

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 812 698**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/04** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/4184** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2017** **E 17194164 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2020** **EP 3461819**

54 Título: **Inhibidores de glutaminil ciclasa**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.03.2021**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HEISER, ULRICH y**  
**SOMMER, ROBERT**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 812 698 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores de glutaminil ciclasa

5 **Campo de la invención**

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

**Antecedentes de la invención**

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

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

Recientemente se mostró que QC humana recombinante, además de actividad de QC de extractos de cerebro, catalizan ambas el glutaminilo del extremo N, además de la ciclación de glutamato. Lo más llamativo es el hallazgo de que la conversión de Glu<sub>1</sub> catalizada por ciclasa se favorece por un pH de aproximadamente 6,0 mientras que la conversión de Gln<sub>1</sub> a derivados de pGlu se produce con un pH óptimo de aproximadamente 8,0. Como la formación de péptidos relacionados con pGlu-A $\beta$  puede suprimirse por la inhibición de QC humana recombinante y actividad de QC de extractos de pituitaria de cerdo, la enzima QC es una diana en el desarrollo de fármacos para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer.

Los inhibidores de QC se describen en los documentos WO 2004/098625, WO 2004/098591, WO 2005/039548, WO 2005/075436, WO 2008/055945, WO 2008/055947, WO 2008/055950, WO 2008/065141, WO 2008/110523, WO 2008/128981, WO 2008/128982, WO 2008/128983, WO 2008/128984, WO 2008/128985, WO 2008/128986, WO 2008/128987, WO 2010/026212, WO 2011/029920, WO 2011/107530, WO 2011/110613, WO 2011/131748 y WO 2012/123563 y WO 2014/140279.

El documento EP 02 011 349.4 da a conocer polinucleótidos que codifican glutaminil ciclasa de insecto, además de polipéptidos así codificados y su uso en métodos de detección de agentes que reducen la actividad de glutaminil ciclasa. Tales agentes son útiles como pesticidas.

**Definiciones**

Los términos "K<sub>i</sub>" o "K<sub>i</sub>" y "K<sub>D</sub>" son constantes de unión, que describen la unión de un inhibidor a y la posterior liberación de una enzima. Otra medida es el valor de "CI<sub>50</sub>", que refleja la concentración de inhibidor, que a una concentración de sustrato dada produce el 50 % de actividad enzimática.

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

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

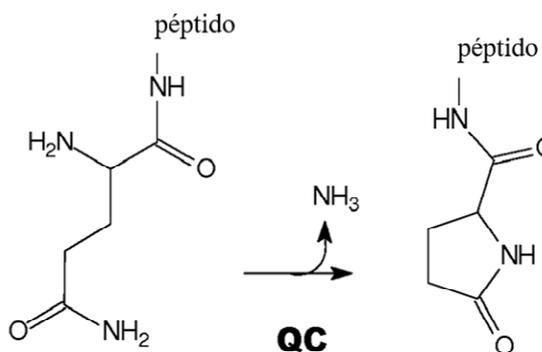
El término "inhibidor de PEP" o "inhibidor de prolil endopeptidasa" se conoce generalmente para un experto en la técnica y significa inhibidores de enzima, que inhiben la actividad catalítica de prolil endopeptidasa (PEP, prolil oligopeptidasa, POP).

Se define "actividad de PEP" como la actividad catalítica de una endoproteasa que es capaz de hidrolizar enlaces postprolina en péptidos o proteínas en los que la prolina está en la posición de aminoácido 3 o mayor contada desde el extremo N de un sustrato de péptido o proteína.

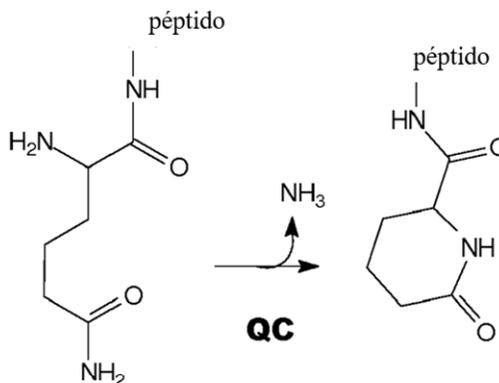
El término "QC" como se usa en el presente documento comprende glutaminil ciclasa (QC) y enzimas similares a QC. QC y enzimas similares a QC tienen actividad enzimática idéntica o similar, definida adicionalmente como actividad de QC. A este respecto, enzimas similares a QC pueden diferenciarse fundamentalmente en su estructura molecular de QC. Ejemplos de enzimas similares a QC son las proteínas similares a glutaminil-péptido ciclotransferasa (QPCTL) de ser humano (GenBank NM\_017659), ratón (GenBank BC058181), *Macaca fascicularis* (GenBank AB168255), *Macaca mulatta* (GenBank XM\_001110995), *Canis familiaris* (GenBank XM\_541552), *Rattus norvegicus* (GenBank XM\_001066591), *Mus musculus* (GenBank BC058181) y *Bos taurus* (GenBank BT026254).

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

**Esquema 1: Ciclación de glutamina por QC**



**Esquema 2: Ciclación de L-homoglutamina por QC**

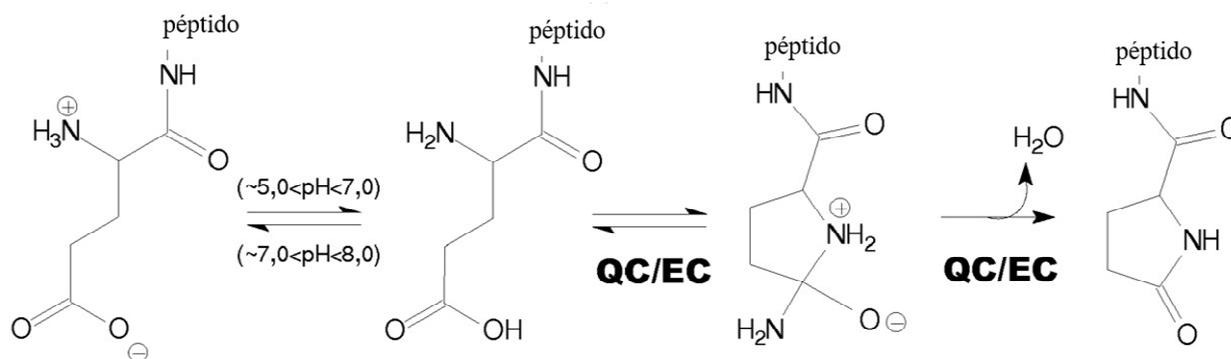


El término "EC" como se usa en el presente documento comprende la actividad de QC y enzimas similares a QC como glutamato ciclasa (EC), definida adicionalmente como actividad de EC.

El término "actividad de EC" como se usa en el presente documento se define como ciclación intramolecular de

residuos de glutamato del extremo N en ácido piroglutámico (pGlu\*) por QC. Por tanto, véase el esquema 3.

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



5 El término “inhibidor de QC”, “inhibidor de glutaminil ciclasa” se conoce generalmente para un experto en la técnica y significa inhibidores de enzima, que inhiben la actividad catalítica de glutaminil ciclasa (QC) o su actividad de glutamyl ciclasa (EC).

