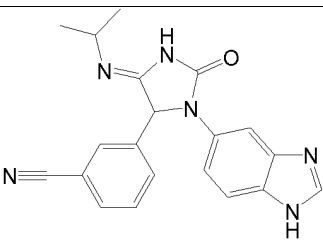
(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
158	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-ciclopropilimino-5-(2-trifluorometil-fenil)-imidazolidin-2-ona	400,16	400,16	422,14	0	4,9	
159	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-metilimino-5-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona	356,17	356,17	378,16	0	0.004	
160	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(2-etil-fenil)-4-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilimino-imidazolidin-2-ona	450,27	450,25	472,25	0	2,2	
161	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(3-bromo-fenil)-4-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilimino-imidazolidin-2-ona	516,12	516,13	538,1	0	5,8	
162	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-bencilimino-5-(4-cloro-fenil)-imidazolidin-2-ona	416,15	416,15	438,13	0	0.004	
163	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(1H-indol-5-il)-4-3-morfolin-4-il-propilimino-imidazolidin-2-ona	458,27	458,26	480,25	0	0.004	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
164	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(3-bromo-fenil)-4-1,2-difenil-etilimino-imidazolidin-2-tiona	566,13	566,16	588,12	0	9,4	
165	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-5-(2,4-dimetil-ciclohex-3-enil)-4-1,2,2-trimetil-propilimino-imidazolidin-2-tiona	424,31	424,3	446,29	0	7,6	
166	5-Benzotiofen-2-il-1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-propilimino-imidazolidin-2-ona	473,21	473,21	495,19	0	0,4	
167	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-metilimino-5-p-tolil-imidazolidin-2-ona	320,18	320,17	342,16	0	0,4	
168	5-Benzo1,3dioxol-5-il-1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilimino-imidazolidin-2-ona	461,23	461,22	483,21	0	0.004	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
169	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-ciclohex-1-enil-4-1,2-difenil-etilimino-imidazolidin-2-ona	476,29	476,27	498,27	0	3,1	
170	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-1H-indol-5-ilmetilimino-5-p-tolil-imidazolidin-2-ona	435,22	435,21	457,21	0	0.004	
171	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-ciclopentilimino-5-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona	410,23	410,22	432,21	0	0.004	
172	5-Benzotiofen-2-il-1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-3-fenil-propilimino-imidazolidin-2-ona	466,2	466,19	488,18	0	1,3	
173	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-benzotriazol-1-ilmetilimino-5-(1H-indol-5-il)-imidazolidin-2-ona	462,2	462,2	484,18	0	0.004	
174	3-{3-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-isopropilimino-2-oxoimidazolidin-4-il}-benzonitrile	359,19	359,18	381,17	0	0,4	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [uM]	Estructura
175	1-(2-(1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-bromofenil)-2-tioxiimidazolidin-4-ilidenamino)etil)pirrolidin-2-ona	511,13	511,13	533,11	0	4,9	
176	5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-benzotriazol-1-ilmetilimino-imidazolidin-2-tiona	483,16	483,15	505,14	0	1,3	
177	1-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-(bencilimino)-5-(3-bromofenil)imidazolidin-2-ona	460,1	460,1	482,08	0	0.004	
178	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-isopropil-4-1,1,3,3-tetrametilbutilimino-imidazolidin-2-tiona	386,29	386,27	408,27	0	6,7	
179	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-5-(3,5-dibromo-fenil)-4-2-oxo-2-tiomorfolin-4-il-etilimino-imidazolidin-2-ona	591,01	591,02	612,99	0	4	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
180	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(4-dimetilamino-fenil)-4-piridin-3-ilmetilimino-imidazolidin-2-ona	426,24	426,23	448,22	0	0,4	
181	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-benzotriazol-1-ilmetilimino-5-(4-metilsulfanil-fenil)-imidazolidin-2-ona	469,18	469,2	491,16	0	1,3	
182	2-(1-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-(4-bromotiofen-2-il)-2-tioxoimidazolidin-4-ilidenamino)-1-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanaona	565,08	565,12	587,06	0	1,3	
183	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-5-(3-cloro-2,6-difluoro-fenil)-4-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilimino-imidazolidin-2-tiona	508,14	508,15	530,13	0	2,2	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
184	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(4-bromo-tiofen-2-il)-4-ciclohexilimino-imidazolidin-2-ona	458,09	458,11	480,08	0	1,3	
185	2-(1-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-tioimidazolidin-4-ilidenamino)-1-(piperidin-1-il)etanona	503,15	503,16	525,13	0	0,4	
186	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-ciclopentilimino-5-(3,5-dibromo-fenil)-imidazolidin-2-ona	516,03	516,03	538,01	0	0.004	
187	2-(1-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-(4-bromotiofen-2-il)-2-tioxoimidazolidin-4-ilidenamino)-1-(piperidin-1-il)etanona	517,08	517,1	539,06	0	0,4	
188	1-(1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-5-(3-cloro-2,6-difluoro-fenil)-4,2,6-dicloro-fenilimino-imidazolidin-2-ona	522	522,03	543,98	0	6,7	

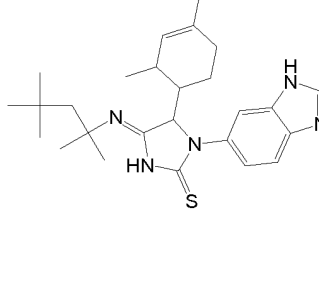
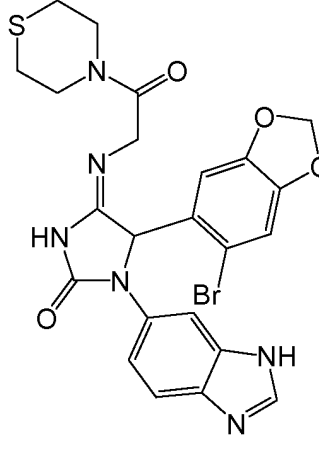
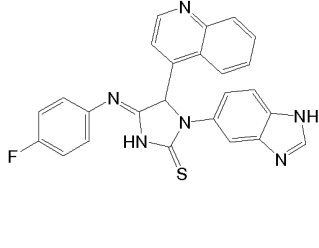
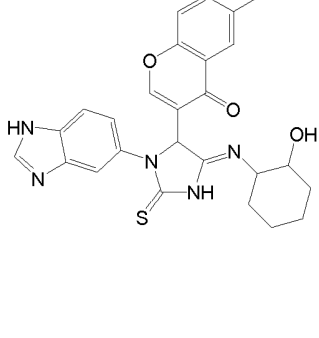
(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
189	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-4-benzotriazol-1-ilmetilimino-5-(6-metil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona	438,2	0	460,19	460,1 s	4	
190	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(2-cloro-fenil)-4-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilimino-imidazolidin-2-ona	456,19	456,18	478,17	0	0,4	
191	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-indan-1-ilimino-5-quinolin-4-ilimidazolidin-2-tiona	475,2	475,22	497,18	0	9,4	
192	3-{3-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-2,5-dicloro-fenilimino-2-tioxo-imidazolidin-4-il}-cromen-4-one	520,05	520,07	542,04	0	3,1	
193	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(2,4-dimetil-ciclohex-3-enil)-4-indan-1-ilimino-imidazolidin-2-ona	440,29	440,28	462,27	0	4,9	
194	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(4-cloro-fenil)-4-2,5-dicloro-fenilimino-imidazolidin-2-tiona	486,03	486,04	508,01	0	6,7	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [uM]	Estructura
195	5-Benzo[1,3dioxol-5-il]-1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-metilimino-imidazolidin-2-ona	350,14	350,15	372,13	0	1,3	
196	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-5-(6-bromo-benzol[1,3dioxol-5-il]-4-ciclohexilimino-imidazolidin-2-ona	496,13	496,13	518,11	0	0.004	
197	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilimino-5-(2,4,4-trimetil-pentil)-imidazolidin-2-ona	458,35	458,31	480,33	0	9,4	
198	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-indan-1-ilimino-imidazolidin-2-ona	332,18	332,16	354,16	0	4	
199	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(4-bromo-fenil)-4-ciclohexilimino-imidazolidin-2-ona	452,14	452,13	474,12	0	0.004	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
200	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-5-(2,4-dimetil-ciclohex-3-enil)-4-1,1,3,3-tetrametil-butilimino-imidazolidin-2-tiona	452,35	452,33	474,33	0	5,8	
201	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-5-(6-bromo-benzol,3dioxol-5-il)-4-2-oxo-2-tiomorfolin-4-il-etilimino-imidazolidin-2-ona	557,09	557,11	579,07	0	4	
202	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-4-fluoro-fenilimino-5-quinolin-4-il-imidazolidin-2-tiona	453,15	453,15	475,13	0	7,6	
203	3-{3-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-2-hidroxi-ciclohexilimino-2-tioxi-imidazolidin-4-il}-6-metil-cromen-4-ona	488,21	488,23	510,19	0	5,8	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
204	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-4-benzotriazol-1-ilmetilimino-5-(6-bromo-benzol,3dioxol-5-il)-imidazolidin-2-ona	545,09	545,1	567,07	0	0,4	
205	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-cicloheptilimino-5-(tetrahydrofuran-3-il)-imidazolidin-2-ona	382,27	382,24	404,25	0	9,4	
206	2-(1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2,4-dimetilciclohex-3-enil)-2-oxoimidazolidin-4-ilidenamino)propanoato de metilo	410,26	410,25	432,24	0	7,6	
207	2-(5-(benzo[b]tiofen-2-il)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2-tioxoimidazolidin-4-ilidenamino)-1-tiomorfolinoetan-ona	507,14	507,13	529,12	0	4	
208	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(4-bromo-fenil)-4-2-oxo-2-tiomorfolin-4-il-etilimino-imidazolidin-2-ona	513,1	513,11	535,08	0	4	

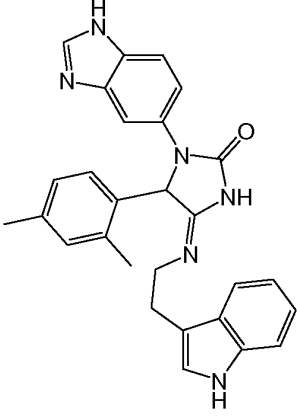
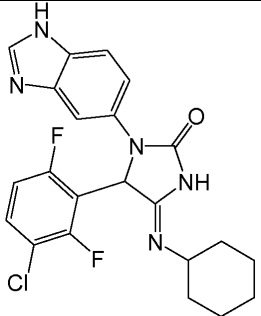
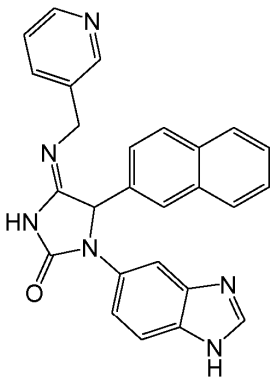
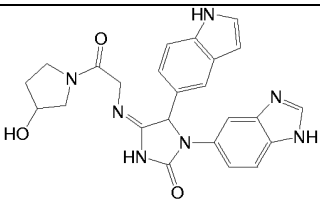
(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
209	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(4-oxo-4H-cromen-3-il)-4-3-fenil-propilimino-imidazolidin-2-ona	478,22	478,21	500,2	0	1,3	
210	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-ciclopentilimino-5-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-imidazolidin-2-tiona	445,26	445,26	467,24	0	3,1	
211	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(4-cloro-fenil)-4-ciclopentilimino-imidazolidin-2-ona	394,17	394,17	416,15	0	0.004	
212	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-3-morfolin-4-il-propilimino-5-quinolin-4-il-imidazolidin-2-ona	470,27	470,26	492,25	0	4,9	
213	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-indan-1-ilimino-5-(6-metil-4-oxo-4H-cromen-3-il)-imidazolidin-2-ona	490,22	490,21	512,2	0	0.004	

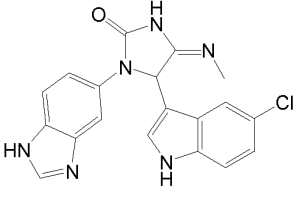
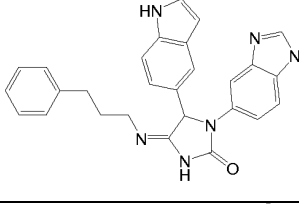
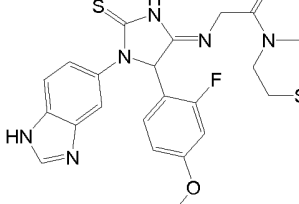
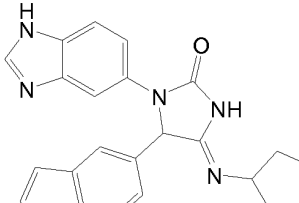
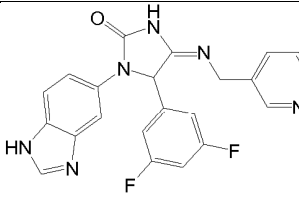
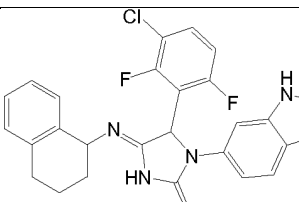
(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [uM]	Estructura
214	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-2,5-dicloro-fenilimino-5-(3-hidroxi-fenil)-imidazolidin-2-tiona	468,06	468,07	490,04	0	7,6	
215	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilimino-5-quinolin-8-il-imidazolidin-2-ona	468,25	468,24	490,23	0	6,7	
216	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-bencilimino-5-(4-bromo-fenil)-imidazolidin-2-ona	460,1	460,1	482,08	0	0.004	
217	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-benzotriazol-1-ilmetilimino-5-(2,3-dihidro-benzol,4dioxin-6-il)-imidazolidin-2-tiona	497,18	497,17	519,16	0	0,4	
218	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-indan-1-ilimino-5-(1H-indol-5-il)-imidazolidin-2-ona	447,22	447,21	469,21	0	0.004	

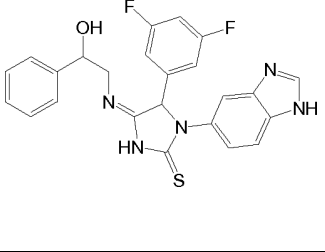
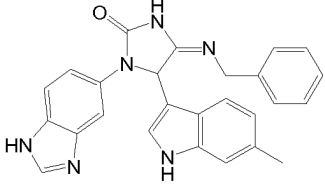
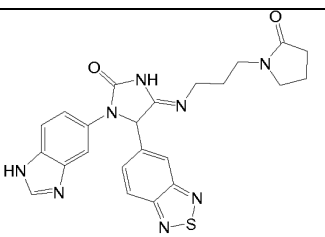
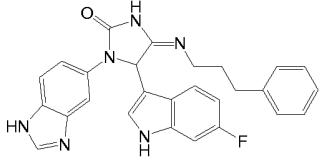
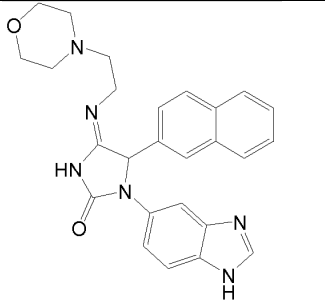
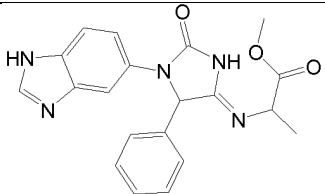
(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
219	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(2,4-dimetil-fenil)-4-2-(1H-indol-3-il)-etilimino-imidazolidin-2-ona	463,26	463,25	485,25	0	0.004	
220	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(3-cloro-2,6-difluoro-fenil)-4-ciclohexilimino-imidazolidin-2-ona	444,17	444,16	466,15	0	0.004	
221	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-naftalen-2-il-4-piridin-3-ilmetilimino-imidazolidin-2-ona	433,2	433,21	455,19	0	6,7	
222	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilimino-5-(1H-indol-5-il)-imidazolidin-2-ona	458,23	458,18	480,21	0	1,3	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
223	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(5-cloro-1H-indol-3-il)-4-metilimino-imidazolidin-2-ona	379,13	379,09	401,11	0	0,4	
224	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(1H-indol-5-il)-4-3-fenil-propilimino-imidazolidin-2-ona	449,24	449,23	471,23	0	0.004	
225	2-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-tioxiimidazolidin-4-ilidena-mino)-1-tiomorfolinoetana	499,17	499,16	521,15	0	6,7	
226	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-ciclopentilimino-5-(1H-indol-5-il)-imidazolidin-2-ona	399,23	399,21	421,21	0	0.004	
227	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(3,5-difluoro-fenil)-4-piridin-3-ilmetilimino-imidazolidin-2-ona	419,16	419,16	441,14	0	1,3	
228	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-5-(3-cloro-2,6-difluoro-fenil)-4-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilimino-imidazolidin-2-ona	492,17	492,17	514,15	0	0.004	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [uM]	Estructura
229	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(3,5-difluoro-fenil)-4-2-hidroxi-2-fenil-etilimino-imidazolidin-2-tiona	464,16	464,18	486,14	0	8,5	
230	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-bencilimino-5-(6-metil-1H-indol-3-il)-imidazolidin-2-ona	435,22	435,21	457,21	0	0.004	
231	1-{3-1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il-2-tioxo-imidazolidin-(4Z)-ilidenamino-propil}-pirrolidin-2-ona	491,17	491,19	513,16	0	4	
232	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-4-3-fenil-propilimino-imidazolidin-2-ona	467,23	467,22	489,21	0	2,2	
233	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-2-morfolin-4-il-etilimino-5-nafalen-2-il-imidazolidin-2-ona	455,26	455,24	477,24	0	2,2	
234	2-(1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2-oxo-5-fenilimidazolidin-4-ilidenamino)propanoato de metilo	378,18	378,18	400,17	0	7,6	

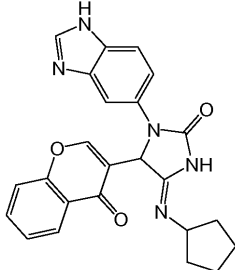
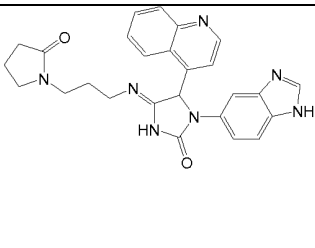
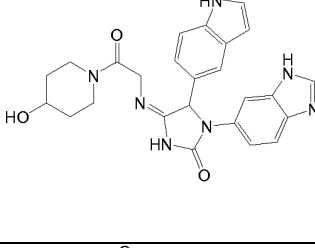
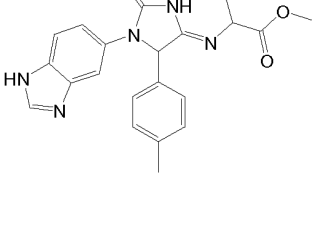
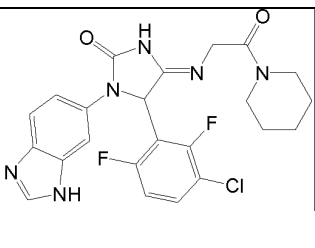
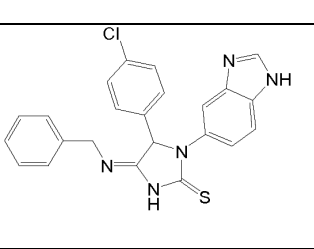
(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
235	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(2,3-dihidro-benzol,4dioxin-6-il)-4-2,3-dihidro-benzo-1,4-dioxin-6-ilimino-imidazolidin-2-ona	484,19	484,19	506,17	0	0.004	
236	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-5-(4-bromo-tiofen-2-il)-4-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilimino-imidazolidin-2-ona	506,09	506,08	528,07	0	2,2	
237	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-4,2,6-dicloro-fenilimino-5-p-tolil-imidazolidin-2-tiona	466,09	466,09	488,07	0	7,6	
238	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il-4-2-hidroxi-ciclohexilimino-imidazolidin-2-ona	448,18	448,18	470,17	0	0.004	
239	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(6-metil-4-oxo-4H-cromen-3-il)-4-(3-fenil-propilimino)-imidazolidin-2-ona	492,24	492,23	514,22	0	0,4	
240	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-ciclohex-1-enil-4-1,2-difenil-etilimino-imidazolidin-2-tiona	492,27	492,27	514,25	0	8,5	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [uM]	Estructura
241	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(3-bromo-fenil)-4-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilimino-imidazolidin-2-ona	495,15	495,14	517,13	0	0.004	
242	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(4-dimetilamino-fenil)-4-indan-1-ilimino-imidazolidin-2-ona	451,26	451,25	473,25	0	0.004	
243	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(2,4-dimetil-ciclohex-3-enil)-4-2-(4-metil-1,4diazepan-1-il)-2-oxo-etilimino-imidazolidin-2-ona	478,35	478,32	500,33	0	5,8	
244	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-ciclopentilimino-5-(3,5-difluoro-fenil)-imidazolidin-2-ona	396,19	396,18	418,17	0	0,4	
245	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-2-etil-fenilimino-5-fenil-imidazolidin-2-ona	396,21	396,2	418,19	0	7,6	

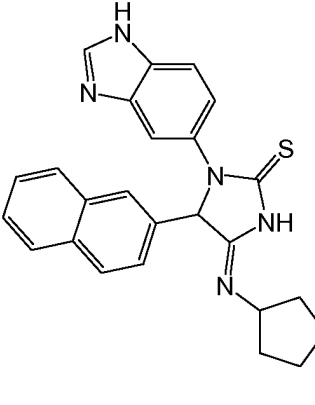
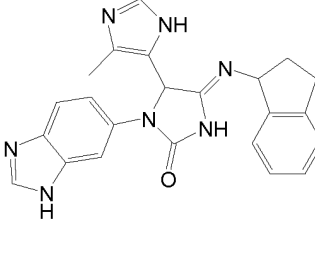
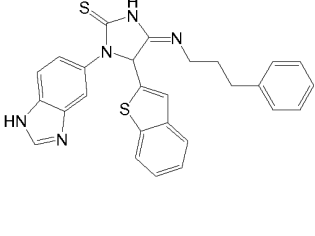
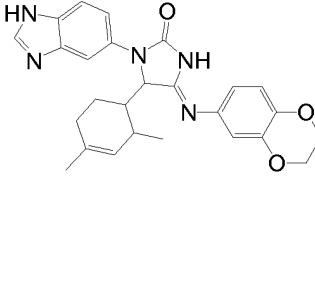
(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
246	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-ciclopentilimino-5-(4-oxo-4H-cromen-3-il)-imidazolidin-2-ona	428,2	428,19	450,18	0	7,6	
247	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilimino-5-quinolin-4-il-imidazolidin-2-ona	468,25	468,24	490,23	0	3,1	
248	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-4-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-etilimino-5-(1H-indol-5-il)-imidazolidin-2-ona	472,25	472,24	494,23	0	0,4	
249	2-(1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2-tioxa-5-p-tolilimidazolidin-4-ilidenamino)propanoato de metilo	392,2	392,19	414,19	0	5,8	
250	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-5-(3-cloro-2,6-difluoro-fenil)-4-2-oxo-2-piperidin-1-il-etilimino-imidazolidin-2-ona	487,17	487,16	509,16	0	4,9	
251	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-bencilimino-5-(4-cloro-fenil)-imidazolidin-2-tiona	432,13	432,14	454,11	0	4	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [uM]	Estructura
252	1-(3-(5-(benzo[b]tiofen-2-il)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2-tioximidazolidin-4-ilidenamino)propil)pirrolidin-2-ona	489,19	489,16	511,17	0	7,6	
253	4-(3-(Dimetilamino)propilimino)1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-m-tolilimidazolidin-2-ona	391,27	391,24	413,25	0	9,4	
254	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(2,4-dimetil-ciclohex-3-enil)-4-isopropilimino-imidazolidin-2-ona	366,27	366,25	388,26	0	0.004	
255	1-(3-(5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2-tioximidazolidin-4-ilidenamino)propil)pirrolidin-2-ona	477,21	477,19	499,19	0	6,7	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [uM]	Estructura
256	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-ciclopentilimino-5-naftalen-2-il-imidazolidin-2-tiona	426,21	426,21	448,19	0	9,4	
257	3-(3H-Benzoimidazol-5-il)-5-indan-1-ilimino-5'-metil-1,3,4,5-tetrahidro-3'H-4,4'biimidazolil-2-ona	412,22	412,21	434,2	0	0,4	
258	5-Benzobtiofen-2-il-1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-3-fenil-propilimino-imidazolidin-2-tiona	482,18	482,19	504,16	0	3,1	
259	1-(1H-Benzoimidazol-5-yl)-4-2,3-dihidro-benzol, 4dioxin-6-ilimino-5-(2,4-dimetil-ciclohex-3-enil)-imidazolidin-2-ona	458,26	458,25	480,24	0	2,2	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
260	5-Benzotiofen-2-il-1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-2-tiofen-2-il-etilimino-imidazolidin-2-tiona	474,11	474,12	496,09	0	3,1	
261	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-bencilimino-5-(3-bromo-fenil)-imidazolidin-2-tiona	476,08	476,07	498,06	0	6,7	
262	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-5-(2,4-dimetil-fenil)-4-1,1,3,3-tetrametil-butylimino-imidazolidin-2-ona	432,33	432,3	454,31	454,3 4	1,3	
263	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(6-metil-4-oxo-4H-cromen-3-il)-4-3-morfolin-4-il-propilimino-imidazolidin-2-ona	501,27	501,26	523,25	0	1,3	
264	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-4-2-bromo-fenilimino-5-naftalen-2-il-imidazolidin-2-tiona	512,08	512,08	534,06	0	8,5	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
265	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-ciclohex-1-enil-4-2-oxo-2-tiomorfolin-4-il-etilimino-imidazolidin-2-ona	439,23	439,21	461,21	0	8,5	
266	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-5-(6-bromo-benzol,3dioxol-5-il)-4-ciclohexilimino-imidazolidin-2-tiona	512,11	512,13	534,09	0	8,5	
267	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(6-metil-4-oxo-4H-cromen-3-il)-4-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilimino-imidazolidin-2-ona	499,25	499,25	521,23	0	4,9	
268	2-(1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-tioxoimidazolidin-4-ilidena(mino)propanoato de metilo	464,09	464,12	486,08	0	9,4	
269	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-metilimino-5-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-imidazolidin-2-ona	375,23	375,2	397,21	0	3,1	

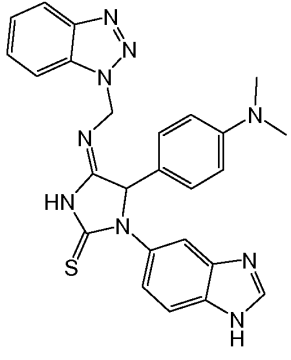
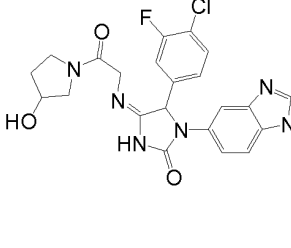
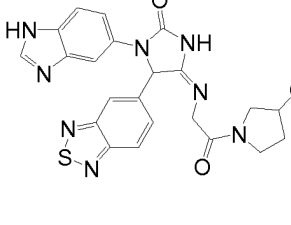
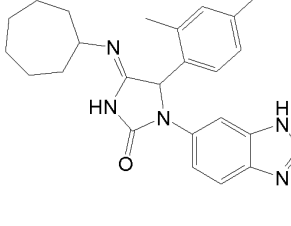
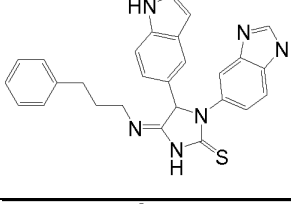
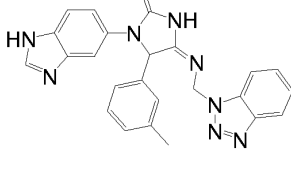
(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
270	2-(1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(quinolin-4-il)-2-tioximidazolidin-4-ilidenamino)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)etanona	500,22	500,26	522,2	0	1,3	
271	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il-4-benzotriazol-1-ilmetilimino-imidazolidin-2-ona	481,15	481,16	503,13	0	0,4	
272	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(4-cloro-fenil)-4-ciclopentilimino-imidazolidin-2-tiona	410,15	410,15	432,13	0	8,5	
273	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(2,4-dimetil-ciclohex-3-enil)-4-indan-1-ilimino-imidazolidin-2-tiona	456,27	456,26	478,25	0	7,6	
274	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-5-(3-cloro-2,6-difluoro-fenil)-4-1,2,2-trimetil-propilimino-imidazolidin-2-ona	446,19	446,19	468,17	468,14	0.004	

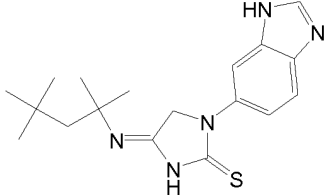
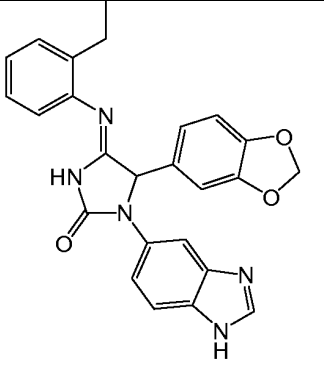
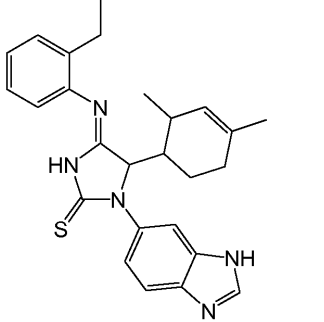
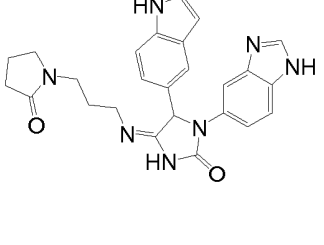
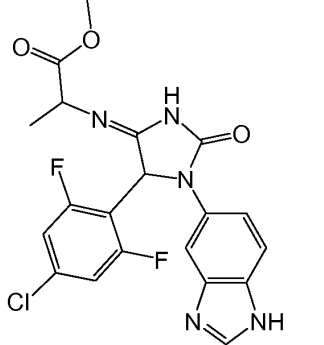
(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [uM]	Estructura
275	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(2,4-dimetil-ciclohex-3-enil)-4-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilimino-imidazolidin-2-ona	449,32	449,3	471,3	0	4	
276	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(2,4-dimetil-ciclohex-3-enil)-4-1,2,2-trimetil-propilimino-imidazolidin-2-tiona	424,31	424,3	446,29	0	7,6	
277	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-4-benzotriazol-1-ilmetilimino-5-(6-metil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-tiona	454,18	454,21	476,16	0	4	
278	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(2-cloro-fenil)-4-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilimino-imidazolidin-2-tiona	472,17	472,18	494,15	0	6,7	
279	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-4-benzotriazol-1-ilmetilimino-5-quinolin-4-ilimidazolidin-2-tiona	490,18	0	512,16	512,22	2,2	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
280	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-benzotriazol-1-ilmetilimino-5-(4-dimetilamino-fenil)-imidazolidin-2-tiona	482,22	482,24	504,2	0	1,3	
281	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilimino-imidazolidin-2-ona	471,16	471,17	493,14	0	6,7	
282	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il-4-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilimino-imidazolidin-2-ona	477,17	477,17	499,15	0	4,9	
283	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-4-cicloheptilimino-5-(2,4-dimetilfenil)-imidazolidin-2-ona	416,29	416,27	438,27	0	0,4	
284	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(1H-indol-5-il)-4-3-fenil-propilimino-imidazolidin-2-tiona	465,22	465,24	487,2	0	1,3	
285	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-benzotriazol-1-ilmetilimino-5-m-tolil-imidazolidin-2-tiona	453,19	453,19	475,17	0	1,3	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
286	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-4-1,1,3,3-tetrametil-butylimino-imidazolidin-2-tiona	344,23	344,27	366,21	0	5,8	
287	5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1-(1H-benzimidazol-5-il)-4-2-etil-fenilimino-imidazolidin-2-ona	440,2	440,2	462,18	0	3,1	
288	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-5-(2,4-dimetil-ciclohex-3-enil)-4-2-etil-fenilimino-imidazolidin-2-tiona	444,27	444,35	466,25	0	7,6	
289	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(1H-indol-5-il)-4-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilimino-imidazolidin-2-ona	456,25	456,24	478,23	0	0,004	
290	2-(1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxoimidazolidin-4-ilidena(mino)propanoato de metilo	448,12	448,12	470,1	0	0,4	

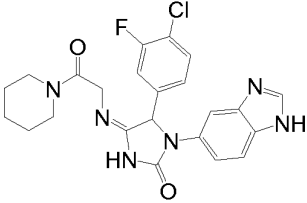
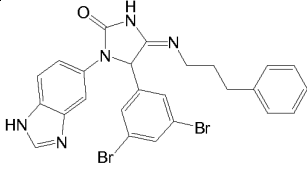
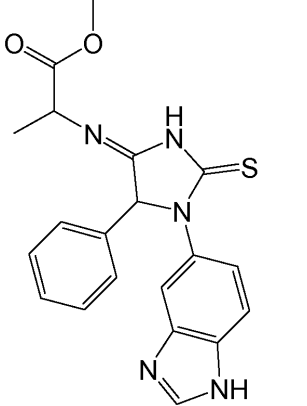
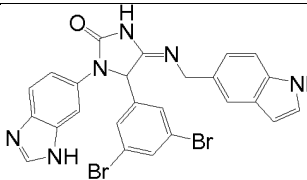
(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
291	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-4-2-bromo-fenilimino-5-(1H-indol-5-il)-imidazolidin-2-tiona	501,07	501,08	523,05	0	4	
292	5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1-(1H-benzimidazol-5-yl)-4-2,3-dihidro-benzol, 4dioxin-6-ilimino-imidazolidin-2-ona	470,17	470,18	492,15	0	1,3	
293	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-4-1,1,3,3-tetrametil-butylimino-5-p-tolil-imidazolidin-2-ona	418,31	418,29	440,29	0	5,8	
294	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(2,4-dimetil-ciclohex-3-enil)-4-2-oxo-2-tiomorfolin-4-il-etilimino-imidazolidin-2-ona	467,27	467,25	489,25	0	1,3	
295	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-benzo[c][1,2,5]-5-il-4-2-bromo-fenilimino-imidazolidin-2-tiona	520,02	520,02	542	0	7,6	