Potencia de inhibición de QC

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

Peso molecular de inhibidores de QC

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

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

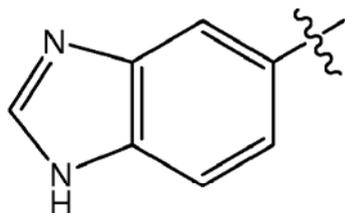
30 El término “cantidad terapéuticamente eficaz” como se usa en el presente documento significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano, que se busca por un investigador, veterinario, doctor médico u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

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

40 En toda la descripción y las reivindicaciones, el término “alquilo”, a menos que se limite específicamente, indica un grupo alquilo  $C_{1-12}$ , adecuadamente un grupo alquilo  $C_{1-8}$ , por ejemplo, grupo alquilo  $C_{1-6}$ , por ejemplo, grupo alquilo  $C_{1-4}$ . Los grupos alquilo pueden ser de cadena lineal o ramificada. Grupos alquilo adecuados incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y *terc*-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo), hexilo (por ejemplo, n-hexilo), heptilo (por ejemplo, n-heptilo) y octilo (por ejemplo, n-octilo). Los términos “alq” y “alc”, por ejemplo, en las expresiones “alcoxilo”, “haloalquilo” y “tioalquilo”, debe interpretarse según la definición de “alquilo”. Grupos alcoxilo a modo de ejemplo incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo (por ejemplo, n-propoxilo), butoxilo (por ejemplo, n-butoxilo), pentoxilo (por ejemplo, n-pentoxilo), hexoxilo (por ejemplo, n-hexoxilo), heptoxilo (por ejemplo, n-heptoxilo) y octoxilo (por ejemplo, n-octoxilo). Grupos tioalquilo a modo de ejemplo incluyen metiltio-. Grupos haloalquilo a modo de ejemplo incluyen fluoroalquilo, por ejemplo,  $CF_3$ -fluoroetilo, fluropropilo, fluorobutilo, difluoroetilo, difluoropropilo y difluorobutilo.

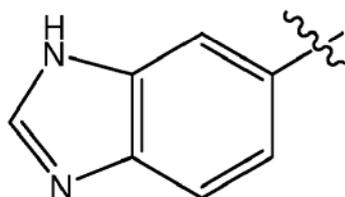
El término “halógeno” o “halo” comprende flúor (F), cloro (Cl) y bromo (Br).

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



5

el experto en la técnica apreciará que bencimidazol-6-ilo, el cual se representa como:



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

Estereoisómeros:

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

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

20

Preparación y aislamiento de estereoisómeros:

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

30

Sales farmacéuticamente aceptables:

35

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

40 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 contraíon o disolvente asociado es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, sales y solvatos que tienen contraíones farmacéuticamente no aceptables o disolventes asociados están dentro del alcance de la presente invención, por ejemplo, para su uso como productos intermedios en la preparación de otros compuestos y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

45

50 Sales adecuadas según la invención incluyen aquellas formadas tanto con ácidos como con bases orgánicos o inorgánicos. Sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas a partir de ácidos 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-toluenosulfónico, bencenosulfónico, naftalenosulfónico o naftalenodisulfónico), salicílico, glutárico, glucónico, tricarbálico, cinámico, cinámico sustituido (por ejemplo, cinámico sustituido con fenilo, metilo, metoxilo o halo, incluyendo ácido 4-metil- y 4-metoxicinámico),

ascórbico, oleico, naftoico, hidroxinaftoico (por ejemplo, 1- o 3-hidroxi-2-naftoico), naftalenoacrílico (por ejemplo, naftaleno-2-acrílico), benzoico, 4- metoxibenzoico, 2- o 4-hidroxibenzoico, 4-clorobenzoico, 4-fenilbenzoico, bencenoacrílico (por ejemplo, 1,4-bencenodiacrílico), isetiónico, ácido perclórico, propiónico, glicólico, hidroxietanosulfónico, pamoico, ciclohexanosulfámico, salicílico, sacarínico y trifluoroacético. Sales de base farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como aquellos de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como aquellos de calcio y magnesio, y sales con bases orgánicas tales como dicitclohexilamina y *N*-metil-D-glucamina.

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

Formas cristalinas polimorfas:

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

Profármacos:

También se describen profármacos de los compuestos de esta invención. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto terapéuticamente activo deseado. Así, en estos casos, los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" debe englobar el tratamiento de los diversos trastornos descritos con versiones de profármaco de uno o más de los compuestos reivindicados, pero que se convierte en el compuesto anteriormente especificado *in vivo* después de la administración al sujeto. Procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos 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 en cuestión. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales, tales como aquellos 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, incorporado completamente en el presente documento por referencia. Los grupos de protección pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos de la técnica.

Un grupo protector o grupo de protección se introduce en una molécula mediante modificación química de un grupo funcional con el fin de obtener quimioselectividad en una reacción química subsecuente. Los grupos de protección son, por ejemplo, grupos de protección de alcohol, grupos de protección de amina, grupos de protección de carbonilo, grupos de protección de ácido carboxílico y grupos de protección de fosfato.

Ejemplos de grupos de protección de alcohol son acetil (Ac), benzoilo (Bz), el bencilo (Bn, Bnl)  $\beta$ -metoxietoximetil éter (MEM), mimetoxitritilo [bis-(4-metoxifenil)fenilmetil, DMT], metoximetil éter (MOM), metoxitritilo [(4-metoxifenil)difenilmetilo, MMT], *p*-metoxibencil éter (PMB), metiltiometil éter, pivaloilo (Piv), tetrahidropirano (THP), tritilo (trifenilmetilo, Tr), éteres de sililo (tales como trimetilsililo éter (TMS), *terc*-butildimetilsililo éter (TBDMS), *terc*-butildimetilsililoximetil éter (TOM) y triisopropilsililo éter (TIPS)); metil éteres y etoxietil éteres (EE).

Se seleccionan grupos de protección de aminas adecuados a partir de carbobenciloxilo (Cbz), *p*-metoxibencilo carbonilo (Moz o MeOZ), *terc*-butiloxycarbonil (BOC), 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc), acetilo (Ac), benzoilo (Bz), bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 3,4-dimetoxibencilo (DMPB), *p*-metoxifenilo (PMP), tosilo (Ts) y otras sulfonamidas (Nosyl y Nps).

Se seleccionan grupos de protección de carbonilo adecuados a partir de acetales y cetales, acilales y ditianos.

Se seleccionan grupos de protección de ácido carboxílico adecuados a partir de metil ésteres, bencil ésteres, *terc*-butil ésteres, silil ésteres, ortoésteres y oxazolinas.

Ejemplos de grupos de protección de fosfato son 2-cianoetilo y metilo (Me)

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

Vehículos y aditivos para formulaciones galénicas:

Por tanto, para preparaciones orales líquidas, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y disoluciones, 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 de gel y comprimidos, vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares.

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

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

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

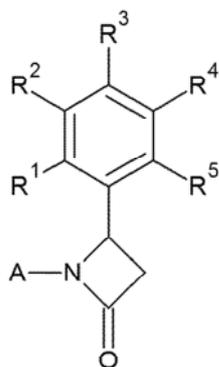
Disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

### Sumario de la invención

Los inhibidores de glutaminil ciclasa se conocen en la técnica. Los documentos WO 2011/029920 y WO 2014/140279 dan a conocer, entre otras cosas, inhibidores de glutaminil ciclasa que comprende una fracción de oxazolidinona. Sin embargo, para su uso en medicina, es decir, la prevención y tratamiento de enfermedades, se necesitan compuestos adicionales, que han mejorado propiedades farmacocinéticas con el fin de reducir los niveles de dosificación y reducir de ese modo efectos secundarios no deseados y prevenir casos adversos después de la administración a un sujeto. En particular, para el tratamiento o la prevención de enfermedades del sistema nervioso central (SNC), por ejemplo, enfermedades neurodegenerativas como el deterioro cognitivo leve, la enfermedad de Alzheimer, la neurodegeneración en el síndrome de Down o las enfermedades familiares de Alzheimer, se necesitan nuevos compuestos, que muestren aumento de los niveles y aumento de la semivida en el SNC, por ejemplo, en el cerebro y el LCR.

Por tanto, ese fue el problema de la presente invención para proporcionar nuevos compuestos con propiedades farmacocinéticas mejoradas, en particular para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el SNC.

Este problema se resolvió por la presente invención mediante la provisión de compuestos de fórmula (I). Según la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I):



Fórmula (I)

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

A es heteroarilo seleccionado de 1 H-benzimidazol-5-ilo o 1 H-benzimidazol-6-ilo e imidazo[1,2-a]piridin-7-ilo;

R<sup>1</sup> representa hidrógeno, alquilo o halógeno;

R<sup>2</sup> representa hidrógeno, alquilo o halógeno;

R<sup>3</sup> representa hidrógeno, alquilo o alcoxilo;

5 R<sup>4</sup> representa hidrógeno o alquilo; y

R<sup>5</sup> representa hidrógeno, alquilo o halógeno;

y

10

en el que los grupos alquilo o alcoxilo anteriores se sustituyen opcionalmente por uno o más halógeno.

### Descripción detallada de la invención

15 Sorprendentemente, los inventores encontraron que los compuestos, que comprenden un residuo de fenilazetidiona, resultan en inhibidores de glutaminil ciclasa, que tienen múltiples ventajas en comparación con los inhibidores de glutaminil ciclasa existentes en la técnica anterior. Estos compuestos son inhibidores potentes de la glutaminil ciclasa (QC), así como de su isoenzima, es decir, la proteína tipo glutaminil-péptido ciclotransferasa (QPCTL). Las constantes inhibidoras, tales como el valor K<sub>i</sub>, de los compuestos están en el rango nanomolar bajo. La potencia de los

20

Cuando se sustituyen alquilo y alcoxilo, se sustituyen normalmente por 1 o más, como 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes. Preferiblemente, alquilo y alcoxilo se sustituyen por 1 o 2 sustituyentes, más preferiblemente por 2 sustituyentes. Normalmente, los sustituyentes son ambos halógenos. Más normalmente, los sustituyentes halógenos son flúor.

25

Cuando R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representan alquilo, ejemplos incluyen grupos alquilo ramificados o de cadena lineal C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>. Un alquilo adecuado es un alquilo C<sub>1-8</sub>, más adecuadamente, un alquilo C<sub>1-6</sub>, lo más adecuadamente un alquilo C<sub>1-4</sub>. Los grupos alquilo anteriormente mencionados no se sustituyen o se sustituyen por uno o más sustituyentes de halógeno, normalmente por 1 o 2 sustituyentes de halógeno. Adecuadamente, los sustituyentes de halógeno son cloro o flúor. Lo más adecuadamente, los sustituyentes de halógeno son flúor.

30

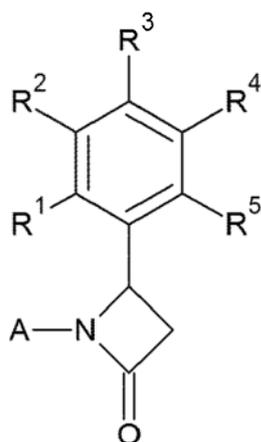
Cuando R<sup>3</sup> representa alcoxilo, ejemplos incluyen grupos alcoxilo ramificados o de cadena lineal -O-C<sub>1-12</sub>. Un alcoxilo adecuado es un alquilo -O-C<sub>1-8</sub>, más adecuadamente un alquilo -O-C<sub>1-6</sub>, lo más adecuadamente un alquilo -O-C<sub>1-4</sub>. Ejemplos de alcoxilo incluyen grupos metoxilo, etoxilo, propoxilo y butoxilo. Los grupos alcoxilo anteriormente mencionados se sustituyen por uno o más sustituyentes halógenos, normalmente por 1 o 2 sustituyentes halógenos. Lo más adecuadamente, los sustituyentes halógenos son flúor. Ejemplos de grupos alcoxilo sustituidos incluyen diclorometoxilo, difluorometoxilo, dicloropropoxilo, por ejemplo, 2,2-dicloropropoxilo y 3,3- dicloropropoxilo, difluoropro, por ejemplo, 2,2-difluoropropoxilo y 3,3-difluoropropoxilo, diclorobutoxilo y difluorobutoxilo.

35

Se han obtenido compuestos particularmente ventajosos según la presente invención, cuando ambos son fluorados: (i) el anillo de fenilo, en el que al menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>5</sup> es flúor, y (ii) el sustituyente en la posición R<sup>3</sup>.

40

En una realización particular de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



45

Fórmula I

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

50 R<sup>1</sup> representa hidrógeno o halógeno;

R<sup>2</sup> representa hidrógeno o halógeno;

R<sup>3</sup> representa hidrógeno o alcoxilo;

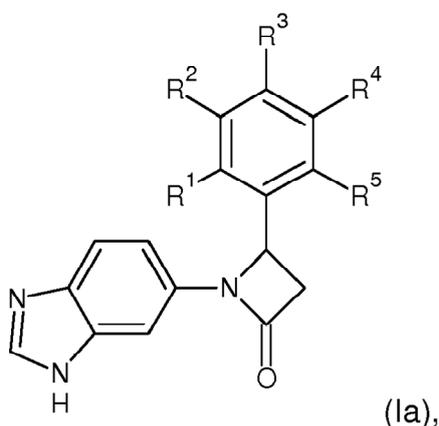
R<sup>4</sup> representa hidrógeno; y

R<sup>5</sup> representa hidrógeno o halógeno;

y

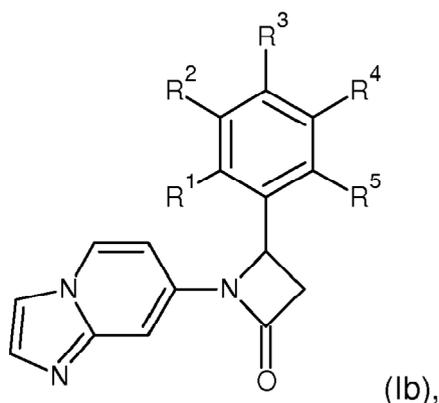
en el que el grupo alcoxilo anterior se sustituye opcionalmente por uno o más halógenos.

En una realización preferida, A es 1H-benzimidazolilo, especialmente 1H-benzimidazol-5-ilo o 1H-benzimidazol-6-ilo, y el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia):



donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son tal y como se definen en el presente documento.

En una realización preferida, A es imidazo[1,2-a]piridina y el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ib):



donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son tal y como se definen en el presente documento.

Cuando R<sup>1</sup> representa halógeno, el halógeno es preferiblemente cloro o flúor. En una realización preferida, R<sup>1</sup> es hidrógeno. En otra realización preferida, R<sup>1</sup> es halógeno, lo más preferiblemente flúor.

Cuando R<sup>2</sup> representa halógeno, el halógeno es preferiblemente cloro o flúor. En una realización preferida, R<sup>2</sup> es hidrógeno. En otra realización preferida, R<sup>2</sup> es halógeno, lo más preferiblemente flúor.

Más adecuadamente, R<sup>3</sup> representa -O- alquilo C<sub>1-4</sub>, sustituido por uno o más halógenos como el flúor.

Preferiblemente, R<sup>3</sup> representa metoxilo, difluoropropoxilo o difluorobutoxilo.

Más preferiblemente, R<sup>3</sup> representa metoxilo o difluoropropoxilo.

En una realización más preferida, R<sup>3</sup> es hidrógeno. En otra realización más preferida, R<sup>3</sup> es metoxilo. En otra realización más preferida, R<sup>3</sup> representa 2,2-difluoropropoxilo o 3,3-difluoropropoxilo.

5 R<sup>4</sup> es preferiblemente hidrógeno.

Cuando R<sup>5</sup> representa halógeno, el halógeno es preferiblemente cloro o flúor. En una realización preferida, R<sup>5</sup> es hidrógeno. En otra realización preferida, R<sup>5</sup> es halógeno, lo más preferiblemente flúor.

10 En una realización, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno.

Se prefieren especialmente según la presente invención compuestos de fórmula (I), donde R<sup>3</sup> es alcoxilo tal y como se describe en el presente documento.

15 Se prefieren adicionalmente según la presente invención compuestos en los que el anillo de fenilo en el compuesto de fórmula (I) se sustituye por al menos un halógeno, es decir, al menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es halógeno.

En una realización, R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup> son halógeno y R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno.

20 En una realización adicional, R<sup>1</sup> es halógeno y R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno.

En una realización adicional, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son halógeno y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno.

Se prefieren según la presente invención compuestos de fórmula (I), donde al menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es flúor.