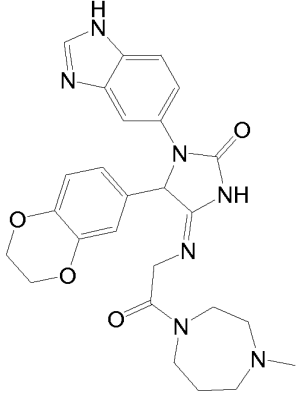
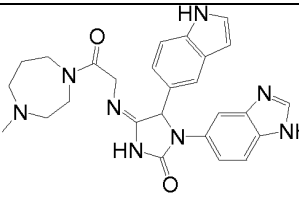
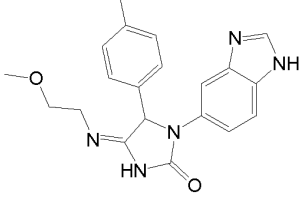
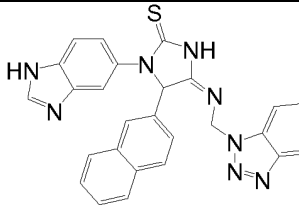
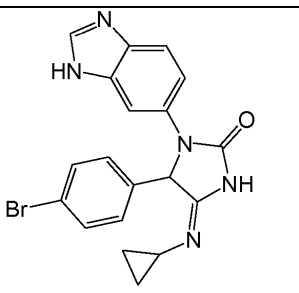
(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
296	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-5-(3,5-dibromo-fenil)-4-2-morfolin-4-il-etilimino-imidazolidin-2-ona	561,06	561,07	583,04	0	4,9	
297	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-2-hidroxi-ciclohexilimino-5-(4-oxo-4H-cromen-3-il)-imidazolidin-2-ona	458,22	458,23	480,2	0	9,4	
298	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-1,3-dimetil-butylimino-5-(2-trifluorometil-fenil)-imidazolidin-2-ona	444,24	444,22	466,22	466,19	6,7	
299	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-2,5-dicloro-fenilimino-5-m-tolil-imidazolidin-2-tiona	466,09	466,09	488,07	0	7,6	
300	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-2-bromo-fenilimino-5-(2,4-dimetil-ciclohex-3-enil)-imidazolidin-2-tiona	494,14	494,13	516,12	0	9,4	
301	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-4-cicloheptilimino-5-(3,5-dibromo-fenil)-imidazolidin-2-ona	544,07	544,15	566,05	0	0.004	

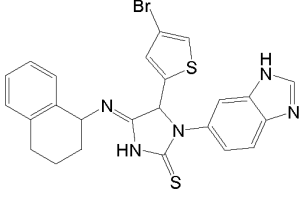
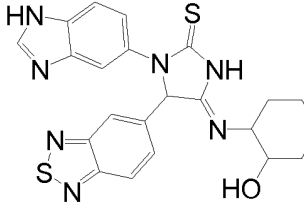
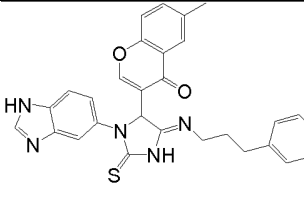
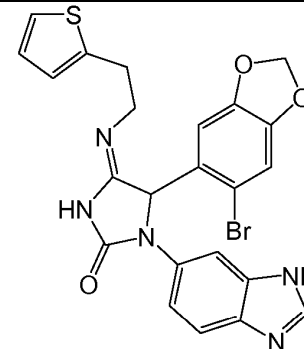
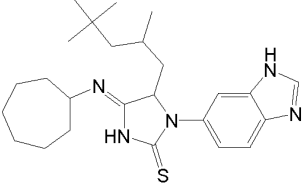
(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
302	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-2-oxo-2-piperidin-1-il-etilimino-imidazolidin-2-ona	469,19	469,18	491,17	0	3,1	
303	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(3,5-dibromo-fenil)-4-3-fenil-propilimino-imidazolidin-2-ona	566,05	566,05	588,03	0	0.004	
304	2-(1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-fenil-2-tioimidazolidin-4-ilidenamino) propanoato de metilo	394,16	394,17	416,14	0	7,6	
305	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(3,5-dibromo-fenil)-4-1H-indol-5-ilmetilimino-imidazolidin-2-ona	577,02	577,03	599	0	0.004	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
306	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(2,3-dihidro-benzol,4dioxin-6-il)-4-2-(4-metil-1,4 diazepan-1-il)-2-oxo-etilimino-imidazolidin-2-ona	504,28	504,29	526,26	0	2,2	
307	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(1H-indol-5-il)-4-2-(4-metil-1,4 diazepan-1-il)-2-oxo-etilimino-imidazolidin-2-ona	485,28	485,27	507,27	0	2,2	
308	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-2-metoxi-etilimino-5-p-tolil-imidazolidin-2-ona	364,21	364,2	386,19	0	1,3	
309	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-benzotriazol-1-ilmetilimino-5-naftalen-2-il-imidazolidin-2-tiona	489,19	489,19	511,17	0	1,3	
310	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-5-(4-bromo-fenil)-4-ciclopropilimino-imidazolidin-2-ona	410,08	410,08	432,07	0	0,4	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
311	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-5-(4-bromo-tiofen-2-il)-4-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilimino-imidazolidin-2-tiona	522,07	522,07	544,05	0	5,8	
312	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il-4-2-hidroxi-ciclohexilimino-imidazolidin-2-tiona	464,16	464,17	486,14	0	9,4	
313	3-{3-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-3-fenil-propilimino-2-tioxo-imidazolidin-4-il}-6-metil-cromen-4-one	508,22	508,23	530,2	0	3,1	
314	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-5-(6-bromo-benzol,3dioxol-5-il)-4-2-tiofen-2-il-etilimino-imidazolidin-2-ona	524,06	524,07	546,04	0	0.004	
315	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-4-cicloheptilimino-5-(2,4,4-trimetil-pentil)-imidazolidin-2-tiona	440,35	440,32	462,33	0	7,6	

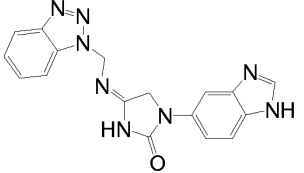
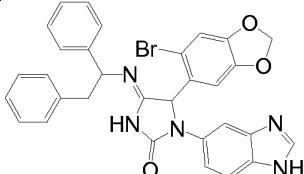
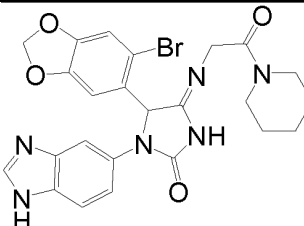
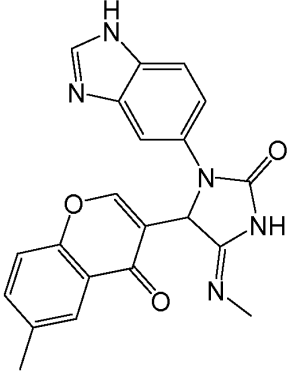
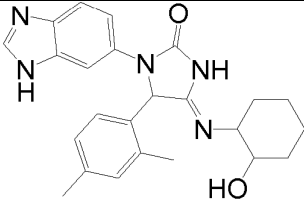
(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
316	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-5-(2,4-dimetil-ciclohex-3-enil)-4,2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-etilimino-imidazolidin-2-ona	465,31	465,29	487,3	0	7,6	
317	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-2-etil-fenilimino-5-fenil-imidazolidin-2-tiona	412,19	412,18	434,17	0	9,4	
318	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-ciclopentilimino-imidazolidin-2-ona	412,16	412,16	434,14	0	0.004	
319	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-5-(3-cloro-2,6-difluoro-fenil)-4-1,2,2-trimetil-propilimino-imidazolidin-2-ona	446,19	446,18	468,17	468,15	6,7	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
320	2-(1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2-tioxo-5-p-tolilimidazolidin-4-ilidenamino)propanoato de metilo	408,18	408,23	430,16	0	5,8	
321	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-5-(4-bromo-fenil)-4-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilimino-imidazolidin-2-ona	495,15	495,14	517,13	0	0.004	
322	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-benzotriazol-1-ilmetilimino-5-(4-dimetilamino-fenil)-imidazolidin-2-ona	466,24	466,25	488,22	0	1,3	
323	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilimino-imidazolidin-2-ona	469,19	469,19	491,17	0	0,4	
324	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-benzotriazol-1-ilmetilimino-5-m-tolil-imidazolidin-2-ona	437,21	437,22	459,19	0	3,1	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
325	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-benzotriazol-1-ilmetilimino-imidazolidin-2-ona	347,15	347,15	369,14	0	6,7	
326	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(6-bromo-benzol,3dioxol-5-il)-4-1,2-difenil-etilimino-imidazolidin-2-ona	594,15	594,15	616,13	0	0.004	
327	4-(2-Oxo-2-(piperidin-1-il)etilimino)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(5-bromobenzo[d][1,3]dioxol-6-il)imidazolidin-2-ona	554,15	554,15	576,13	0	0.004	
328	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-metilimino-5-(6-metil-4-oxo-4H-cromen-3-il)-imidazolidin-2-ona	388,16	388,17	410,15	0	1,3	
329	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-5-(2,4-dimetil-fenil)-4-2-hidroxi-ciclohexilimino-imidazolidin-2-ona	418,27	418,25	440,25	0	6,7	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
330	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-(2,3-dihidro-benzol, 4dioxin-6-ilimino-5-(2,4-dimetil-ciclohex-3-enil)-imidazolidin-2-ona	474,24	474,23	496,22	0	9,4	
331	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(4-bromo-fenil)-4-2,3-dihidro-benzol, 4dioxin-6-ilimino-imidazolidin-2-ona	504,09	504,09	526,07	0	0.004	
332	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-5-(2,4-dimetil-fenil)-4-1,1,3,3-tetrametil-butylimino-imidazolidin-2-ona	448,31	448,29	470,29	0	9,4	
333	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(4-bromo-fenil)-4-indan-1-ilimino-imidazolidin-2-ona	486,12	486,11	508,1	0	0.004	
334	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-5-(3-bromo-fenil)-4-2,3-dihidro-benzo-1,4-dioxin-6-ilimino-imidazolidin-2-ona	504,09	504,09	526,07	0	0,4	
335	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(3,5-difluoro-fenil)-4-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-propilimino-imidazolidin-2-ona	453,22	453,2	475,2	0	1,3	

(continuación)

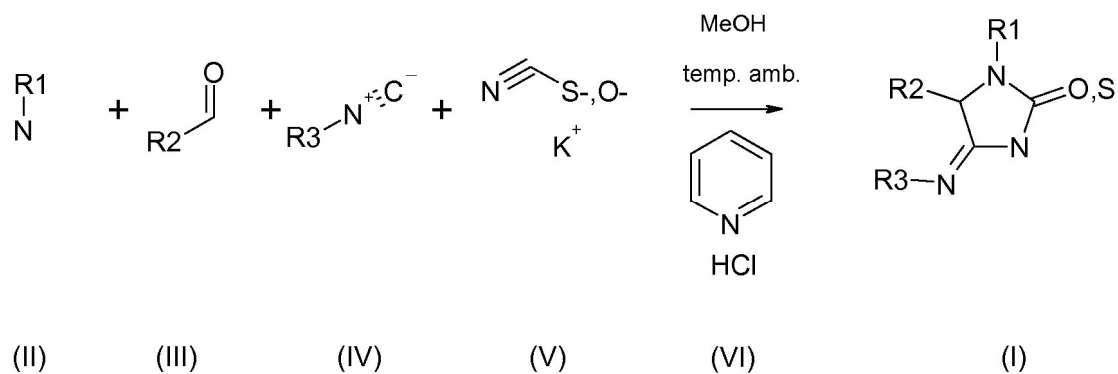
Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
336	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(3-bromo-fenil)-4-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilimino-imidazolidin-2-ona	500,14	500,13	522,12	0	0.004	
337	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-benzotriazol-1-ilmetilimino-5-(2-fluoro-fenil)-imidazolidin-2-ona	441,18	441,19	463,16	0	1,3	
338	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(3-bromo-fenil)-4-1,2-difenil-etilimino-imidazolidin-2-ona	550,16	550,15	572,14	0	0.004	
339	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-metilimino-imidazolidin-2-ona	358,1	358,12	380,08	0	0,4	
340	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(4-cloro-fenil)-4-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilimino-imidazolidin-2-ona	453,17	453,17	475,16	0	4	
341	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-5-(3-bromo-fenil)-4-2-morfolin-4-il-etilimino-imidazolidin-2-ona	483,15	483,15	505,13	0	1,3	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	Cl ₅₀ [µM]	Estructura
342	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(3-bromo-fenil)-4-2-oxo-2-tio morfolin-4-il-etilimino-imidazol-2-ona	513,1	513,09	535,08	0	0,4	
343	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-etilimino-5-quinolin-4-il-imidazol-2-ona	484,25	484,23	506,23	0	6,7	
344	1-(3H-Benzoimidazol-5-il)-4-cicloheptilimino-5-(2,4-dimetil-fenil)-imidazol-2-ona	432,27	432,28	454,25	0	4,9	
345	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-4-2-piridin-2-il-etilimino-imidazol-2-ona	454,21	454,21	476,19	0	4	

Síntesis de los ejemplos**Esquema de síntesis 1:**

- 5 Los compuestos se sintetizaron de acuerdo con el esquema de síntesis general 1 y su identidad se confirmó por espectrometría de masas.

Esquema 1

Se dispersó amina (II), 50 µl 0,2M, en metanol (seco) sobre placas de 96 pocillos. A continuación, se añadieron

aldehídos (III), 50 µl 0,2M en metanol (seco). Se apilaron las placas de pocillos durante 30 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió isocianuro (IV), 50 µl 0,2 M, en metanol (seco) y 50 µl 0,4M de mezcla de cianato de potasio o tiocianato de potasio (V) y clorhidrato de piridina (VI). Se sellaron las placas de pocillos y se apilaron durante 48 horas a temperatura ambiente. Después de la completación, se evaporó el disolvente.

- 5 Todos los compuestos se sometieron a prueba de inmediato para determinar su actividad como inhibidores de hQC. Se descubrió que los valores de CI_{50} estaban en el intervalo de 0,01 a 50 µM cuando se sometieron a prueba directamente después de la síntesis (es decir, sin purificación).

Descripción de síntesis detallada

- 10 Se prepararon varios compuestos de la invención por síntesis preparativa siguiendo la ruta usada para la síntesis paralela.

Tratamiento general

- 15 La amina apropiada (II) (1 mmol) y aldehído (II) (1 mmol) se combinaron en metanol (2 ml, seco). Después de 2 horas, se añadieron 2 ml de una solución de KOCN (KSCN) (V) (2mmol) y clorhidrato de piridina (VI) (2mmol) en MeOH. Finalmente, se añade el isocianuro apropiado (IV) (1mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 48 h. Después de la evaporación del disolvente, se purificó el residuo con procedimientos cromatográficos.

Se determinó la pureza de los compuestos por HPLC-EM. Se midió el valor de CI_{50} frente a hQC usando el ensayo fluorescente.

Purificación y caracterización

- 20 Se purificaron los productos de reacción brutos resultantes en un procedimiento automático usando una HPLC-EM semi-preparativa con muestreo desencadenado en masa del pico deseado:

Purificación por medio de HPLC-EM semi-preparativa

Instrumentación:

- 25 2 x Varian PrepStar SD-1
1x Dionex P580 Bomba 1 Canal (MakeUP I)
1x Dionex AXP-MS (MakeUP II)
1x Dionex MSQ
1x Dionex UVD 340V- Prep, Célula de flujo
Manipulador de Líquido Gilson 215

Columna:

- 30 SunFire Prep C18 OBD 5 µm 19x50 mm

Procedimiento:

- Caudal de la columna: 30 ml/min
Disolvente A: metanol, ácido acético al 0,3 %
Disolvente B: agua, ácido acético al 0,3 %

- 35 Tabla de tiempo para gradiente:

Tiempo (min)	Disolvente A	Disolvente B
0,0	30,00	70,00
10,0	100,00	0,00
14,0	100,00	0,00
14,4	30,00	70,00
16,4	30,00	70,00

Detección:

UV 254 nm, detector de espectrómetro de masas (API-ES, positivo)

Verificación del compuesto

- 5 Se realizó la verificación del compuesto por medio de HPLC-EM analítica después de la purificación usando la siguiente instrumentación, columna y procedimiento:

Procedimiento analítico para la pureza del compuesto

Instrumentación:

Agilent MSD 1100

Columna:

- 10 YMCODS-A 2,1x50, 3 um

Procedimiento:

Caudal de la columna: 0.600 ml/min

Disolvente A: acetonitrilo, ácido acético al 0,5 %

Disolvente B: agua al 90 %, acetonitrilo al 10 %, ácido acético al 0,5 %

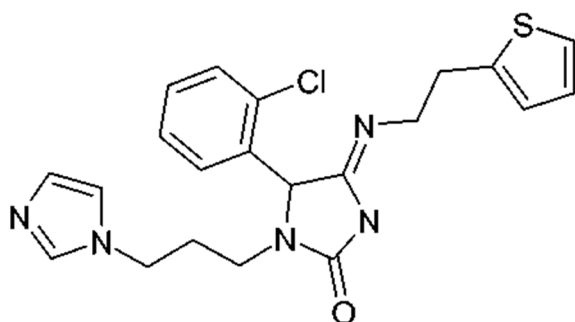
- 15 Tabla de tiempo para gradiente:

Tiempo (min)	Disolvente A	Disolvente B
0,0	0,00	100,00
2,5	90,00	10,00
4,0	90,00	10,00
4,5	0,00	100,00
6,0	0,00	100,00

Detección:

UV 254 nm, detector de espectrómetro de masas (API-ES, positivo)

Compuesto 43: 5-(2-cloro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-(2-tiofen-2-il-etilimino)-imidazolidin-2-ona

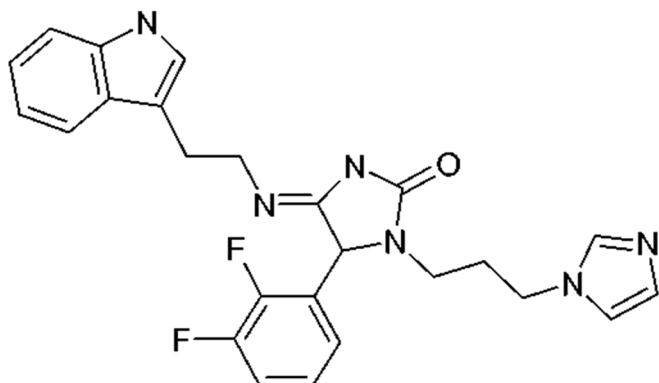


- 20 Se combinaron 3-imidazol-1-il-propilamina (1 mmol) y 2-clorobenzaldehído (1 mmol) en metanol (2 ml, seco). Después de 2 horas, se añadieron 2 ml de una solución de KOCN (KSCN) (2mmol) y clorhidrato de piridina (2mmol) en MeOH. Finalmente, se añade 2-(2-isociano-etil)-tiofeno (1mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 48 h. Después de la evaporación del disolvente, se purificó el residuo con procedimientos cromatográficos.