25 Más preferiblemente, uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es flúor.

Más preferiblemente, adicionalmente, dos de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son flúor.

30 Lo más preferiblemente, R<sup>1</sup> es flúor y R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno; o

R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup> son flúor y R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno; o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son flúor y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno.

35 Compuestos preferidos de fórmula (I) se caracterizan por las siguientes realizaciones:

R<sup>1</sup> es flúor;

40 R<sup>2</sup> es hidrógeno;

R<sup>3</sup> es metoxilo, 2,2-difluoropropoxilo o 3,3-difluoropropoxilo;

R<sup>4</sup> es hidrógeno; y

45 R<sup>5</sup> es flúor;

o

50 R<sup>1</sup> es flúor,

R<sup>2</sup> es hidrógeno,

R<sup>3</sup> es 2,2-difluoropropoxilo o 3,3-difluoropropoxilo;

55 R<sup>4</sup> es hidrógeno; y

R<sup>5</sup> es hidrógeno;

60 o

R<sup>1</sup> es flúor,

R<sup>2</sup> es flúor,

65 R<sup>3</sup> es 2,2-difluoropropoxilo o 3,3-difluoropropoxilo;

R<sup>4</sup> es hidrógeno; y

R<sup>5</sup> es hidrógeno;

5

o

R<sup>1</sup> es flúor,

10

R<sup>2</sup> es hidrógeno,

R<sup>3</sup> es 2,2-difluoropropoxilo o 3,3-difluoropropoxilo;

R<sup>4</sup> es hidrógeno; y

15

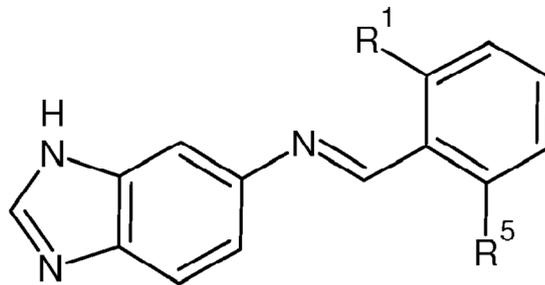
R<sup>5</sup> es flúor;

Procedimientos

20

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

(a) preparar un compuesto de fórmula (I) a partir de un compuesto de fórmula (II):



25

(II)

en la que

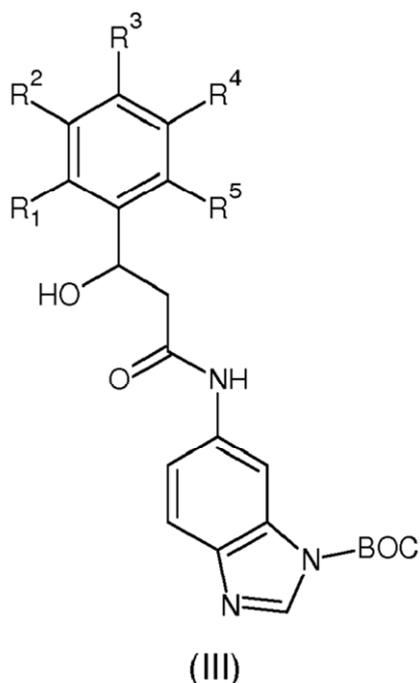
R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup> y se definen en el presente documento para los compuestos de fórmula (I).

30

El procedimiento normalmente implica hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con ácido bromoacético en presencia de un catalizador adecuado como polvo de zinc, y un agente de protección, como cloruro de trimetilsililo (TMS-Cl). En el método 1 en el presente documento se describe un ejemplo no limitativo de la metodología de procedimiento (a).

35

(b) preparar un compuesto de fórmula (I) a partir de un compuesto de fórmula (III):



en la que

5 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son tal y como se definen en el presente documento para compuestos de fórmula (I).

El procedimiento (b) normalmente implica hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con dietilazodicarboxilato en presencia de trifetilfosfina y un disolvente adecuado como tetrahidrofurano, y una etapa de desprotección. En el método 2 en el presente documento se describe un ejemplo no limitativo de la metodología de procedimiento (b).

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

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

15 **Usos terapéuticos**

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, fractalcina, orexina A, [Gln<sup>3</sup>]-glucagón (3-29), [Gln<sup>5</sup>]-sustancia P(5-11) y el péptido QYNAD. Para detalles adicionales véase la tabla 1. Los compuestos y/o combinaciones según la presente invención y composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un inhibidor de QC (EC) son útiles para el tratamiento de afecciones que pueden tratarse por modulación de la actividad de QC.

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

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

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 una función en neurodegeneración, por ejemplo, en enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, síndrome de Down
Abeta(3-42)	Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala	Desempeña una función en neurodegeneración, por ejemplo, en enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, síndrome de Down
Abeta(3-40)	Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val	Desempeña una función en neurodegeneración, por ejemplo, en enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, síndrome de Down
Abeta(11-42)	Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala	Desempeña una función en neurodegeneración, por ejemplo, en enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, síndrome de Down
Abeta(11-40)	Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val	Desempeña una función en neurodegeneración, por ejemplo, en enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, síndrome de Down
ABri	EASNCFA IRHFENKFAV ETLIC SRTVKKNIIEEN	La forma piroglutamatada desempeña una función en demencia familiar británica
ADan	EASNCFA IRHFENKFAV ETLIC FNLFLNSQEKHY	La forma piroglutamatada desempeña una función en demencia familiar danesa
Gastrina 17 Swiss-Prot: P01350	QGPWL EEEEEAYGWM DF (amida)	La gastrina estimula la mucosa del estómago para producir y secretar ácido clorhídrico y el páncreas para secretar sus enzimas digestivas. También estimula la contracción de músculo liso y aumenta la circulación sanguínea y la secreción de agua en el estómago e intestino.
Neurotensina Swiss-Prot: P30990	QLYENKPRRP YIL	La neurotensina desempeña una función endocrina o paracrina en la regulación del metabolismo de las grasas. Provoca contracción de 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 una función importante en la regulación de la fertilidad del esperma.
TRH Swiss-Prot: P20396	QHP amida	TRH funciona como regulador de la biosíntesis de TSH en la glándula pituitaria anterior y como neurotransmisor/neuromodulador en los sistemas nerviosos central y periférico
GnRH Swiss-Prot: P01148	QHWSYGL RP(G) amida	Estimula la secreción de gonadotropinas; estimula la secreción tanto de hormonas luteinizantes como estimulantes del folículo.
CCL16 (citocina inducible pequeña A16) Swiss-Prot: O15467	QPKVPEW VNTPSTCCLK YYEKVLPRL VVGYRKALNC HLPAlIFVTK RNREvCTNPN DDWVQEYIKD PNLPLLPTRN LSTVKIITAK NGQPQLLSQ	Muestra actividad quimiotáctica para linfocitos y monocitos, pero no neutrófilos. También muestra potente actividad mielosupresora, suprime la proliferación de células progenitoras mieloides. 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 desensibilizaron por la anterior expresión a RANTES.
CCL8 (citocina inducible pequeña A8) Swiss-Prot: P80075	QPDSVSI PITCCFNVIN RKIPQRLES YTRITNIQCP KEAVIFKTKR GKEVCADPKE RWVRDSMKHL DQIFQNLKP	Factor quimiotáctico que atrae monocitos, linfocitos, basófilos y eosinófilos. Puede desempeñar una función en neoplasia y respuestas inflamatorias del huésped. Esta proteína puede unirse a heparina.
CCL2 (MCP-1, citocina inducible pequeña A2) Swiss-Prot: P13500	QPDAINA PVTCCYNFTN RKISVQLAS YRRITSSKCP KEAVIFKTIV AKEICADPKQ KWVQDSMDHL DKQTQTPKT	Factor quimiotáctico que atrae monocitos y basófilos, pero no neutrófilos o eosinófilos. Aumenta la actividad antitumoral de monocitos. Puede estar 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.
CCL18 (citocina inducible pequeña A18) Swiss-Prot: P55774	QVGTNKELC CLVYTSWQIP QKFIVDYSET SPQCPKPGVI LLTKRGRQIC ADPNKKWVQK YISDLKLNA	Factor quimiotáctico que atrae linfocitos, pero no monocitos o granulocitos. Puede estar implicado en la migración de linfocitos B a folículos de linfocitos B en ganglios linfáticos. Atrae linfocitos T sin tratamiento previo hacia células dendríticas y macrófagos activados en ganglios linfáticos, tiene actividad

		quimiotáctica para linfocitos T sin tratamiento previo, linfocitos T CD4+ y CD8+ y así puede desempeñar una función tanto en respuestas humorales como de inmunidad mediada por células.
Fractalcina (neurotactina) Swiss-Prot: P78423	QHHGVT KCNITCSKMT SKIPVALLIH YQQNQASCGK RAIILETRQH RLFCADPKEQ WVKDAMQHL D RQAAALTRNG GTFEKQIGEV KPRTTPAAGG MDESVVLEPE ATGESSSLEP TPSSQEAQRA LGTSPPELPTG VTGSSGTRLP PTPKAQDGGP VGTELFVRVPP VSTAATWQSS APHQPGPSLW AEAKTSEAPS TQDPSTQAST ASSPAPEENA PSEGQRVWGQ GQSPRPENSL EREEMGPVPA HTDAFQDWGP GSMHVSVVP VSSEGTPSRE PVASGSWTPK AEEPIHATMD PQRLGVLITP VPDAQAATRR QAVGLLAFLG LLFCLGVAMF TYQSLQGCPK KMAGEMAEGE RYIPRSCGSN SYVLVPP QPVGIN T STTCCYRFIN	La forma soluble es quimiotáctica para linfocitos T y monocitos, pero no para neutrófilos. La forma unida a la membrana promueve la adhesión de aquellos leucocitos a células endoteliales. Puede desempeñar una función en la regulación de los procesos de adhesión y migración de leucocitos en el endotelio y se une a CX3CR1.
CCL7 (citocina inducible pequeña A7) Swiss-Prot: P80098	KKIPKQRLES YRRTTSSHCP REAVIFKTKL DKEICADPTQ KVVQDFMKHL DKKTQTPKL	Factor quimiotáctico que atrae monocitos y eosinófilos, pero no neutrófilos. Aumenta la actividad antitumoral de monocitos. También induce la liberación de gelatinasa B. Esta proteína puede unirse a heparina. Se une a CCR1, CCR2 y CCR3.
Orexin A (Hipocretina-1) Swiss-Prot O43612	QPLPDCCRQK TCSCRLYELL HGAGNHAAGI LTL	Neuropéptido que desempeña una función significativa en la regulación del consumo de alimentos y sueño-vigilia, posiblemente coordinando las complejas respuestas conductuales y fisiológicas de estas funciones homeostáticas complementarias. También desempeña una función más amplia en la regulación homeostática del metabolismo de la energía, función autónoma, equilibrio hormonal y la regulación de 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 conductuales, 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 dependientes de voltaje.

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

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

10 Las múltiples variaciones del extremo N, por ejemplo, Abeta (3-40), Abeta (3-42), Abeta (11-40) y Abeta (11-42) pueden generarse por la enzima  $\beta$ -secretasa enzima escisora de proteína precursora de amiloide del sitio  $\beta$  (BACE) en diferentes sitios (Huse J.T. *et al.* 2002 J. Biol. Chem. 277 (18): 16278-16284), y/o por procesamiento de aminopeptidasa o dipeptidilaminopeptidasa de los péptidos de longitud completa Abeta (1-40) y Abeta (1-42). En todos los casos, la ciclación del residuo de ácido glutámico que luego se produce en el extremo N está catalizada por QC.

15 Células transductoras transepiteliales, particularmente la célula gastrina (G), coordinan la secreción de ácidos gástricos con la llegada de comida al estómago. Un trabajo reciente mostró que se generan múltiples productos activos del precursor de gastrina y que hay múltiples puntos de control en la biosíntesis de gastrina. Los precursores biosintéticos y productos intermedios (progastrina y Gly-gastrinas) son factores de crecimiento putativos; sus productos, las gastrinas amidadas, regulan la proliferación celular epitelial, la diferenciación de células parietales productoras de ácido y células similares a enterocromafines que secretan histamina (ECL), y la expresión de genes asociados a la síntesis de histaminas y almacenamiento en células ECL, así como de la secreción de ácido agudamente estimulante. La gastrina también estimula la producción de miembros de la familia del factor de crecimiento epidérmico (EGF), que a su vez inhiben la función de células parietales, pero estimulan el crecimiento de células epiteliales de la superficie. Las concentraciones de gastrina en plasma son elevadas en sujetos con *Helicobacter pylori*, que se sabe que tienen un riesgo elevado de enfermedad por úlcera duodenal y cáncer gástrico (Dockray, G.J. 1999 J Physiol 15 315-324).

30 Se sabe que la hormona peptídica gastrina, liberada de células G antrales, estimula la síntesis y liberación de histamina de células ECL en la mucosa oxíntica mediante receptores de CCK-2. La histamina movilizada induce la secreción de ácido uniéndose a los receptores de H(2) localizados sobre células parietales. Estudios recientes sugieren que la gastrina, tanto en sus formas completamente amidadas como menos procesadas (progastrina y gastrina extendida a glicina), también es un factor de crecimiento para el tubo gastrointestinal. Se ha establecido que el principal efecto trófico de la gastrina amidada es para la mucosa oxíntica del estómago, en la que produce una elevada proliferación de citoblastos gástricos y células ECL, produciendo elevada masa de células parietales y ECL. Por otra parte, la principal diana trófica de la gastrina menos procesada (por ejemplo, gastrina extendida a glicina) parece ser la mucosa colónica (Koh, T.J. y Chen, D. 2000 Regul Pept 9337-44).

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

55 El péptido promotor de la fertilización (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 una función importante en la regulación de la fertilidad del esperma. Específicamente, FPP estimula inicialmente espermatozoides no fecundativos (incapacitados) a "encenderse" y volverse fértiles más rápidamente, pero entonces

se detiene la capacitación de manera que los espermatozoides no experimenten pérdida espontánea de acrosomas y, por tanto, no pierdan potencial fecundativo. Estas respuestas son imitadas, y de hecho aumentadas, por la adenosina, que se sabe que regula la ruta de transducción de señales de la adenilil ciclasa (AC)/AMPc. Se ha mostrado que tanto FPP como adenosina estimulan la producción de AMPc en células incapacitadas, pero la inhiben en células capacitadas, con receptores de FPP que interaccionan de alguna manera con receptores de adenosina y proteínas G para lograr la regulación de AC. Estos acontecimientos afectan el estado de fosforilación de tirosina de diversas proteínas, siendo algunas importantes en el "encendido" inicial, participando otros posiblemente en la propia reacción de acrosomas. La calcitonina y la angiotensina II, también encontradas en plasma seminal, tienen efectos similares *in vitro* sobre espermatozoides incapacitados y pueden aumentar respuestas a FPP. Estas moléculas tienen efectos similares *in vivo*, afectando a la fertilidad estimulando y luego manteniendo el potencial fecundativo. Tanto las reducciones en la disponibilidad de FPP, adenosina, calcitonina y angiotensina II como los defectos en sus receptores contribuyen a la infertilidad masculina (Fraser, L.R. y Adeoya-Osiguwa, S. A. 2001 *Vitam Horm* 63, 1-28).