Peso molecular (g/mol): 427,96

- 25 RT - UV254nm (min): 2,6

Cl₅₀ hQC(nM): 858

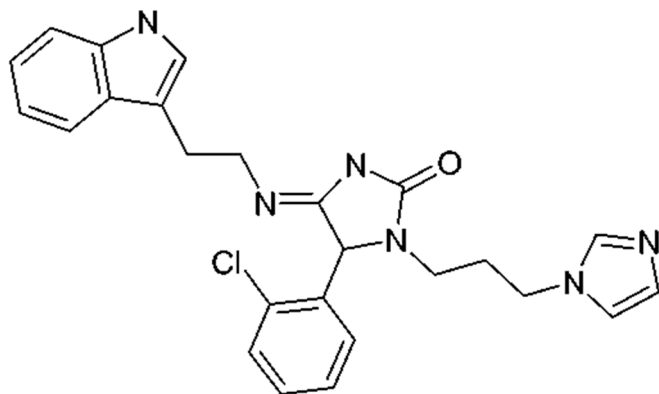
Compuesto 52: 5-(2,3-Difluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-(2-(1H-indol-3-il)-etilimino)-imidazolidin-2-ona

- 5 Se combinaron 3-imidazol-1-il-propilamina (1 mmol) y 2,3-difluorobenzaldehído (1 mmol) en metanol (2 ml, seco). Después de 2 horas, se añadieron 2 ml de una solución de KOCN (KSCN) (2mmol) y clorhidrato de piridina (2mmol) en MeOH. Finalmente, se añade 3-(2-Isociano-etil)-1H-indol (1mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 48 h. Después de la evaporación del disolvente, se purificó el residuo con procedimientos cromatográficos.

Peso molecular (g/mol): 462,51

RT - UV254nm (min): 2,75

- 10 Cl_{50} hQC(nM): 626

Compuesto 55: 5-(2-cloro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-(2-(1H-indol-3-il)-etilimino)-imidazolidin-2-ona

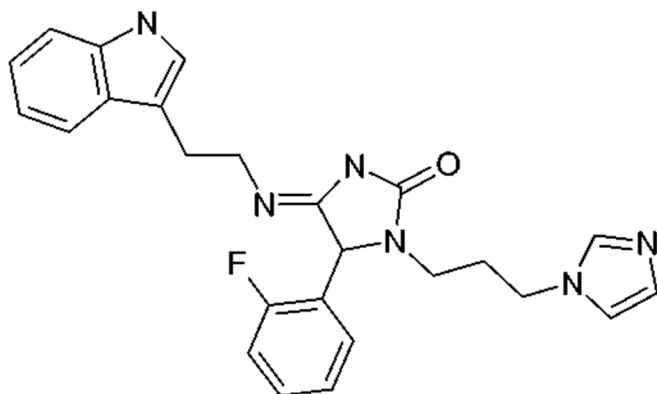
- 15 Se combinaron 3-imidazol-1-il-propilamina (1 mmol) y 2-clorobenzaldehído (1 mmol) en metanol (2 ml, seco). Después de 2 horas, se añadieron 2 ml de una solución de KOCN (KSCN) (2mmol) y clorhidrato de piridina (2mmol) en MeOH. Finalmente, se añade 3-(2-Isociano-etil)-1H-indol (1mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 48 h. Después de la evaporación del disolvente, se purificó el residuo con procedimientos cromatográficos.

Peso molecular (g/mol): 460,97

RT - UV254nm (min): 2,78

Cl_{50} hQC(nM): 482

- 20 **Compuesto 61: 5-(2-Fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-(2-(1H-indol-3-il)-etilimino)-imidazolidin-2-ona**



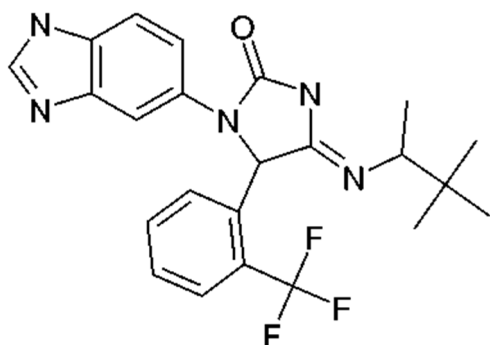
- 5 Se combinaron 3-imidazol-1-il-propilamina (1 mmol) y 2-Fluorobenzaldehído (1 mmol) en metanol (2 ml, seco). Después de 2 horas, se añadieron 2 ml de una solución de KOCN (KSCN) (2mmol) y clorhidrato de piridina (2mmol) en MeOH. Finalmente, se añade 3-(2-isociano-etil)-1H-indol (1mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 48 h. Después de la evaporación del disolvente, se purificó el residuo con procedimientos cromatográficos.

Peso molecular (g/mol): 444,52

RT - UV254nm (min): 2,70

Cl₅₀ hQC(nM): 452

- 10 **Compuesto 138: 1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-5-(2-trifluorometil-fenil)-4-1,2,2-trimetil-propilimino –imidazolidin-2-ona**



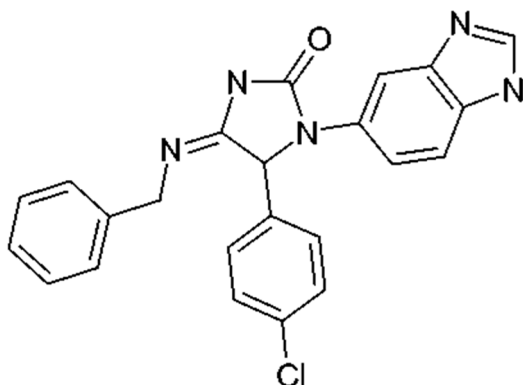
- 15 Se combinaron 1H-benzoimidazol-5-ilamina (1 mmol) y 2-trifluorometil-benzaldehído (1 mmol) en metanol (2 ml, seco). Después de 2 horas, se añadieron 2 ml de una solución de KOCN (KSCN) (2mmol) y clorhidrato de piridina (2mmol) en MeOH. Finalmente, se añade 3-isociano-2,2-dimetil-butano (1 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 48 h. Después de la evaporación del disolvente, se purificó el residuo con procedimientos cromatográficos.

Peso molecular (g/mol): 443,48

RT - UV254nm (min): 3,05

Cl₅₀ hQC(nM): 1225

- Compuesto 162: 1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-4-bencilimino-5-(4-cloro-fenil)-imidazolidin-2-ona**



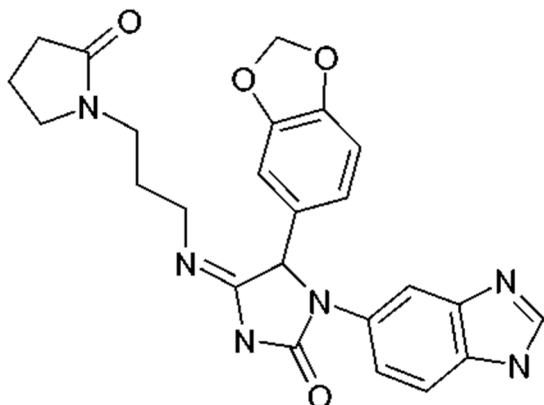
5 Se combinaron 1H-benzimidazol-5-ilamina (1 mmol) y 4-clorobenzaldehído (1 mmol) en metanol (2 ml, seco). Después de 2 horas, se añadieron 2 ml de una solución de KOCN (KSCN) (2mmol) y clorhidrato de piridina (2mmol) en MeOH. Finalmente, se añade isocianuro de bencilo (1mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 48 h. Después de la evaporación del disolvente, se purificó el residuo con procedimientos cromatográficos.

Peso molecular (g/mol): 415,89

RT - UV254nm (min): 2,87

Cl₅₀ hQC(nM): 19,5

10 **Compuesto 168:** 5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1-(1H-benzimidazol-5-il)-4-(3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilimino)-imidazolidin-2-ona



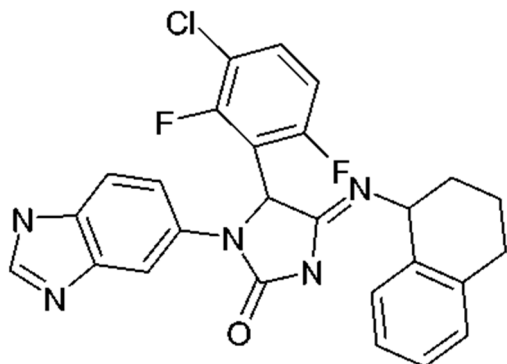
15 Se combinaron 1H-benzimidazol-5-ilamina (1 mmol) y Benzo[1,3]dioxol-5-carbaldehído (1 mmol) en metanol (2 ml, seco). Después de 2 horas, se añadieron 2 ml de una solución de KOCN (KSCN) (2mmol) y clorhidrato de piridina (2mmol) en MeOH. Finalmente, se añade 1-(3-isociano-propil)-pirrolidin-2-ona (1mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 48 h. Después de la evaporación del disolvente, se purificó el residuo con procedimientos cromatográficos.

Peso molecular (g/mol): 460,50

RT - UV254nm (min): 2,40

Cl₅₀ hQC(nM): 27,4

20 **Compuesto 183:** 1-(1H-Benzimidazol-5-il)-5-(3-cloro-2,6-difluoro-fenil)-4-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilimino)-imidazolidin-2-ona



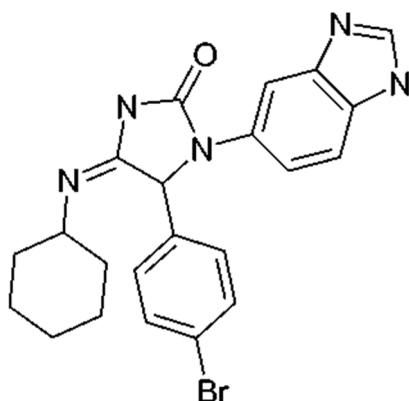
- 5 Se combinaron 1H-benzoimidazol-5-ilamina (1 mmol) y 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído (1 mmol) en metanol (2 ml, seco). Después de 2 horas, se añadieron 2 ml de una solución de KOCN (KSCN) (2mmol) y clorhidrato de piridina (2mmol) en MeOH. Finalmente, se añade 1 -isociano-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno (1mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 48 h. Después de la evaporación del disolvente, se purificó el residuo con procedimientos cromatográficos.

Peso molecular (g/mol): 491,93

RT - UV254nm (min): 3,00

Cl₅₀ hQC(nM): 80,8

- 10 **Compuesto 199: 1 -(1 H-Benzoimidazol-5-il)-5-(4-bromo-fenil)-4-(ciclohexilimino)-imidazolidin-2-ona**



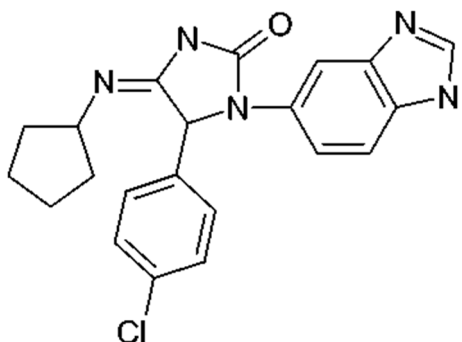
- 15 Se combinaron 1H-benzoimidazol-5-ilamina (1 mmol) y 4-bromobenzaldehído (1 mmol) en metanol (2 ml, seco). Después de 2 horas, se añadieron 2 ml de una solución de KOCN (KSCN) (2mmol) y clorhidrato de piridina (2mmol) en MeOH. Finalmente, se añade 3- isociano-ciclohexano (1mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 48 h. Después de la evaporación del disolvente, se purificó el residuo con procedimientos cromatográficos. Rendimiento: 0,290 g (64 %); pf: 205 °C, RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-D₆): 1,05-1,12 (m, 3 H, CH₂), 1,22-1,28 (m, 3 H, CH₂), 1,52-1,74 (m, 4 H, CH₂), 1,86-1,89 (m, 1 H, CH₂), 4,40 (s, a., 1 H, NH), 5,98 (s, 1 H, CH-N), 7,24 (d, ³J=8,6 Hz, 2 H, Ar), 7,36 (d, ³J=6,6 Hz, 1 H, bencimid), 7,48 (d, ³J=8,6 Hz, 2 H, Ar), 7,64 (s, a., 1 H, NH), 8,04 (d, ³J=7,6 Hz, 1 H, imidazol), 8,08 (s, 1 H, imidazol), 12,31 (s, a., 1 H, NH). EM m/z 452,3 (M+H)⁺, HPLC (254 nm): ta 2,95 min (100 %)

- 20 Peso molecular (g/mol): 452,36

RT - UV254nm (min): 2,95

Cl₅₀ hQC(nM): 23,5

Compuesto 211: 1 -(1 H-Benzoimidazol-5-il)-5-(4-cloro-fenil)-4-ciclopentilimino-imidazolidin-2-ona



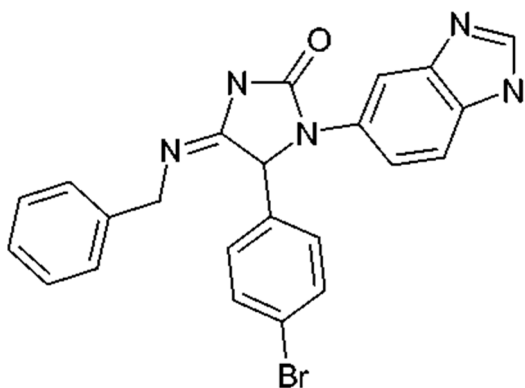
5 Se combinaron 1H-benzoimidazol-5-ilamina (1 mmol) y 4-clorobenzaldehído (1 mmol) en metanol (2 ml, seco). Después de 2 horas, se añadieron 2 ml de una solución de KOCN (KSCN) (2mmol) y clorhidrato de piridina (2mmol) en MeOH. Finalmente, se añade 3-isociano-ciclopentano (1mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 48 h. Después de la evaporación del disolvente, se purificó el residuo con procedimientos cromatográficos.

Peso molecular (g/mol): 393,88

RT - UV254nm (min): 2,81

Cl₅₀ hQC(nM): 37,7

Compuesto 216: 1-(1 H-Benzoimidazol-5-il)-4-bencilimino-5-(4-bromo-fenil)-imidazolidin-2-ona



10

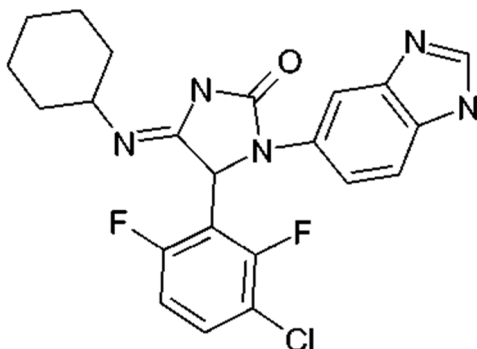
Se combinaron 1H-benzoimidazol-5-ilamina (1 mmol) y 4-bromobenzaldehído (1 mmol) en metanol (2 ml, seco). Después de 2 horas, se añadieron 2 ml de una solución de KOCN (KSCN) (2mmol) y clorhidrato de piridina (2mmol) en MeOH. Finalmente, se añade isocianuro de 3-bencilo (1 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 48 h. Después de la evaporación del disolvente, se purificó el residuo con procedimientos cromatográficos. Rendimiento: 0,230 g (50 %); pf: 244 °C, RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-D₆): 4,46 (t, ³J=5,1 Hz, 2 H, CH₂), 6,18 (s, 1 H, CH-N), 7,17 (m, 8 H, Ar), 7,39 (d, ³J=8,7 Hz, 1 H, bencimid), 7,48 (dd, ³J=6,6 Hz, ⁴J=1,9 Hz, 2 H, Ar), 7,67 (s, a., 1 H, NH), 8,08 (s, 1 H, bencimid), 8,67 (t, 1 H, Ar), 12,36 (s, a., 1 H, NH). . EM m/z 460,3 (M+H)⁺, HPLC (254 nm): ta 2,86 min (100 %)

15

Peso molecular (g/mol): 460,34

20 Cl₅₀ hQC(nM): 22

Compuesto 220: 1-(1 H-Benzoimidazol-5-il)-5-(3-cloro-2,6-difluoro-fenil)-4-(ciclohexilimino)-imidazolidin-2-ona



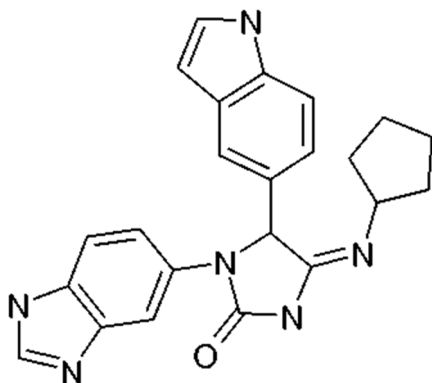
- 5 Se combinaron 1H-benzoimidazol-5-ilamina (1 mmol) y 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído (1 mmol) en metanol (2 ml, seco). Después de 2 horas, se añadieron 2 ml de una solución de KOCN (KSCN) (2mmol) y clorhidrato de piridina (2mmol) en MeOH. Finalmente, se añade isociano-ciclohexano (1mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 48 h. Después de la evaporación del disolvente, se purificó el residuo con procedimientos cromatográficos.