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

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

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

Recientemente se estudiaron varias vacunas basadas en péptidos de linfocitos T citotóxicos contra hepatitis B, virus de la inmunodeficiencia humana y melanoma en ensayos clínicos. Un candidato a vacuna para el melanoma interesante solo o en combinación con otros antígenos de tumor es el decapeptido ELA. Este péptido es un análogo del péptido inmunodominante de antígeno de Melan-A/MART-1, con un ácido glutámico del extremo N. Se ha informado que el grupo amino y el grupo gamma-carboxílico de ácidos glutámicos, así como el grupo amino y el grupo gamma-carboxamida de glutaminas, se condensan fácilmente para formar derivados piroglutámicos. Para vencer este problema de estabilidad se han desarrollado varios péptidos de interés farmacéutico con un ácido piroglutámico en lugar de glutamina o ácido glutámico del extremo N, sin pérdida de propiedades farmacológicas. Desafortunadamente en comparación con ELA, el derivado de ácido piroglutámico (PirELA) y también el derivado tapado con acetilo del extremo N (AcELA) fracasaron en provocar la actividad de linfocitos citotóxicos T (CTL). A pesar de las aparentes modificaciones menores introducidas en PirELA y AcELA, estos dos derivados probablemente tienen menor afinidad que ELA por el complejo de histocompatibilidad mayor de clase I específico. Por consiguiente, con el fin de conservar la actividad completa de ELA, la formación de PirELA debe evitarse (Beck A. *et al.* 2001, *J Pept Res* 57(6):528-38.).

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

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

patofisiología de enfermedades autoinmunitarias inflamatorias, especialmente esclerosis múltiple, el síndrome de Guillain-Barré 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, especialmente en cerebro humano. La glutaminil ciclasa cataliza eficazmente la formación de pEYNAD a partir de su precursor QYNAD.

10 Por consiguiente, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la prevención o alivio o tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, neurodegeneración en síndrome de Down, enfermedad de Huntington, enfermedad de Kennedy, enfermedad ulcerosa, cáncer duodenal con o sin infecciones por *Helicobacter pylori*, cáncer colorrectal, síndrome de Zollinger-Ellison, cáncer gástrico con o sin infecciones por *Helicobacter pylori*, afecciones psicóticas patógenas, esquizofrenia, 15 infertilidad, neoplasia, respuestas inflamatorias del huésped, cáncer, metástasis malignas, melanoma, psoriasis, artritis reumatoide, aterosclerosis, pancreatitis, reestenosis, alteración de respuestas inmunitarias humorales y mediadas por células, procesos de adhesión y migración de leucocitos en el endotelio, alteración del consumo de alimentos, alteración del sueño-vigilia, alteración de la regulación homeostática del metabolismo de la energía, alteración de la función autónoma, alteración del equilibrio hormonal o alteración de la regulación de fluidos corporales, esclerosis múltiple, el síndrome de Guillain-Barré y polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.

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

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

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

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

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

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

#### 45 **Combinaciones farmacéuticas**

En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición, preferiblemente una composición farmacéutica, que comprende al menos un inhibidor de QC opcionalmente en combinación con al menos otro agente seleccionado del grupo que consiste en agentes nootrópicos, neuroprotectores, fármacos antiparkinsonianos, inhibidores de la deposición de proteínas amiloides, inhibidores de la síntesis de amiloide beta, antidepresivos, 50 fármacos ansiolíticos, fármacos antipsicóticos y fármacos contra la esclerosis múltiple.

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

55 Más específicamente, el otro agente anteriormente mencionado está seleccionado del grupo que consiste en anticuerpos para beta-amiloide, vacunas, inhibidores de cisteína proteasas, inhibidores de PEP, LiCl, inhibidores de acetilcolinesterasa (AChE), potenciadores de PIMT, inhibidores de beta-secretasas, inhibidores de gamma-secretasas, inhibidores de aminopeptidasas, preferiblemente inhibidores de dipeptidil peptidasas, lo más preferiblemente inhibidores de DP IV; inhibidores de endopeptidasa neutra, inhibidores de fosfodiesterasa-4 (PDE-4), inhibidores de TNF-alfa, antagonistas de receptor muscarínico M1, antagonistas de receptores de NMDA, inhibidores 60 de receptores sigma-1, antagonistas de histamina H3, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, antagonistas de MCP-1 o un agente seleccionado del grupo que consiste en Antegren (natalizumab), Neurelan (fampridina-SR), Campath (alemtuzumab), IR 208, NBI 5788/MSP 771 (tiplimitida), paclitaxel, Anergix.MS (AG 284), SH636, Differin (CD 271, adapaleno), BAY 361677 (interleucina-4), inhibidores de metaloproteinasas de matriz (por ejemplo, BB 76163), interferón-tau (trofoblastina) y SAIK-MS.

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

- (a) benzodiazepinas, por ejemplo, alprazolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepato, diazepam, fludiazepam, loflazepato, lorazepam, metaqualona, oxazepam, prazepam, tranxeno,
- 5 (b) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), por ejemplo, citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, escitalopram, sertralina, paroxetina,
- (c) antidepresivos tricíclicos, por ejemplo, amitriptilina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina
- 10 (d) inhibidores de monoamina oxidasa (MAO),
- (e) azapironas, por ejemplo, buspirona, tandopirona,
- (f) inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI), por ejemplo, venlafaxina, duloxetina,
- 15 (g) mirtazapina,
- (h) inhibidores de la recaptación de norepinefrina (NRI), por ejemplo, reboxetina,
- 20 (i) bupropiona,
- (j) nefazodona,
- (k) beta-bloqueantes,
- 25 (l) ligandos de NPY-receptor: agonistas o antagonistas de NPY.
- En una realización adicional, el otro agente puede ser, por ejemplo, un fármaco contra la esclerosis múltiple seleccionado del grupo que consiste en
- 30 a) inhibidores de dihidroorotato deshidrogenasa, por ejemplo, SC-12267, teriflunomida, MNA-715, HMR-1279 (sin. de HMR-1715, MNA-279),
- b) supresor autoinmunitario, por ejemplo, laquinimod,
- 35 c) paclitaxel,
- d) anticuerpos, por ejemplo, AGT-1, anticuerpo monoclonal anti-factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF), moduladores de receptores Nogo, ABT-874, alemtuzumab (CAMPATH), anticuerpo anti-OX40, CNTO-1275, DN-1921, natalizumab (sin. de AN-100226, Antegren, VLA-4 Mab), daclizumab (sin. de Zenepax, Ro-34-7375, SMART anti-Tac), J-695, priliximab (sin. de Centara, CEN-000029, cM-T412), MRA, Dantes, anticuerpo anti-IL-12,
- 40 e) preparaciones de ácido nucleico peptídico (PNA), por ejemplo, reticulosa,
- 45 f) interferón alfa, por ejemplo, alfaferona, interferón alfa humano (sin. de Omniferon, Alfa Leucoferon),
- g) interferón beta, por ejemplo, Frone, Avonex similar a interferón beta-1a, Betron (Rebif), análogos de interferón beta, proteína de fusión de interferón beta-transferrina, Betaseron similar a interferón beta-1b recombinante,
- 50 h) interferón tau,
- i) péptidos, por ejemplo, AT-008, Anergix.MS, inmunocina (alfa-inmunocina-NNSO3), péptidos cíclicos como ZD-7349,
- 55 j) enzimas terapéuticas, por ejemplo, CD8 soluble (CD8),
- k) plásmido que codifica autoantígeno específico para esclerosis múltiple y plásmido que codifica citocina, por ejemplo, BHT-3009;
- 60 l) inhibidor de TNF-alfa, por ejemplo, BLX-1002, talidomida, SH-636,
- m) antagonistas de TNF, por ejemplo, solimastat, lenercept (sin. de RO-45-2081, Tenefuse), onercept (sTNFR1), CC-1069,
- 65 n) TNF alfa, por ejemplo, etanercept (sin. de Enbrel, TNR-001)