Peso molecular (g/mol): 443,89

RT - UV254nm (min): 2,88

Cl₅₀ hQC(nM): 98,4

- 10 **Compuesto 226: 1-(1 H-Benzoimidazol-5-il)-4-(ciclopentilimino)-5-(1 H-indol-5-il)-imidazolidin-2-ona**



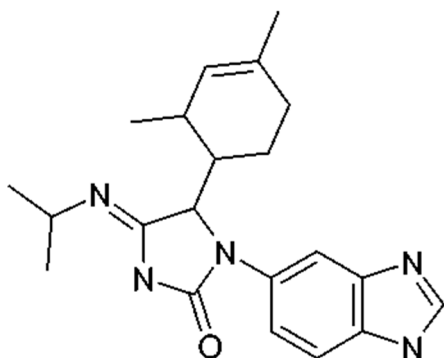
- 15 Se combinaron 1H-benzoimidazol-5-ilamina (1 mmol) y 1H-indol-5-carbaldehído (1 mmol) en metanol (2 ml, seco). Después de 2 horas, se añadieron 2 ml de una solución de KOCN (KSCN) (2mmol) y clorhidrato de piridina (2mmol) en MeOH. Finalmente, se añade isociano-ciclopentano (1mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 48 h. Después de la evaporación del disolvente, se purificó el residuo con procedimientos cromatográficos. Rendimiento: 0,107 g (27 %); pf: 210 °C, RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-D₆): 1,20-1,25 (m, 1 H, CH₂), 1,38-1,56 (m, 5 H, CH₂), 1,70-1,79 (m, 1 H, CH₂), 1,82-1,90 (m, 1 H, CH₂), 4,08-4,14 (m, 1 H, CH₂-CH), 5,91 (s, 1 H, CH-N), 6,33-6,36 (m, 1 H, Ar), 6,85 (dd, ³J=8,3 Hz, ⁴J=1,7 Hz, 1 H, Ar), 7,24-7,33 (m, 4 H, 3 H Ar, 1 H bencimid), 7,52 (s, 1 H, bencimid), 7,63 (s, 1 H, bencimid), 7,86 (m, 1 H, NH), 8,06 (s, 1 H, bencimid), 11,05 (s, 1 H, NH), EM m/z 399,4 (M+H)⁺, HPLC (254 nm): tr 2,56 min (100 %), calc: C: 69,33, H: 5,57, N: 21,09, hallado: C: 63,34, H: 6,16, N: 19,04 corresponde a C₂₃H₂₂N₆O + 2,0 H₂O

Peso molecular (g/mol): 398,47

RT - UV254nm (min): 2,56

Cl₅₀ hQC(nM): 34,5

- 25 **Compuesto 254 1-(1 H-Benzoimidazol-5-il)-5-(2,4-dimetil-ciclohex-3-enil)-4-(isopropilimino)-imidazolidin-2-ona**



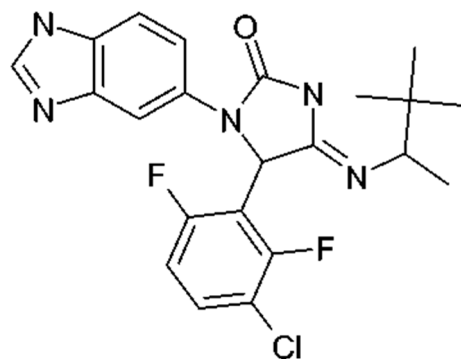
5 Se combinaron 1H-benzimidazol-5-ilamina (1 mmol) y 2,4-dimetil-ciclohex-3-en-carbaldehído (1 mmol) en metanol (2 ml, seco). Después de 2 horas, se añadieron 2 ml de una solución de KOCN (KSCN) (2mmol) y clorhidrato de piridina (2mmol) en MeOH. Finalmente, se añade 2-isociano-propano (1mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 48 h. Después de la evaporación del disolvente, se purificó el residuo con procedimientos cromatográficos.

Peso molecular (g/mol): 365,48

RT - UV254nm (min): 2,77

Cl₅₀ hQC(nM): 997

10 **Compuesto 274:** 1 -(1 H-Benzoimidazol-5-il)-5-(3-cloro-2,6-difluoro-fenil)-4-(1,2,2-trimetil-propilimino)-imidazolidin-2-ona



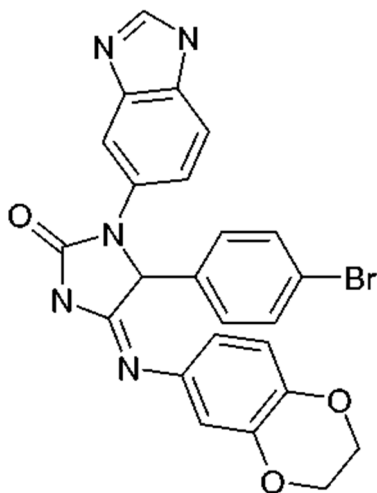
15 Se combinaron 1H-benzimidazol-5-ilamina (1 mmol) y 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído (1 mmol) en metanol (2 ml, seco). Después de 2 horas, se añadieron 2 ml de una solución de KOCN (KSCN) (2mmol) y clorhidrato de piridina (2mmol) en MeOH. Finalmente, se añade 3-isociano-2,2-dimetil-butano (1 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 48 h. Después de la evaporación del disolvente, se purificó el residuo con procedimientos cromatográficos.

Peso molecular (g/mol): 445,90

RT - UV254nm (min): 2,95

Cl₅₀ hQC(nM): 101

20 **Compuesto 331:** 1 -(1 H-Benzoimidazol-5-il)-5-(4-bromo-fenil)-4-[2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilimino]-imidazolidin-2-ona



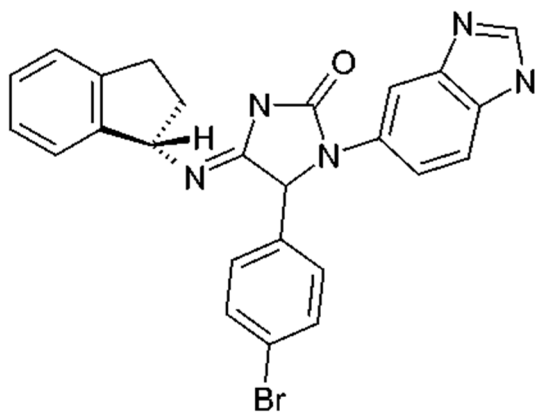
- 5 Se combinaron 1H-benzimidazol-5-ilamina (1 mmol) y 4-bromobenzaldehído (1 mmol) en metanol (2 ml, seco). Después de 2 horas, se añadieron 2 ml de una solución de KOCN (KSCN) (2mmol) y clorhidrato de piridina (2mmol) en MeOH. Finalmente, se añade 6-isociano-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina (1 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 48 h. Después de la evaporación del disolvente, se purificó el residuo con procedimientos cromatográficos.

Peso molecular (g/mol): 504,35

RT - UV254nm (min): 2,92

Cl₅₀ hQC(nM): 66,8

- 10 **Compuesto 333: 1-(1 H-Benzimidazol-5-il)-5-(4-bromo-fenil)-4-((S)-indan-1 -ilimino)-imidazolidin-2-ona**



- 15 Se combinaron 1H-benzimidazol-5-ilamina (1 mmol) y 4-bromobenzaldehído (1 mmol) en metanol (2 ml, seco). Después de 2 horas, se añadieron 2 ml de una solución de KOCN (KSCN) (2mmol) y clorhidrato de piridina (2mmol) en MeOH. Finalmente, se añade 3- (S)-1-isociano-indano (1mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 48 h. Después de la evaporación del disolvente, se purificó el residuo con procedimientos cromatográficos.

Peso molecular (g/mol): 486,38

RT - UV254nm (min): 3,00

Cl₅₀ hQC(nM): 28,2

Ejemplos de la invención

- 20 *Ejemplo 1: Ensayos para determinar la actividad de glutaminil ciclasa*

Ensayos fluorométricos

- 5 Se realizaron todas las medidas con un lector BioAssay HTS-7000Plus para microplacas (Perkin Elmer) a 30 °C. Se evaluó fluorométricamente la actividad de QC usando H-Gln-βNA. Las muestras consistieron en sustrato fluorogénico 0,2 mM, piroglutamil aminopeptidasa 0,25 U (Unizyme, Hørsholm, Dinamarca) en Tris/HCl 0,2 M, pH 8,0 que contiene EDTA 20 mM y una alícuota apropiadamente diluida de QC en un volumen final de 250 μl. Las longitudes de onda de excitación/emisión fueron 320/410 nm. Se iniciaron las reacciones de ensayo por la adición de glutaminil ciclasa. Se determinó la actividad de QC a partir de una curva estándar de β-naftilamina bajo las condiciones de ensayo. Se define una unidad como la cantidad de QC que cataliza la formación de 1 μmol de pGlu-βNA a partir de H-Gln-βNA por minuto bajo las condiciones descritas.
- 10 En un segundo ensayo fluorométrico, se determinó la actividad de QC usando H-Gln-AMC como sustrato. Se llevaron a cabo las reacciones a 30 °C utilizando el lector NOVOSTar para microplacas (BMG Labtechnologies). Las muestras consistieron en concentraciones variables del sustrato fluorogénico, 0,1 U de piroglutamil aminopeptidasa (Qiagen) en Tris/HCl 0,05 M, pH 8,0 que contiene EDTA 5 mM y una alícuota apropiadamente diluida de QC en un volumen final de 250 μl. Las longitudes de onda de excitación/emisión fueron 380/460 nm. Se iniciaron las reacciones de ensayo por la adición de glutaminil ciclasa. Se determinó la actividad de QC a partir de una curva estándar de 7-amino-4-metilcumarina bajo las condiciones de ensayo. Se evaluaron los datos cinéticos usando el programa informático GraFit.

Ensayo espectrofotométrico de QC

- 20 Se usó este ensayo novedoso para determinar los parámetros cinéticos para la mayoría de los sustratos de QC. Se analizó espectrofotométricamente la actividad de QC usando un procedimiento continuo, que se derivó adaptando un ensayo discontinuo previo (Bateman, R. C. J. 1989 J Neurosci Methods 30, 23-28) utilizando glutamato deshidrogenasa como enzima auxiliar. Las muestras consistieron en el sustrato de QC respectivo, NADH 0,3 mM, ácido α-cetoglutarico 14 mM y 30 U/ml de glutamato deshidrogenasa en un volumen final de 250 μl. Se iniciaron las reacciones por adición de QC y se siguieron monitorizando la disminución en la absorbancia a 340 nm durante 8-15 min.
- 25 Se evaluaron las velocidades iniciales y se determinó la actividad enzimática a partir de una curva estándar de amoníaco bajo las condiciones de ensayo. Se midieron todas las muestras a 30 °C, usando el lector SPECTRAFluor Plus o bien Sunrise (ambos de TECAN) para microplacas. Se evaluaron los datos cinéticos usando el programa informático GraFit.

Ensayo del inhibidor

- 30 Para someter a prueba el inhibidor, la composición de muestra fue la misma que se describe anteriormente, a excepción del compuesto inhibidor putativo añadido. Para una prueba rápida de la inhibición de QC, las muestras contenían 4 mM del inhibidor respectivo y una concentración de sustrato a 1 K_M. Para investigaciones detalladas de la inhibición y la determinación de los valores K_i, se investigó en primer lugar la influencia del inhibidor sobre las enzimas auxiliares. En cada caso, no hubo influencia en ninguna enzima detectada, permitiendo así la determinación fiable de la inhibición de QC. Se evaluó la constante de inhibición ajustando el conjunto de curvas de progreso a la ecuación general para la inhibición competitiva usando el programa informático GraFit.

Ejemplo 2: Espectrometría de masas MALDI-TOF

- 40 Se llevó a cabo una espectrometría de masas de desorción ionización láser asistida por matriz usando el sistema de Hewlett-Packard G2025 LD-TOF con un analizador de tiempo de vuelo lineal. Se equipó el instrumento con un láser de nitrógeno de 337 nm, una fuente de aceleración potencial (5 kV) y un tubo de vuelo de 1,0 m. El funcionamiento del detector estaba en el modo de ión positivo y las señales se registraron y se filtraron usando un osciloscopio de almacenamiento digital LeCroy 9350M unido a un ordenador personal. Se mezclaron las muestras (5 μl) con volúmenes iguales de solución de matriz. Para la solución de la matriz se usó DHAP/DAHC, preparado disolviendo 30 mg de 2',6'-dihidroxiacetofenona (Aldrich) y 44 mg de diamonio-hidrogenocitrato (Fluka) en 1 ml de acetonitrilo/TFA al 0,1 % en agua (1/1, v/v). Se transfiere un pequeño volumen (≈ 1 μl) de la mezcla matriz-analito a una punta de sonda y de inmediato se evapora en una cámara de vacío (accesorio de prep. muestra de Hewlett-Packard G2024A) para garantizar una cristalización de la muestra rápida y homogénea.

- 50 Para una prueba a largo plazo de ciclación de Glu¹, se incubaron péptidos derivados de Aβ en 100 μl de tampón acetato de sodio 0,1 M, pH 5,2 o tampón Bis-Tris 0,1 M, pH 6,5 a 30 °C. Se aplicaron los péptidos en concentraciones de 0,5 mM [Aβ(3-11)a] o 0,15 mM [Aβ(3-21)a], y se añadió 0,2 U de QC a las 24 horas. En el caso de Aβ(3-21)a, los ensayos contenían DMSO al 1 %. A diferentes tiempos, se retiraron las muestras del tubo de ensayo, se extrajeron los péptidos usando ZipTips (Millipore) de acuerdo con las recomendaciones del fabricante, se mezclaron con una solución de matriz (1:1 v/v) y posteriormente se registraron los espectros de masas. Los controles negativos no contenían QC o bien contenían enzima desactivada por calor. Para los estudios del inhibidor, la composición de muestra fue la misma que se describe anteriormente, con excepción del compuesto inhibidor añadido (5 mM o 2 mM de un compuesto de prueba de la fórmula (I)).

Los primeros inhibidores de QC se divulgaron en los documentos WO 2004/098591 y WO 2005/075436. No existen otros inhibidores de QC potentes conocidos en la técnica. Lo mismo es cierto para combinaciones y composiciones

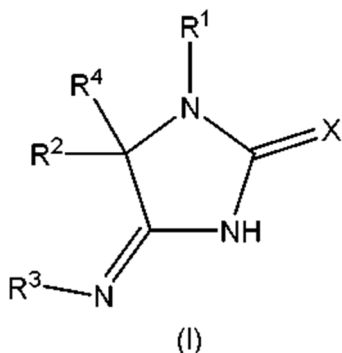
5 para el tratamiento de enfermedades neuronales que comprenden inhibidores de QC. Los compuestos y combinaciones de la invención pueden tener la ventaja de que son, por ejemplo, más potentes, más selectivos, tienen menos efectos secundarios, tienen mejores propiedades de formulación y estabilidad, tienen mejores propiedades farmacocinéticas, están más biodisponibles, pueden cruzar la barrera hematoencefálica y son más eficaces en el cerebro de los mamíferos, son más compatibles o eficaces en combinación con otros fármacos o se sintetizan más fácilmente que otros compuestos de la técnica anterior.

10 En toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto lo requiera de otro modo, la palabra 'comprende', y variaciones tales como 'comprenden' y 'comprendiendo', se entenderá que implica la inclusión de un número entero, etapa, grupo de números enteros o grupo de etapas establecidos pero no la exclusión de ningún otro número entero, etapa, grupo de números enteros o grupo de etapas.

La invención engloba todas las combinaciones de grupos preferentes y más preferentes y modos de realización de los grupos enumerados anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),



- 5 o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo todos los tautómeros y estereoisómeros del mismo, en la que

R^1 representa 3-imidazol-1-il propilo o 1H-bencimidazolilo;

- 10 R^2 representa alquilo C_{1-8} , que puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo; cicloalquilo C_{3-10} o cicloalqueno C_{5-10} de los que cualquiera puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ; fenilo; naftilo; -fenil-heterociclilo, en la que heterociclilo es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O; (2-metil)-(4-pirrolidin-1-il)-fenilo; (3-metil)-(4-pirrolidin-1-il)-fenilo; H; heteroarilo, en la que heteroarilo es un anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, S y O;

- 15 en la que los grupos fenilo, naftilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , haloalquilo C_{1-4} , -tiometilo, - SO_2Me , OMe, cicloalquilo C_{3-6} , - SO_2 -cicloalquilo C_{3-6} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , COMe, alcoxi C_{1-4} (alquil C_{1-4}), nitro, fluoro, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, oxo, - $C(O)OH$, - $C(O)OMe$, - NH_2 , -NHMe, dimetilamino-, - $C(O)N$ (alquil C_{1-4})₂, - $C(O)NH_2$ y - $C(O)NH$ (alquil C_{1-4});

o heterociclilo, en la que heterociclilo es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} , hidroxilo y oxo;

- 20 R^3 representa alquilo C_{1-8} , que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alcoxi C_{1-4} , - NH_2 , -NH-alquilo C_{1-4} , -N(alquil C_{1-4})₂, hidroxilo y - $C(O)O$ (alquil C_{1-4}); cicloalquilo C_{3-10} o cicloalqueno C_{5-10} de los que cualquiera puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo; -alquil C_{1-4} -fenilo; -alquil C_{1-4} (fenil)₂; -alquil C_{1-4} -heteroarilo o heteroarilo, en la que heteroarilo es un anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, S y O; -fenil-O-fenilo; arilo seleccionado de fenilo, naftilo, pentaleno, indeno, indano y 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo; o -hidroxialquil C_{1-4} -fenilo;
- 25

en la que los grupos arilo y fenilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-4} , fluoro-alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halógeno e hidroxilo;

- 30 y en la que los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , haloalquilo C_{1-4} , -tiometilo, - SO_2Me , OMe, cicloalquilo C_{3-6} , - SO_2 -cicloalquilo C_{3-6} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , COMe, alcoxi C_{1-4} (alquil C_{1-4}), nitro, fluoro, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, oxo, - $C(O)OH$, - $C(O)OMe$, - NH_2 , -NHMe, dimetilamino-, - $C(O)N$ (alquil C_{1-4})₂, - $C(O)NH_2$ y - $C(O)NH$ (alquil C_{1-4});

- 35 o -alquil C_{1-4} -heterociclilo, -alquil C_{1-4} - $C(O)$ -NR⁵-heterociclilo o -alquil C_{1-4} - $C(O)$ -heterociclilo en cualquiera de estos grupos el heterociclilo es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de -alquilo C_{1-4} , hidroxilo y oxo;

o 2-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-oxo-etil- o 2-(3,4-dihidro-1 H-isoquinolin-2-il)-2-oxo-etil-;

R^4 es hidrógeno;

R^5 representa H o alquilo C_{1-3} ; y

X representa O o S.

- 40 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^2 representa alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con hidroxilo; cicloalquilo C_{3-6} o cicloalqueno C_{5-6} , fenilo no sustituido, 3-ciano-fenil-, 2,3-difluoro-fenil-, 2,4-dimetil-fenil-,

- 2-cloro-fenil-, 2-etil-fenil-, 2-fluoro-fenil-, 2-hidroxi-3-metil-fenil-, 2-trifluorometil-fenil-, 3,5-dibromo-fenil-, 3,5-difluoro-fenil-, 3-bromo-fenil-, 3-cloro-2,6-difluoro-fenil-, 3-fluoro-fenil-, 4-bromo-fenil-, 4-cloro-3-fluoro-fenil-, 4-cloro-fenil-, 4-dimetilamino-fenil-, 4-fluoro-fenil-, 4-fluoro-3-cloro-fenil-, 4-hidroxi-fenil-, 4-metilsulfanil-fenil-, m-tolilo, o-tolilo, p-tolilo, 2-fluoro-6-metoxi-fenil-, 3-hidroxi-fenil-, 4-pirrolidin-1-il-fenil-, (2-metil)-(4-pirrolidin-1-il)-fenil-, (3-metil)-(4-pirrolidin-1-il)-fenil-, 1H-indol-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo-1,4-dioxin-6-ilo, 5-cloro-1H-indol-3-ilo, 6-metil-1H-indol-3-il-, 6-bromo-benzo-[1,3]-dioxol-5-ilo, 6-fluoro-1H-indol-3-ilo, benzo-1,3-dioxol-5-ilo, benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-8-ilo, 4-oxo-4H-cromen-3-ilo, 6-metil-4-oxo-4H-cromen-3-il-, 2H-pirrol-2-il-, 4-bromo-tiofen-2-il-, 6-metil-piridin-2-il-, furan-2-il-, tiofen-3-il; o heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, oxo e hidroxilo.
- 10 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R² representa H o alquilo C₁₋₈ seleccionado de metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 2,4,4-trimetil-pentilo, hexilo, hidroximetilo, 1-hidroxietil-, 2-hidroxietil-, 1-hidroxipropil-, 2-hidroxipropil- y 3-hidroxipropil-.
- 15 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R² representa cicloalquilo C₃₋₁₀ o cicloalquenilo C₅₋₁₀ seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo (por ejemplo ciclohex-1-enilo, ciclohex-2-enilo), metilciclohexenilo (por ejemplo 2-metilciclohex-2-enilo, 2-metilciclohex-3-enilo, 3-metilciclohex-2-enilo o 3-metilciclohex-3-enilo), dimetilciclohexenilo (por ejemplo 2,3-dimetil-ciclohex-3-enilo, 2,4-dimetil-ciclohex-3-enilo, 2,5-dimetil-ciclohex-3-enilo o 3,4-dimetil-ciclohex-3-enilo) y metilciclohexanilo (por ejemplo 2-metilciclohexanilo, 3-metilciclohexanilo o 4-metilciclohexanilo).
- 20 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R² representa arilo seleccionado de naftalen-2-ilo, fenilo no sustituido, 3-ciano-fenil-, 2,3-difluoro-fenil-, 2,4-dimetil-fenil-, 2-cloro-fenil-, 2-etil-fenil-, 2-fluoro-fenil-, 2-hidroxi-3-metil-fenil-, 2-trifluorometil-fenil-, 3,5-dibromo-fenil-, 3,5-difluoro-fenil-, 3-bromo-fenil-, 3-cloro-2,6-difluoro-fenil-, 4-bromo-fenil-, 4-cloro-3-fluoro-fenil-, 4-cloro-fenil-, 4-dimetilamino-fenil-, 4-fluoro-fenil-, 4-fluoro-3-cloro-fenil-, 4-hidroxi-fenil-, 4-metilsulfanil-fenil-, m-tolilo, o-tolilo, p-tolilo, 2-fluoro-6-metoxi-fenil- y 3-hidroxi-fenil-.
- 25 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R² representa 4-pirrolidin-1-il-fenil-, (2-metil)-(4-pirrolidin-1-il)-fenil-, o (3-metil)-(4-pirrolidin-1-il)-fenil-.
- 30 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R² representa heteroarilo seleccionado de 1H-indol-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo-1,4-dioxin-6-ilo, 5-cloro-1H-indol-3-ilo, 6-metil-1H-indol-3-il-, 6-bromo-benzo-[1,3]-dioxol-5-ilo, 6-fluoro-1H-indol-3-ilo, benzo-1,3-diox-5-ilo, benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-8-ilo, 4-oxo-4H-cromen-3-ilo, 6-metil-4-oxo-4H-cromen-3-il-, 2H-pirrol-2-il-, 4-bromo-tiofen-2-il-, 6-metil-piridin-2-il-, furan-2-il- y tiofen-3-il-.
- 35 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R² representa heterociclilo seleccionado de 3,4-dihidro-2H-piran-2-ilo, tetrahidrofurano-2-il-, tetrahidrofurano-3-il-, 5-metil-tetrahidrofurano-2-il- y 5-metil-tetrahidrofurano-3-il-.
- 40 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de reivindicaciones 1 a 8, en el que R³ representa alquilo C₁₋₈ seleccionado de metilo, etilo, propilo (por ejemplo n-propilo o iso-propilo), butilo (por ejemplo n-butilo, iso-butilo, sec-butilo o terc-butilo), 1,1,2-trimetil-propilo, 1,1,3,3-tetrametil-butilo, pentilo (por ejemplo n-pentilo) y hexilo (por ejemplo n-hexilo), heptilo (por ejemplo n-heptilo) o alquilo sustituido (por ejemplo alquilo C₁₋₆), seleccionados de metoxi-metil-, 1-metoxi-etil-, 2-metoxi-etil-, 1-metoxi-propil-, 2-metoxi-propil-, 3-metoxi-propil-, etoxi-metil-, 1-etoxi-etil-, 2-etoxi-etil-, 1-etoxi-propil-, 2-etoxi-propil-, 3-etoxi-propil-, aminometil-, 1-aminoetil-, 2-aminoetil-, 1-aminopropil-, 2-aminopropil-, 3-aminopropil-, 3-metilaminopropil-, 3-dimetilaminopropil-, 3-etilaminopropil-, 3-dietilaminopropil-, -CH₂C(O)OMe, -CH₂C(O)OEt, y -CHCH₃C(O)OMe.
- 45 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de reivindicaciones 1 a 8, en el que R³ representa cicloalquilo C₃₋₁₀ o cicloalquenilo C₅₋₁₀ seleccionado de ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclohexenilo (por ejemplo ciclohex-1-enilo o ciclohex-2-enilo); o R³ representa cicloalquilo o cicloalquenilo C₅₋₁₀ hidroxisustituido (por ejemplo 2-hidroxi-ciclohexil-, 3-hidroxi-ciclohexil-, 4-hidroxi-ciclohexil- o 2-hidroxiciclohexen-3-ilo).
- 50 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de reivindicaciones 1 a 8, en el que R³ representa: -alquil C₁₋₄-fenilo, seleccionado de bencilo, -metil-tolilo, 1-fenil-etil-, 2-fenil-etil-, 1-tolil-etil-, 2-tolil-etil-, 1-fenil-propil-, 2-fenil-propil-, 3-fenil-propil-, 1-tolil-propil-, 2-tolil-propil-, 3-tolil-propil-, 3,4,5-trimetoxi-bencilo, 1-(3,4,5-trimetoxifenil)-etil-, 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-etil-, 1-(3,4,5-trimetoxifenil)-propil-, 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-propil-, 3-(3,4,5-trimetoxifenil)-propil-, 4-cloro-bencil-, 4-cloro-3-metil-bencil-, 1-(4-clorofenil)-etilo, 2-(4-clorofenil)-etilo, 1-(4-clorofenil)-propilo, 2-(4-clorofenil)-propilo y 3-(4-clorofenil)-propilo; o
- 55 -alquil C₁₋₄-(fenil)₂ tal como difenilmetil-, ditolilmetil-, 1,2-difenil-etil-, 1-fenil-2-tolil-etil-, 2,2-difenil-etil-, 1,2-difenil-propil-, 1,3-difenil-propil-, 2,3-difenil-propil-, 3,3-difenil-propil-, 1,2-ditolil-etil-, 2,2-ditolil-etil-, 1,2-ditolil-propil-, 1,3-ditolil-propil-, 2,3-ditolil-propil-, 3,3-ditolil-propil- y 3-fenil-3-tolil-propil-; o
- hidroxil-alquil C₁₋₄-fenilo seleccionado de 1-hidroxi-1-fenil-metil-, 1-hidroxi-1-fenil-etil-, 2-hidroxi-2-fenil-etil-, 1-hidroxi-1-fenil-propil-, 2-hidroxi-2-fenil-propil-, 3-hidroxi-3-fenil-propil-, 1-hidroxi-2-fenil-etil-, 2-hidroxi-1-fenil-etil-,

- 1-hidroxi-2-fenil-propil-, 1-hidroxi-3-fenil-propil-, 2-hidroxi-3-fenil-propil-, 2-hidroxi-1-fenil-propil-, 3-hidroxi-1-fenil-propil- y 3-hidroxi-2-fenil-propil-.
- 5 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de reivindicaciones 1 a 8, en el que R³ representa -alquil C₁₋₄-heteroarilo seleccionado de 1H-indol-5-ilmetil-, 1H-indol-5-iletil-, 2-(1H-indol-3-il)-metil-, 2-(1H-indol-3-il)-etil-, benzotriazol-1-ilmetil-, benzotriazol-1-iletil-, piridin-2-il-metil-, piridin-3-il-metil-, piridin-2-il-etil-, piridin-3-il-etil-, 2-tiofen-2-il-metil-, 2-tiofen-2-il-etil-, 2-furan-2-il-metil- y 2-furan-2-il-etilo.
- 10 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de reivindicaciones 1 a 8, en el que R³ representa: -fenil-O-fenilo seleccionado de 4-fenoxi-fenilo, 4-tolil-fenilo, 4-(3,5-dimetilfenoxi)fenil-, 4-(4-fluorofenoxi)-fenil-, 4-(2,4,6-trifluorofenoxi)fenil- y 4-(3,5-difluorofenoxi)fenil-; o
- 15 heteroarilo seleccionado de 4-hidroxi-piperidin-1-il-, 2,3-dihidro-benzo-1,4-dioxin-6-il-, tiofen-2-il-, furan-2-il-, pirrol-2-il-, piridin-2-il-, piridin-3-il-, piridin-4-il-, 5-metil-tiofen-2-il-, 5-metil-furan-2-il-, 5-metil-pirrol-2-il-, 6-metil-piridin-2-il-, 4-metil-piridin-2-il-, 2-metil-piridin-3-il- y 2-metil-piridin-4-il-.
14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de reivindicaciones 1 a 8, en el que R³ representa:
- alquil C₁₋₄-heterociclilo seleccionado de 2-(morfolin-4-il)-etil-, 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil-, 3-(morfolin-4-il)-propil- y (tetrahydrofurano-2-il)-metil- y 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)etil-; o
- 20 -alquil C₁₋₄-C(O)-heterociclilo seleccionados de 2-(piperidin-1-il)-2-oxo-etil-, 2-(tiomorfolin-4-il)-2-oxo-etil-, 2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil-, 2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil-, 2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-etil- y 2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-oxo-etil-; o
- 2-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-oxo-etil- o 2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-oxo-etil-; o
- alquil C₁₋₄-C(O)NR⁵-heterociclilo seleccionado de -CH₂-C(O)NH-(piperidin-1-il) y -CH₂-C(O)NH-(4-metil-piperazin-1-ilo).
- 25 15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que X representa S.
16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que X representa O.
17. Un compuesto seleccionado de
- 4-ciclopropilimino-5-(3,4-dihidro-2H-piran-2-il)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
- 4-ciclohexilimino-5-(3,4-dihidro-2H-piran-2-il)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
- 30 4-ciclohexilimino-5-(2,3-difluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
- 4-ciclohexilimino-5-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
- 5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-ciclohexilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
- 5-(2-cloro-fenil)-4-ciclohexilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
- 5-butil-4-ciclohexilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
- 35 4-ciclohexilimino-5-(2-fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
- 5-(2,3-difluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-1-fenil-etilimino-imidazolidin-2-ona,
- 5-(2-cloro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-1-fenil-etilimino-imidazolidin-2-ona,
- 5-butil-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-1-fenil-etilimino-imidazolidin-2-ona,
- 4-2-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-oxo-etilimino-5-(2-hidroxi-3-metil-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
- 40 5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-2-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-oxo-etilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
- 1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-metilimino-5-fenil-imidazolidin-2-ona,
- 5-(3,4-dihidro-2H-piran-2-il)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-metilimino-imidazolidin-2-ona,
- 5-butil-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-metilimino-imidazolidin-2-ona,

- 5-(4-idroxi-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-metilimino-imidazolidin-2-ona,
 4-4-cloro-bencilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-5-fenil-imidazolidin-2-ona,
 4-4-cloro-bencilimino-5-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 4-4-cloro-bencilimino-5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 5 4-4-cloro-bencilimino-5-(2-cloro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 5-butil-4-4-cloro-bencilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 4-4-cloro-bencilimino-5-(2-fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 5-(3,4-dihidro-2H-piran-2-il)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-3,4,5-trimetoksi-bencilimino-imidazolidin-2-ona,
 5-(2,3-difluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-3,4,5-trimetoksi-bencilimino-imidazolidin-2-ona,
 10 5-(2-cloro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-3,4,5-trimetoksi-bencilimino-imidazolidin-2-ona,
 5-butil-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-3,4,5-trimetoksi-bencilimino-imidazolidin-2-ona,
 5-(2-fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-3,4,5-trimetoksi-bencilimino-imidazolidin-2-ona,
 4-2,3-dihidro-benzo1,4dioxin-6-ilimino-1 -(3-imidazol-1 -il-propil)-5-propil-imidazolidin-2-ona,
 4-2,3-dihidro-benzo1,4dioxin-6-ilimino-5-(3,4-dihidro-2H-piran-2-il)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 15 5-(2,3-difluoro-fenil)-4-2,3-dihidro-benzo1,4dioxin-6-ilimino-1 -(3-imidazol-1 -il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 5-(3,5-difluoro-fenil)-4-2,3-dihidro-benzo1,4dioxin-6-ilimino-1 -(3-imidazol-1 -il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-2,3-dihidro-benzo1,4dioxin-6-ilimino-1 -(3-imidazol-1 -il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 5-(2-cloro-fenil)-4-2,3-dihidro-benzo1,4dioxin-6-ilimino-1 -(3-imidazol-1 -il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 5-butil-4-2,3-dihidro-benzo1,4dioxin-6-ilimino-1 -(3-imidazol-1 -il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 20 4-butylimino-5-(2,3-difluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 4-butylimino-5-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 1-(3-imidazol-1-il-propil)-5-fenil-4-2-tiofen-2-il-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 5-(3,4-dihidro-2H-piran-2-il)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-2-tiofen-2-il-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 5-(2,3-difluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-2-tiofen-2-il-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 25 5-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-2-tiofen-2-il-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-2-tiofen-2-il-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 5-(2-cloro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-(2-tiofen-2-il-etilimino)-imidazolidin-2-ona,
 5-(2-fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-2-tiofen-2-il-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 5-(4-idroxi-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-2-tiofen-2-il-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 30 5-(2-idroxi-3-metil-fenil)-1 -(3-imidazol-1 -il-propil)-4-2-(1 H-indol-3-il)-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-2-(1H-indol-3-il)-etilimino-5-tiofen-3-il-imidazolidin-2-ona,
 1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-2-(1H-indol-3-il)-etilimino-5-metil-imidazolidin-2-ona,
 1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-2-(1H-indol-3-il)-etilimino-5-fenil-imidazolidin-2-ona,
 1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-2-(1H-indol-3-il)-etilimino-5-(1H-pirrol-2-il)-imidazolidin-2-ona,
 35 5-(3,4-dihidro-2H-piran-2-il)-1 -(3-imidazol-1 -il-propil)-4-2-(1 H-indol-3-il)-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 5-(2,3-difluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-2-(1H-indol-3-il)-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 5-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-2-(1H-indol-3-il)-etilimino-imidazolidin-2-ona,