- o) antagonistas de CD28, por ejemplo, abatacept,
- p) inhibidores de tirosina cinasas Lck,
- 5 q) inhibidores de catepsina K,
- r) análogos de la proteína transportadora de la membrana que elige neuronas como diana taurina y el inhibidor de calpaína derivado de plantas leupeptina, por ejemplo, Neurodur,
- 10 s) antagonista del receptor-1 de quimiocinas (CCR1), por ejemplo, BX-471,
- t) antagonistas de CCR2,
- 15 u) antagonistas de receptores de AMPA, por ejemplo, ER-167288-01 y ER-099487, E-2007, talampanel,
- v) bloqueantes de los canales de potasio, por ejemplo, fampridina,
- w) antagonistas de molécula pequeña de tosil-prolina-fenilalanina de la interacción de VLA-4/VCAM, por ejemplo, TBC-3342,
- 20 x) inhibidores de molécula de adhesión a células, por ejemplo, TBC-772,
- y) oligonucleótidos antisentido, por ejemplo, EN-101,
- 25 z) antagonistas de la cadena ligera de la inmunoglobulina libre (IgLC) que se unen a receptores de mastocitos, por ejemplo, F-991,
- aa) antígenos inductores de la apoptosis, por ejemplo, Apogen EM,
- 30 bb) agonista de receptores adrenérgicos alfa-2, por ejemplo, tizanidina (sin. de Zanaflex, Ternelin, Sirdalvo, Sirdalud, Mionidine),
- cc) copolímero de L-tirosina, L-lisina, ácido L-glutámico y L-alanina, por ejemplo, acetato de glatiramer (sin. de Copaxone, COP-1, copolímero-1),
- 35 dd) moduladores de la topoisomerasa II, por ejemplo, clorhidrato de mitoxantrona,
- ee) inhibidor de adenosina desaminasa, por ejemplo, cladribina (sin. de Leustatin, Milinax, RWJ-26251),
- 40 ff) interleucina-10, por ejemplo, ilodecacina (sin. de Tenovil, Sch-52000, CSIF),
- gg) antagonistas de interleucina-12, por ejemplo, lisofilina (sin. de CT-1501R, LSF, lisofilina),
- 45 hh) etanamina, por ejemplo, SRI-62-834 (sin. de CRC-8605, NSC-614383),
- ii) inmunomoduladores, por ejemplo, SAIK-MS, PNU-156804, péptido de alfa-fetoproteína (AFP), IPDS,
- jj) agonistas de receptores retinoides, por ejemplo, adapaleno (sin. de Differin, CD-271),
- 50 kk) TGF-beta, por ejemplo, GDF-1 (factor de crecimiento y diferenciación 1),
- ll) TGF-beta-2, por ejemplo, BetaKine,
- mm) inhibidores de MMP, por ejemplo, glicomed,
- 55 nn) inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), por ejemplo, RPR-122818,
- oo) inhibidores de purina nucleósido fosforilasa, por ejemplo, 9-(3-piridilmetil)-9-deazaguanina, peldesina (sin. de BCX-34, TO-200),
- 60 mm) antagonistas de integrina alfa-4/beta-1, por ejemplo, ISIS-104278,
- qq) integrina alfa4 antisentido (CD49d), por ejemplo, ISIS-17044, ISIS-27104,
- 65 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,

5 uu) factores de crecimiento de neuregulina, por ejemplo, GGF-2 (sin. de neuregulina, factor de crecimiento de la glía 2),

vv) inhibidores de catepsina S,

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

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

15 Además, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas, por ejemplo, para administración parenteral, enteral o por vía oral, que comprenden al menos un inhibidor de QC opcionalmente en combinación con al menos uno de los otros agentes anteriormente mencionados.

20 Estas combinaciones proporcionan un efecto particularmente beneficioso. Por tanto, se muestra que tales combinaciones son eficaces y útiles para el tratamiento de las enfermedades anteriormente mencionadas. Por consiguiente, la invención proporciona un método para el tratamiento de estas afecciones.

El método comprende tanto la administración de manera conjunta de al menos un inhibidor de QC como al menos uno de los otros agentes o la administración secuencial de los mismos.

25 La administración de manera conjunta incluye administración de una formulación, que comprende al menos un inhibidor de QC y al menos uno de los otros agentes o la administración esencialmente simultánea de formulaciones separadas de cada agente.

30 Los anticuerpos para beta-amiloide y composiciones que contienen los mismos se describen, por ejemplo, en los documentos WO/2009/065054, WO/2009/056490, WO/2009/053696, WO/2009/033743, WO/2007/113172, WO/2007/022416, WO 2006/137354, WO 2006/118959, WO 2006/103116, WO 2006/095041, WO 2006/081171, WO 2006/066233, WO 2006/066171, WO 2006/066089, WO 2006/066049, WO 2006/055178, WO 2006/046644, WO 2006/039470, WO 2006/036291, WO 2006/026408, WO 2006/016644, WO 2006/014638, WO 2006/014478, WO 35 2006/008661, WO 2005/123775, WO 2005/120571, WO 2005/105998, WO 2005/081872, WO 2005/080435, WO 2005/028511, WO 2005/025616, WO 2005/025516, WO 2005/023858, WO 2005/018424, WO 2005/011599, WO 2005/000193, WO 2004/108895, WO 2004/098631, WO 2004/080419, WO 2004/071408, WO 2004/069182, WO 2004/067561, WO 2004/044204, WO 2004/032868, WO 2004/031400, WO 2004/029630, WO 2004/029629, WO 2004/024770, WO 2004/024090, WO 2003/104437, WO 2003/089460, WO 2003/086310, WO 2003/077858, WO 40 2003/074081, WO 2003/070760, WO 2003/063760, WO 2003/055514, WO 2003/051374, WO 2003/048204, WO 2003/045128, WO 2003/040183, WO 2003/039467, WO 2003/016466, WO 2003/015691, WO 2003/014162, WO 2003/012141, WO 2002/088307, WO 2002/088306, WO 2002/074240, WO 2002/046237, WO 2002/046222, WO 2002/041842, WO 2001/062801, WO 2001/012598, WO 2000/077178, WO 2000/072880, WO 2000/063250, WO 1999/060024, WO 1999/027944, WO 1998/044955, WO 1996/025435, WO 1994/017197, WO 1990/014840, WO 45 1990/012871, WO 1990/012870, WO 1989/006242.

Los anticuerpos para beta-amiloide pueden seleccionarse de, por ejemplo, anticuerpos policlonales, monoclonales, quiméricos o humanizados. Además, dichos anticuerpos pueden ser útiles para desarrollar terapias inmunitarias activas y pasivas, es decir, vacunas y anticuerpos monoclonales.

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

Especialmente se prefieren anticuerpos que reconocen el extremo N del péptido Aβ. Un anticuerpo adecuado, que reconoce el extremo N del péptido Aβ, es, por ejemplo, Acl-24 (AC Immune SA).

60 Anticuerpos monoclonales contra el péptido beta-amiloide se dan a conocer en los documentos WO 2007/068412, WO/2008/156621 y WO/2010/012004. Anticuerpos quiméricos y humanizados respectivos se dan a conocer en los documentos WO 2008/011348 y WO/2008/060364. Una composición de vacuna para tratar una enfermedad asociada a amiloide se da a conocer en los documentos WO/2002/096937, WO/2005/014041, WO 2007/068411, 65 WO/2007/097251, WO/2009/029272, WO/2009/054537, WO/2009/090650, WO/2009/095857, WO/2010/016912, WO/2010/011947, WO/2010/011999, WO/2010/044464.

Vacunas adecuadas para tratar una enfermedad asociada al amiloide son, por ejemplo, Affitopes AD-01 y AD-02 (GlaxoSmith-Kline), ACC-01 y ACC-02 (Elan/Wyeth), CAD-106 (Novartis/Cytos Biotechnology).

5 Inhibidores de cisteínas proteasas adecuados son inhibidores de catepsina B. Los inhibidores de catepsina B y composiciones que contienen tales inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO/2008/077109, WO/2007/038772, WO 2006/060473, WO 2006/042103, WO 2006/039807, WO 2006/021413, WO 2006/021409, WO 2005/097103, WO 2005/007199, WO2004/084830, WO 2004/078908, WO 2004/026851, WO 2002/094881, WO 2002/027418, WO 2002/021509, WO 1998/046559, WO 1996/021655.

10 Ejemplos de potenciadores de PIMT adecuados son 10-aminoalifatil-dibenz[b,f]oxepinas descritas en los documentos WO 98/15647 y WO 03/057204, respectivamente. Adicionalmente útiles según la presente invención son los moduladores de la actividad de PIMT descritos en el documento WO 2004/039773.