- 5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-2-(1H-indol-3-il)-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 5-(2-cloro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-2-(1H-indol-3-il)-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 5-idroksimetil-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-2-(1H-indol-3-il)-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 5-ciclopropil-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-2-(1H-indol-3-il)-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 5 5-furan-2-il-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-2-(1H-indol-3-il)-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 5-butil-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-2-(1H-indol-3-il)-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 5-etil-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-2-(1H-indol-3-il)-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 5-(2-fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-2-(1H-indol-3-il)-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 5-(3-fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-2-(1H-indol-3-il)-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 10 5-(4-fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-2-(1H-indol-3-il)-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 5-(4-idroksi-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-2-(1H-indol-3-il)-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 4-2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-oks-etilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-5-tiofen-3-il-imidazolidin-2-ona,
 4-2-(3,4-dihidro-1 H-isoquinolin-2-il)-2-oks-etilimino-1 -(3-imidazol-1 -il-propil)-5-fenil-imidazolidin-2-ona,
 15 4-2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-oks-etilimino-5-(3,4-dihidro-2H-piran-2-il)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 5-(2,3-difluoro-fenil)-4-2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-oks-etilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 5-(3,5-difluoro-fenil)-4-2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-oks-etilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-oks-etilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 20 5-(2-cloro-fenil)-4-2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-oks-etilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 4-2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-oks-etilimino-5-idroksimetil-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 4-2-(3,4-dihidro-1 H-isoquinolin-2-il)-2-oks-etilimino-5-furan-2-il-1 -(3-imidazol-1 -il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 5-butil-4-2-(3,4-dihidro-1 H-isoquinolin-2-il)-2-oks-etilimino-1 -(3-imidazol-1 -il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 4-2-(3,4-dihidro-1 H-isoquinolin-2-il)-2-oks-etilimino-5-etil-1 -(3-imidazol-1 -il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 25 4-2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-oks-etilimino-5-(2-fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 4-2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-oks-etilimino-5-(3-fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 4-2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-oks-etilimino-5-(4-fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 4-2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-oks-etilimino-5-(4-idroksi-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 4-benzhidrilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-5-metil-imidazolidin-2-ona,
 30 4-benzhidrilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-5-fenil-imidazolidin-2-ona,
 4-benzhidrilimino-5-(3,4-dihidro-2H-piran-2-il)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 4-benzhidrilimino-5-(2,3-difluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 4-benzhidrilimino-5-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 4-benzhidrilimino-5-idroksimetil-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 35 4-benzhidrilimino-5-butil-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 4-benzhidrilimino-5-(2-fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 4-benzhidrilimino-5-(3-fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,

- 4-benzhidrilimino-5-(4-hidroxi-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 5-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-piridin-3-ilmetilimino-imidazolidin-2-ona,
 5-(3-fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-piridin-3-ilmetilimino-imidazolidin-2-ona,
 4-bencilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-5-fenil-imidazolidin-2-ona,
- 5 4-bencilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-5-(1H-pirrol-2-il)-imidazolidin-2-ona,
 4-bencilimino-5-(2,3-difluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 4-bencilimino-5-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 4-bencilimino-5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 4-bencilimino-5-(2-cloro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
- 10 4-bencilimino-5-(2-fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 4-bencilimino-5-(4-hidroxi-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 5-(3,4-dihidro-2H-piran-2-il)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-4-fenoksi-fenilimino-imidazolidin-2-ona,
 5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-4-fenoksi-fenilimino-imidazolidin-2-ona,
 5-hidroximetil-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-4-fenoksi-fenilimino-imidazolidin-2-ona,
- 15 5-butil-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-4-fenoksi-fenilimino-imidazolidin-2-ona,
 4-3,3-difenil-propilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-5-propil-imidazolidin-2-ona,
 4-3,3-difenil-propilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-5-fenil-imidazolidin-2-ona,
 5-(3,4-dihidro-2H-piran-2-il)-4-3,3-difenil-propilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 5-(2,3-difluoro-fenil)-4-3,3-difenil-propilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
- 20 5-(3,5-difluoro-fenil)-4-3,3-difenil-propilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-3,3-difenil-propilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 5-(2-cloro-fenil)-4-3,3-difenil-propilimino-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 4-3,3-difenil-propilimino-5-hidroximetil-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 4-3,3-difenil-propilimino-5-(2-fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
- 25 4-3,3-difenil-propilimino-5-(3-fluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-imidazolidin-2-ona,
 5-(2,3-difluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-tetrahidro-furan-2-ilmetilimino-imidazolidin-2-ona,
 5-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-imidazol-1-il-propil)-4-tetrahidro-furan-2-ilmetilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(1H-indol-5-il)-4-metilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-ciclopropilimino-imidazolidin-2-ona,
- 30 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-4-1,1,3,3-tetrametil-butilimino-5-p-tolil-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(4-bromo-tiofen-2-il)-4-2-oxo-2-piperidin-1-il-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(6-metil-1H-indol-3-il)-4-3-fenil-propilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-indan-1-ilimino-5-quinolin-4-il-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-2-hidroxi-ciclohexilimino-5-(1H-indol-5-il)-imidazolidin-2-ona,
- 35 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-4-metilimino-imidazolidin-2-ona,
 3-{3-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-bencilimino-2-tioxi-imidazolidin-4-il}-cromen-4-ona,
 2-(1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3,5-dibromofenil)-2-tioxiimidazolidin-4-ilidenamino)-1-tiomorfolinoetan-ona,

- 3-(1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-tioxoimidazolidin-4-ilidenamino)benzonnitrile,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-2-hidroxi-ciclohexilimino-5-(6-metil-4-oxo-4H-cromen-3-il)-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-benzotriazol-1-ilmetilimino-5-(4-cloro-fenil)-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-ciclopentilimino-5-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-imidazolidin-2-ona,
 5 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-4-cicloheptilimino-5-(2,4,4-trimetil-pentil)-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(3,5-dibromo-fenil)-4-3-fenil-propilimino-imidazolidin-2-tiona,
 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-5-(3,5-dibromo-fenil)-4-1H-indol-5-ilmetilimino-imidazolidin-2-tiona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-bencilimino-5-(4-bromo-fenil)-imidazolidin-2-tiona,
 10 2-(1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-tioxoimidazolidin-4-ilidenamino)-1-(3-hidroxipiperidin-1-il)etanona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(2-cloro-fenil)-4-2-oxo-2-tiomorfolin-4-il-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(2-etil-fenil)-4-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilimino-imidazolidin-2-tiona,
 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-5-(6-bromo-benzo-1,3-dioxol-5-il)-4-2-tiofen-2-il-etilimino-imidazolidin-2-tiona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(2-trifluorometil-fenil)-4-1,2,2-trimetil-propilimino-imidazolidin-2-ona,
 15 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(6-bromo-benzo-1,3-dioxol-5-il)-4-1,2-difenil-etilimino-imidazolidin-2-tiona,
 3-(1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2,4-dimetilfenil)-2-tioxoimidazolidin-4-ilidenamino)benzo-nitrilo,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-metilimino-5-p-tolil-imidazolidin-2-tiona,
 3-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-2-hidroxi-ciclohexilimino-5'-metil-1,3,4,5-tetrahidro-3'H-4,4'biimidazolil-2-ona,
 20 2-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(5-bromobenzo[d][1,3]dioxol-6-il)-2-tioxoimidazolidin-4-ilidenamino)-N-(piperidin-1-il)acetamida,
 2-1-(1H-benzoimidazol-5-il)-2-tioxo-5-(2-trifluorometil-fenil)-imidazolidin-(4Z)-ilidenamino-1-piperidin-1-il-etanona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-1H-indol-5-ilmetilimino-5-p-tolil-imidazolidin-2-tiona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(4-bromo-fenil)-4-indan-1-ilimino-imidazolidin-2-tiona,
 1-{3-1-(3H-benzoimidazol-5-il)-5-(4-bromo-fenil)-2-tioxo-imidazolidin-(4Z)-ilidenamino-propil}-pirrolidin-2-ona,
 25 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-benzotriazol-1-ilmetilimino-5-(3,5-difluoro-fenil)-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-ciclohex-1-enil-4-2-trifluorometil-fenilimino-imidazolidin-2-tiona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilimino-5-(2,4,4-trimetil-pentil)-imidazolidin-2-tiona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-benzotriazol-1-ilmetilimino-5-(4-metilsulfanil-fenil)-imidazolidin-2-tiona,
 2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-bromofenil)-2-tioxoimidazolidin-4-ilidenamino)-1-tiomorfolinoeta-nona,
 30 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(3,5-difluoro-fenil)-4-2-hidroxi-2-fenil-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(3-cloro-2,6-difluoro-fenil)-4-2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il-4-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(2,4-dimetil-fenil)-4-isopropilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-3-dimetilamino-propilimino-5-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona,
 35 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-ciclopropilimino-5-(2-trifluorometil-fenil)-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-metilimino-5-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(2-etil-fenil)-4-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilimino-imidazolidin-2-ona,

- 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(3-bromo-fenil)-4-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilimino-imidazolidin-2-tiona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-bencilimino-5-(4-cloro-fenil)-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(1H-indol-5-il)-4-3-morfolin-4-il-propilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(3-bromo-fenil)-4-1,2-difenil-etilimino-imidazolidin-2-tiona,
- 5 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-5-(2,4-dimetil-ciclohex-3-enil)-4-1,2,2-trimetil-propilimino-imidazolidin-2-tiona,
 5-benzotiofen-2-il-1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-metilimino-5-p-tolil-imidazolidin-2-ona,
 5-benzo-1,3-dioxol-5-il-1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-ciclohex-1-enil-4-1,2-difenil-etilimino-imidazolidin-2-ona,
- 10 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-1H-indol-5-ilmetilimino-5-p-tolil-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-ciclopentilimino-5-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona,
 5-benzotiofen-2-il-1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-3-fenil-propilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-benzotriazol-1-ilmetilimino-5-(1H-indol-5-il)-imidazolidin-2-ona,
 3-{3-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-isopropilimino-2-oxo-imidazolidin-4-il}-benzonitrile,
- 15 1-(2-(1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-bromofenil)-2-tioxoimidazolidin-4-ilidenamino)etil)pirrolidin-2-ona,
 5-benzo-1,3-dioxol-5-il-1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-benzotriazol-1-ilmetilimino-imidazolidin-2-tiona,
 1-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-(bencilimino)-5-(3-bromofenil)imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-isopropil-4-1,1,3,3-tetrametil-butilimino-imidazolidin-2-tiona,
 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-5-(3,5-dibromo-fenil)-4-2-oxo-2-tiomorfolin-4-il-etilimino-imidazolidin-2-ona,
- 20 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(4-dimetilamino-fenil)-4-piridin-3-ilmetilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-benzotriazol-1-ilmetilimino-5-(4-metilsulfanil-fenil)-imidazolidin-2-ona,
 2-(1-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-(4-bromotiofen-2-il)-2-tioxoimidazolidin-4-ilidenamino)-1-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanona,
 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-5-(3-cloro-2,6-difluoro-fenil)-4-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilimino-imidazolidin-2-tiona,
- 25 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(4-bromo-tiofen-2-il)-4-ciclohexilimino-imidazolidin-2-ona,
 2-(1-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-tioxoimidazolidin-4-ilidenamino)-1-(piperidin-1-il)etanona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-ciclopentilimino-5-(3,5-dibromo-fenil)-imidazolidin-2-ona,
 2-(1-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-(4-bromotiofen-2-il)-2-tioxoimidazolidin-4-ilidenamino)-1-(piperidin-1-il)etanona,
- 30 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-5-(3-cloro-2,6-difluoro-fenil)-4-2,6-dicloro-fenilimino-imidazolidin-2-tiona,
 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-4-benzotriazol-1-ilmetilimino-5-(6-metil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(2-cloro-fenil)-4-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-indan-1-ilimino-5-quinolin-4-il-imidazolidin-2-tiona,
 3-{3-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-2,5-dicloro-fenilimino-2-tioxo-imidazolidin-4-il}-cromen-4-ona,
- 35 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(2,4-dimetil-ciclohex-3-enil)-4-indan-1-ilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(4-cloro-fenil)-4-2,5-dicloro-fenilimino-imidazolidin-2-tiona,
 5-benzo-1,3-dioxol-5-il-1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-metilimino-imidazolidin-2-ona,

- 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-5-(6-bromo-benzo-1,3-dioxol-5-il)-4-ciclohexilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilimino-5-(2,4,4-trimetil-pentil)-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-indan-1-ilimino-imidazolidin-2-ona
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(4-bromo-fenil)-4-ciclohexilimino-imidazolidin-2-ona,
- 5 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-5-(2,4-dimetil-ciclohex-3-enil)-4-1,1,3,3-tetrametil-butylimino-imidazolidin-2-tiona,
 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-5-(6-bromo-benzo-1,3-dioxol-5-il)-4-2-oxo-2-tiomorfolin-4-il-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-4-fluoro-fenilimino-5-quinolin-4-il-imidazolidin-2-tiona,
 3-{3-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-2-hidroxi-ciclohexilimino-2-tioxi-imidazolidin-4-il}-6-metil-cromen-4-ona,
 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-4-benzotriazol-1-ilmetilimino-5-(6-bromo-benzo-1,3-dioxol-5-il)-imidazolidin-2-ona,
- 10 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-cicloheptilimino-5-(tetrahidro-furan-3-il)-imidazolidin-2-ona,
 2-(1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2,4-dimetilciclohex-3-enil)-2-oxoimidazolidin-4-ilidenamino)propanoato de metilo,
 2-(5-(benzo[b]tiofen-2-il)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2-tioxiimidazolidin-4-ilidenamino)-1-tiomorfolinoetan-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(4-bromo-fenil)-4-2-oxo-2-tiomorfolin-4-il-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(4-oxo-4H-cromen-3-il)-4-3-fenil-propilimino-imidazolidin-2-ona,
- 15 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-ciclopentilimino-5-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-imidazolidin-2-tiona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(4-cloro-fenil)-4-ciclopentilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-3-morfolin-4-il-propilimino-5-quinolin-4-il-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-indan-1-ilimino-5-(6-metil-4-oxo-4H-cromen-3-il)-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-2,5-dicloro-fenilimino-5-(3-hidroxi-fenil)-imidazolidin-2-tiona,
- 20 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilimino-5-quinolin-8-il-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-bencilimino-5-(4-bromo-fenil)-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-benzotriazol-1-ilmetilimino-5-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-imidazolidin-2-tiona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-indan-1-ilimino-5-(1H-indol-5-il)-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(2,4-dimetil-fenil)-4-2-(1H-indol-3-il)-etilimino-imidazolidin-2-ona,
- 25 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(3-cloro-2,6-difluoro-fenil)-4-ciclohexilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-naftalen-2-il-4-piridin-3-ilmetilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilimino-5-(1H-indol-5-il)-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(5-cloro-1H-indol-3-il)-4-metilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(1H-indol-5-il)-4-3-fenil-propilimino-imidazolidin-2-ona,
- 30 2-(1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-tioxiimidazolidin-4-ilidenamino)-1-tiomorfolinoetanona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-ciclopentilimino-5-(1H-indol-5-il)-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(3,5-difluoro-fenil)-4-piridin-3-ilmetilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-5-(3-cloro-2,6-difluoro-fenil)-4-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(3,5-difluoro-fenil)-4-2-hidroxi-2-fenil-etilimino-imidazolidin-2-tiona,
- 35 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-bencilimino-5-(6-metil-1H-indol-3-il)-imidazolidin-2-ona,
 1-{3-1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il-2-tioxi-imidazolidin-(4Z)-ilidenamino-propil}-pirrolidin-2-ona,

- 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-4-3-fenil-propilimino-imidazolidin-2-ona
- 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-2-morfolin-4-il-etilimino-5-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona,
- 2-(1-(1 H-benzo[d]imidazol-5-il)-2-oxo-5-fenilimidazolidin-4-ilidenamino)propanoato de metilo,
- 5 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(2,3-dihidro-benzo1,4dioxin-6-il)-4-2,3-dihidro-benzo1,4dioxin-6-ilimino-imidazolidin-2-ona,
- 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-5-(4-bromo-tiofen-2-il)-4-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilimino-imidazolidin-2-ona,
- 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-4-2,6-dicloro-fenilimino-5-p-tolil-imidazolidin-2-tiona,
- 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il-4-2-hidroxi-ciclohexilimino-imidazolidin-2-ona,
- 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(6-metil-4-oxo-4H-cromen-3-il)-4-(3-fenil-propilimino)-imidazolidin-2-ona,
- 10 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-ciclohex-1-enil-4-1,2-difenil-etilimino-imidazolidin-2-tiona,
- 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(3-bromo-fenil)-4-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilimino-imidazolidin-2-ona,
- 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(4-dimetilamino-fenil)-4-indan-1-ilimino-imidazolidin-2-ona,
- 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(2,4-dimetil-ciclohex-3-enil)-4-2-(4-metil-1,4diazepan-1-il)-2-oxo-etilimino-imidazolidin-2-ona,
- 15 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-ciclopentilimino-5-(3,5-difluoro-fenil)-imidazolidin-2-ona,
- 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-2-etil-fenilimino-5-fenil-imidazolidin-2-ona,
- 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-ciclopentilimino-5-(4-oxo-4H-cromen-3-il)-imidazolidin-2-ona,
- 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilimino-5-quinolin-4-il-imidazolidin-2-ona,
- 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-4-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-etilimino-5-(1H-indol-5-il)-imidazolidin-2-ona,
- 20 2-(1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2-tioxo-5-p-tolilimidazolidin-4-ilidenamino)propanoato de metilo,
- 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-5-(3-cloro-2,6-difluoro-fenil)-4-2-oxo-2-piperidin-1-il-etilimino-imidazolidin-2-ona,
- 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-bencilimino-5-(4-cloro-fenil)-imidazolidin-2-tiona,
- 1-(3-(5-(benzo[b]tiofen-2-il)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2-tioxoimidazolidin-4-ilidenamino)propil)pirrolidin-2-ona,
- 4-(3-(Dimetilamino)propilimino)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-m-tolilimidazolidin-2-ona,
- 25 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(2,4-dimetil-ciclohex-3-enil)-4-isopropilimino-imidazolidin-2-ona,
- 1-(3-(5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2-tioxoimidazolidin-4-ilidenamino)propil)pirrolidin-2-ona,
- 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-ciclopentilimino-5-naftalen-2-il-imidazolidin-2-tiona,
- 3-(3H-benzoimidazol-5-il)-5-indan-1-ilimino-5'-metil-1,3,4,5-tetrahidro-3'H-4,4'biimidazolil-2-ona,
- 5-benzobtiofen-2-il-1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-3-fenil-propilimino-imidazolidin-2-tiona,
- 30 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-2,3-dihidro-benzo1,4dioxin-6-ilimino-5-(2,4-dimetil-ciclohex-3-enil)-imidazolidin-2-ona,
- 5-benzobtiofen-2-il-1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-2-tiofen-2-il-etilimino-imidazolidin-2-tiona,
- 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-bencilimino-5-(3-bromo-fenil)-imidazolidin-2-tiona,
- 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-5-(2,4-dimetil-fenil)-4-1,1,3,3-tetrametil-butylimino-imidazolidin-2-ona,
- 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(6-metil-4-oxo-4H-cromen-3-il)-4-3-morfolin-4-il-propilimino-imidazolidin-2-ona,
- 35 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-4-2-bromo-fenilimino-5-naftalen-2-il-imidazolidin-2-tiona,
- 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-ciclohex-1-enil-4-2-oxo-2-tiomorfolin-4-il-etilimino-imidazolidin-2-ona,
- 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-5-(6-bromo-benzo-1,3-dioxol-5-il)-4-ciclohexilimino-imidazolidin-2-tiona,

- 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(6-metil-4-oxo-4H-cromen-3-il)-4-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilimino-imidazolidin-2-ona,
 2-(1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-tioxoimidazolidin-4-ilidenamino)propanoato de metilo,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-metilimino-5-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-imidazolidin-2-ona,
 2-(1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(quinolin-4-il)-2-tioxoimidazolidin-4-ilidenamino)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)etanona,
- 5 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il-4-benzotriazol-1-ilmetilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(4-cloro-fenil)-4-cicloptilimino-imidazolidin-2-tiona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(2,4-dimetil-ciclohex-3-enil)-4-indan-1-ilimino-imidazolidin-2-tiona,
 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-5-(3-cloro-2,6-difluoro-fenil)-4-1,2,2-trimetil-propilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(2,4-dimetil-ciclohex-3-enil)-4-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilimino-imidazolidin-2-ona,
- 10 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(2,4-dimetil-ciclohex-3-enil)-4-1,2,2-trimetil-propilimino-imidazolidin-2-tiona,
 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-4-benzotriazol-1-ilmetilimino-5-(6-metil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-tiona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(2-cloro-fenil)-4-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilimino-imidazolidin-2-tiona,
 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-4-benzotriazol-1-ilmetilimino-5-quinolin-4-il-imidazolidin-2-tiona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-benzotriazol-1-ilmetilimino-5-(4-dimetilamino-fenil)-imidazolidin-2-tiona,
- 15 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il-4-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-4-cicloheptilimino-5-(2,4-dimetil-fenil)-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(1H-indol-5-il)-4-3-fenil-propilimino-imidazolidin-2-tiona,
- 20 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-benzotriazol-1-ilmetilimino-5-m-tolil-imidazolidin-2-tiona,
 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-4-1,1,3,3-tetrametil-butylimino-imidazolidin-2-tiona,
 5-benzo-1,3-dioxol-5-il-1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-2-etil-fenilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-5-(2,4-dimetil-ciclohex-3-enil)-4-2-etil-fenilimino-imidazolidin-2-tiona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(1H-indol-5-il)-4-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilimino-imidazolidin-2-ona,
- 25 2-(1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxoimidazolidin-4-ilidenamino)propanoato de metilo,
 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-4-2-bromo-fenilimino-5-(1H-indol-5-il)-imidazolidin-2-tiona,
 5-benzo-1,3-dioxol-5-il-1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-2,3-dihidro-benzo1,4dioxin-6-ilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-4-1,1,3,3-tetrametil-butylimino-5-p-tolil-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(2,4-dimetil-ciclohex-3-enil)-4-2-oxo-2-tiomorfolin-4-il-etilimino-imidazolidin-2-ona,
- 30 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-benzo[c][1,2,5]-5-il-4-2-bromo-fenilimino-imidazolidin-2-tiona,
 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-5-(3,5-dibromo-fenil)-4-2-morfolin-4-il-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-2-hidroxi-ciclohexilimino-5-(4-oxo-4H-cromen-3-il)-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-1,3-dimetil-butylimino-5-(2-trifluorometil-fenil)-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-2,5-dicloro-fenilimino-5-m-tolil-imidazolidin-2-tiona,
- 35 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-2-bromo-fenilimino-5-(2,4-dimetil-ciclohex-3-enil)-imidazolidin-2-tiona,
 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-4-cicloheptilimino-5-(3,5-dibromo-fenil)-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-2-oxo-2-piperidin-1-il-etilimino-imidazolidin-2-ona,

- 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(3,5-dibromo-fenil)-4-3-fenil-propilimino-imidazolidin-2-ona,
 2-(1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-fenil-2-tioxoimidazolidin-4-ilidenamino)propanoato de metilo,
 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-5-(3,5-dibromo-fenil)-4-1H-indol-5-ilmetilimino-imidazolidin-2-ona,
 5 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-4-2-(4-metil-1,4diazepan-1-il)-2-oxo-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(1H-indol-5-il)-4-2-(4-metil-1,4diazepan-1-il)-2-oxo-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-2-metoxi-etilimino-5-p-tolil-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-benzotriazol-1-ilmetilimino-5-naftalen-2-il-imidazolidin-2-tiona,
 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-5-(4-bromo-fenil)-4-ciclopropilimino-imidazolidin-2-ona,
 10 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-5-(4-bromo-tiofen-2-il)-4-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilimino-imidazolidin-2-tiona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il-4-2-hidroxi-ciclohexilimino-imidazolidin-2-tiona,
 3-{3-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-3-fenil-propilimino-2-tioxo-imidazolidin-4-il}-6-metil-cromen-4-ona,
 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-5-(6-bromo-benzo-1,3-dioxol-5-il)-4-2-tiofen-2-il-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-4-cicloheptilimino-5-(2,4,4-trimetil-pentil)-imidazolidin-2-tiona,
 15 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-5-(2,4-dimetil-ciclohex-3-enil)-4-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-2-etil-fenilimino-5-fenil-imidazolidin-2-tiona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-ciclopentilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-5-(3-cloro-2,6-difluoro-fenil)-4-1,2,2-trimetil-propilimino-imidazolidin-2-ona,
 20 2-(1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2-tioxo-5-p-tolilimidazolidin-4-ilidenamino)propanoato de metilo,
 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-5-(4-bromo-fenil)-4-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-benzotriazol-1-ilmetilimino-5-(4-dimetilamino-fenil)-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-benzotriazol-1-ilmetilimino-5-m-tolil-imidazolidin-2-ona,
 25 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-benzotriazol-1-ilmetilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(6-bromo-benzo-1,3-dioxol-5-il)-4-1,2-difenil-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 4-(2-Oxo-2-(piperidin-1-il)etilimino)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(5-bromobenzo[d][1,3]dioxol-6-il)imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-metilimino-5-(6-metil-4-oxo-4H-cromen-3-il)-imidazolidin-2-ona,
 30 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-5-(2,4-dimetil-fenil)-4-2-hidroxi-ciclohexilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilimino-5-(2,4-dimetil-ciclohex-3-enil)-imidazolidin-2-tiona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(4-bromo-fenil)-4-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-5-(2,4-dimetil-fenil)-4-1,1,3,3-tetrametil-butilimino-imidazolidin-2-tiona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(4-bromo-fenil)-4-indan-1-ilimino-imidazolidin-2-ona,
 35 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-5-(3-bromo-fenil)-4-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(3,5-difluoro-fenil)-4-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(3-bromo-fenil)-4-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-benzotriazol-1-ilmetilimino-5-(2-fluoro-fenil)-imidazolidin-2-ona,

- 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(3-bromo-fenil)-4-1,2-difenil-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-metilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(4-cloro-fenil)-4-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-5-(3-bromo-fenil)-4-2-morfolin-4-il-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 5 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(3-bromo-fenil)-4-2-oxo-2-tiomorfolin-4-il-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-etilimino-5-quinolin-4-il-imidazolidin-2-ona,
 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-4-cicloheptilimino-5-(2,4-dimetil-fenil)-imidazolidin-2-tiona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-4-2-piridin-2-il-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los mismos.
- 10 18. Un compuesto seleccionado de
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(1H-indol-5-il)-4-metilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-ciclopentilimino-5-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-benzotriazol-1-ilmetilimino-5-(4-metilsulfanil-fenil)-imidazolidin-2-tiona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il-4-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilimino-imidazolidin-2-ona,
 15 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-metilimino-5-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-bencilimino-5-(4-cloro-fenil)-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(1H-indol-5-il)-4-3-morfolin-4-il-propilimino-imidazolidin-2-ona,
 5-benzo-1,3-dioxol-5-il-1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-1H-indol-5-ilmetilimino-5-p-tolil-imidazolidin-2-ona,
- 20 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-ciclopentilimino-5-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-benzotriazol-1-ilmetilimino-5-(1H-indol-5-il)-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-(bencilimino)-5-(3-bromofenil)imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-ciclopentilimino-5-(3,5-dibromo-fenil)-imidazolidin-2-ona,
 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-5-(6-bromo-benzo-1,3-dioxol-5-il)-4-ciclohexilimino-imidazolidin-2-ona,
- 25 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(4-bromo-fenil)-4-ciclohexilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(4-cloro-fenil)-4-ciclopentilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-indan-1-ilimino-5-(6-metil-4-oxo-4H-cromen-3-il)-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-bencilimino-5-(4-bromo-fenil)-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-indan-1-ilimino-5-(1H-indol-5-il)-imidazolidin-2-ona,
- 30 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(2,4-dimetil-fenil)-4-2-(1H-indol-3-il)-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(3-cloro-2,6-difluoro-fenil)-4-ciclohexilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(1H-indol-5-il)-4-3-fenil-propilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-ciclopentilimino-5-(1H-indol-5-il)-imidazolidin-2-ona,
 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-5-(3-cloro-2,6-difluoro-fenil)-4-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilimino-imidazolidin-2-ona,
- 35 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-bencilimino-5-(6-metil-1H-indol-3-il)-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-4-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilimino-imidazolidin-2-ona,

- 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il-4-2-hidroxi-ciclohexilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(3-bromo-fenil)-4-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(4-dimetilamino-fenil)-4-indan-1-ilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(2,4-dimetil-ciclohex-3-enil)-4-isopropilimino-imidazolidin-2-ona,
 5 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-5-(3-cloro-2,6-difluoro-fenil)-4-1,2,2-trimetil-propilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(1H-indol-5-il)-4-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-4-cicloheptilimino-5-(3,5-dibromo-fenil)-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(3,5-dibromo-fenil)-4-3-fenil-propilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-5-(3,5-dibromo-fenil)-4-1H-indol-5-ilmetilimino-imidazolidin-2-ona,
 10 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-5-(6-bromo-benzo-1,3-dioxol-5-il)-4-2-tiofen-2-il-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-ciclopentilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(3H-benzoimidazol-5-il)-5-(4-bromo-fenil)-4-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(6-bromo-benzo-1,3-dioxol-5-il)-4-1,2-difenil-etilimino-imidazolidin-2-ona,
 15 4-(2-Oxo-2-(piperidin-1-il)etilimino)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(5-bromobenzo[d][1,3]dioxol-6-il)imidazolidin-
 2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(4-bromo-fenil)-4-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(4-bromo-fenil)-4-indan-1-ilimino-imidazolidin-2-ona,
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(3-bromo-fenil)-4-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilimino-imidazolidin-2-ona, y
 1-(1H-benzoimidazol-5-il)-5-(3-bromo-fenil)-4-1,2-difenil-etilimino-imidazolidin-2-ona
 20 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los mismos.
19. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 18, para su uso como medicamento.
20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de reivindicaciones 1 a 18, opcionalmente en combinación con uno o más diluyentes o vehículos terapéuticamente aceptables.
21. La composición farmacéutica de la reivindicación 20, que comprende adicionalmente al menos un compuesto, seleccionado del grupo que consiste en neuroprotectores, fármacos antiparkinsonianos, inhibidores del depósito de proteína amiloide, inhibidores de la síntesis de beta amiloide, antidepresivos, fármacos ansiolíticos, fármacos antipsicóticos y fármacos anti-esclerosis múltiple.
22. La composición farmacéutica de la reivindicación 20 o 21, que comprende adicionalmente al menos un compuesto, seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de PEP, LiCl, inhibidores de dipeptidil aminopeptidasas, preferentemente inhibidores de DP IV o enzimas de tipo DP IV, inhibidores de acetilcolinesterasa (ACE), potenciadores de PIMT, inhibidores de beta secretasas, inhibidores de gamma secretasas, inhibidores de endopeptidasa neutra, inhibidores de fosfodiesterasa-4 (PDE-4), inhibidores de TNFalfa, antagonistas del receptor muscarínico M1, antagonistas del receptor NMDA, inhibidores del receptor sigma-1, antagonistas de histamina H3, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, anticuerpos beta-amiloide, inhibidores de cisteína proteasa, antagonistas de MCP-1 o un agente seleccionado del grupo que consiste en antegren (natalizumab), Neurelan (fampridine-SR), campath (alemtuzumab), IR 208, NBI 5788/MSP 771 (tiplimotide), paclitaxel, Anergix MS (AG 284), SH636, Differin (CD 271, adapaleno), BAY 361677 (interleucina-4), inhibidores de metaloproteinasas de matriz, interferón-tau (trofoblastina) y SAIK-MS.
23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22, para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedad de Kennedy, cáncer duodenal con o sin infecciones por *Helicobacter pylori*, cáncer colorrectal, síndrome de Zollinger-Ellison, cáncer gástrico con o sin infecciones por *Helicobacter pylori*, afecciones psicóticas patógenas, esquizofrenia, esterilidad, neoplasia, respuestas de huésped inflamatorias, cáncer, metástasis maligna, melanoma, psoriasis, respuestas inmunitarias mediadas por células y humorales, procesos de adhesión de leucocitos y migración en el endotelio, ingesta de alimento disminuida, sueño-vigilia disminuida, regulación homeostática disminuida del metabolismo de la energía, función autónoma disminuida, equilibrio hormonal disminuido o regulación disminuida de fluidos corporales, esclerosis múltiple, el

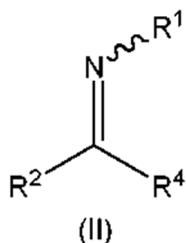
síndrome de Guillain-Barre y polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.

5 24. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22, para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en dificultad cognitiva leve, enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, síndrome de Down y enfermedad de Huntington.

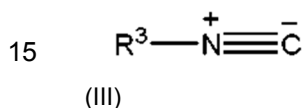
25. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22, para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de artritis reumatoide y aterosclerosis.

10 26. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o un derivado protegido del mismo

(a) en el que X representa O, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II)



o un derivado protegido del mismo, en el que R¹, R² y R⁴ son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, con un compuesto de fórmula (III)



o un derivado protegido del mismo, en el que R³ es como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, y un cianato en presencia de un catalizador ácido; o

20 (b) en el que X representa S, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) o un derivado protegido del mismo, en el que R¹, R² y R⁴ son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, con un compuesto de fórmula (III) o un derivado protegido del mismo, en el que R³ es como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, y un tiocianato en presencia de un catalizador ácido.