15 Inhibidores de beta-secretasa y composiciones que contienen tales inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO/2010/094242, WO/2010/058333, WO/2010/021680, WO/2009/108550, WO/2009/042694, WO/2008/054698, WO/2007/051333, WO/2007/021793, WO/2007/019080, WO/2007/019078, WO/2007/011810, WO03/059346, WO2006/099352, WO2006/078576, WO2006/060109, WO2006/057983, WO2006/057945, WO2006/055434, WO2006/044497, WO2006/034296, WO2006/034277, WO2006/029850, WO2006/026204, WO2006/014944, WO2006/014762, WO2006/002004, US 7.109.217, WO2005/113484, WO2005/103043, WO2005/103020, WO2005/065195, WO2005/051914, WO2005/044830, WO2005/032471, WO2005/018545, WO2005/004803, WO2005/004802, WO2004/062625, WO2004/043916, WO2004/013098, WO03/099202, WO03/043987, WO03/039454, US 6.562.783, WO02/098849 y WO02/096897.

25 Ejemplos adecuados de inhibidores de beta-secretasa con el fin de la presente invención son WY-25105 (Wyeth); posifeno, (+)-fenserina (TorreyPines / NIH); LSN-2434074, LY-2070275, LY-2070273, LY-2070102 (Eli Lilly & Co.); PNU-159775A, PNU-178025A, PNU-17820A, PNU-33312, PNU-38773, PNU-90530 (Elan / Pfizer); KMI-370, KMI-358, kmi-008 (Universidad de Kioto); OM-99-2, OM-003 (Athenagen Inc.); AZ-12304146 (AstraZeneca / Astex); GW-840736X (GlaxoSmithKline plc.), DNP-004089 (De Novo Pharmaceuticals Ltd.) y CT-21166 (CoMentis Inc.).

30 Inhibidores de gamma-secretasa y composiciones que contienen tales inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO/2010/090954, WO/2009/011851, WO/2009/008980, WO/2008/147800, WO/2007/084595, 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 Inhibidores de gamma-secretasa adecuados con el fin de la presente invención son GSI-953, WAY-GSI-A, WAY-GSI-B (Wyeth); MK-0752, MRK-560, L-852505, L-852508, 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); NGX-555 (TorreyPines Therapeutics Inc.) y Semagacestat (Eli Lilly).

45 Inhibidores de DP IV y composiciones que contienen tales inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos US6.011.155; US6.107.317; US6.110.949; US6.124.305; US6.172.081; WO99/61431, WO99/67278, WO99/67279, DE19834591, WO97/40832, WO95/15309, WO98/19998, WO00/07617, WO99/38501, WO99/46272, WO99/38501, WO01/68603, WO01/40180, WO01/81337, WO01/81304, WO01/55105, WO02/02560, WO01/34594, WO02/38541, WO02/083128, WO03/072556, WO03/002593, WO03/000250, WO03/000180, WO03/000181, EP1258476, WO03/002553, WO03/002531, WO03/002530, WO03/004496, WO03/004498, WO03/024942, WO03/024965, WO03/033524, WO03/035057, WO03/035067, WO03/037327, WO03/040174, WO03/045977, WO03/055881, WO03/057144, WO03/057666, WO03/068748, WO03/068757, WO03/082817, WO03/101449, WO03/101958, WO03/104229, WO03/74500, WO2004/007446, WO2004/007468, WO2004/018467, WO2004/018468, WO2004/018469, WO2004/026822, WO2004/032836, WO2004/033455, WO2004/037169, WO2004/041795, WO2004/043940, WO2004/048352, WO2004/050022, WO2004/052850, WO2004/058266, WO2004/064778, WO2004/069162, WO2004/071454, WO2004/076433, WO2004/076434, WO2004/087053, WO2004/089362, WO2004/099185, WO2004/103276, WO2004/103993, WO2004/108730, WO2004/110436, WO2004/111041, WO2004/112701, WO2005/000846, WO2005/000848, WO2005/011581, WO2005/016911, WO2005/023762, WO2005/025554, WO2005/026148, WO2005/030751, WO2005/033106, WO2005/037828, WO2005/040095, WO2005/044195, WO2005/047297, WO2005/051950, WO2005/056003, WO2005/056013, WO2005/058849, WO2005/075426, WO2005/082348, WO2005/085246, WO2005/087235, WO2005/095339, WO2005/095343, WO2005/095381, WO2005/108382, WO2005/113510, WO2005/116014, WO2005/116029, WO2005/118555, WO2005/120494, WO2005/121089, WO2005/121131, WO2005/123685, WO2006/995613; WO2006/009886; WO2006/013104; WO2006/017292; WO2006/019965; WO2006/020017; WO2006/023750; WO2006/039325; WO2006/041976; WO2006/047248; WO2006/058064; WO2006/058628; WO2006/066747; WO2006/066770 y

WO2006/068978.

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

15 Otros inhibidores de DP IV preferidos son

(i) compuestos similares a dipéptidos, desvelados en el documento WO 99/61431, por ejemplo, N-valilprolilo, O-benzoilhidroxilamina, alanilpirrolidina, isoleuciltiazolidina como L-alo-isoleucil-tiazolidina, L-treo-isoleucil-pirrolidina y sales de los mismos, especialmente las sales fumáricas, y L-alo-isoleucil-pirrolidina y sales de la misma;

(ii) estructuras de péptidos, dadas a conocer en el documento WO 03/002593, por ejemplo, tripéptidos;

(iii) peptidilcetonas, dadas a conocer en el documento WO 03/033524;

(vi) aminocetonas sustituidas, dadas a conocer en el documento WO 03/040174;

(v) inhibidores de DP IV tópicamente activos, dados a conocer en el documento WO 01/14318;

(vi) profármacos de inhibidores de DP IV, dados a conocer en los documentos WO 99/67278 y WO 99/67279; y

(v) inhibidores de DP IV basados en glutaminilo, dados a conocer en los documentos WO 03/072556 y WO 2004/099134.

Inhibidores de la síntesis de beta-amiloide adecuados con el fin de la presente invención son, por ejemplo, bisnorcimserina (Axonyx Inc.); (R)-flurbiprofeno (MCP-7869; Flurizan) (Myriad Genetics); nitroflurbiprofeno (NicOx); BGC-20-0406 (Sankyo Co. Ltd.) y BGC-20-0466 (BTG plc.), RQ-00000009 (RaQualia Pharma Inc).

Inhibidores de la deposición de proteína amiloide adecuados con el fin de la presente invención son, por ejemplo, SP-233 (Samaritan Pharmaceuticals); AZD-103 (Ellipsis Neurotherapeutics Inc.); AAB-001 (Bapineuzumab), AAB-002, ACC-001 (Elan Corp pic.); colostrina (ReGen Therapeutics pic.); Tramiprosato (Neurochem); AdPEDI-(amiloide-beta1-6)11 (Vaxin Inc.); MPI-127585, MPI-423948 (Fundación Mayo); SP-08 (Universidad de Georgetown); ACU-5A5 (Acumen / Merck); transtirretina (Universidad del Estado de Nueva York); PTI-777, DP-74, DP 68, Exebryl (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.), SEN-1176 y SEN-1329 (Senexis Ltd.), AGT-160 (ArmaGen Technologies), Davunetida (Allon Therapeutics), ELND-005 (Elan Corp / Transition Therapeutics) y nilvadipina (Archer Pharmaceuticals).

Inhibidores de PDE-4 adecuados con el fin de la presente invención son, por ejemplo, doxofilina (Instituto Biologico Chemioterapica ABC SpA.) colirios idudilast, tipelukast, ibudilast (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 (Otska Pharmaceutical Co. Ltd.); tipelukast, ibudilast (Kyorin Pharmaceutical), CC-10004 (Celgene Corp.); HT-0712, IPL-4088 (Inflazyme Pharmaceuticals Ltd.); MEM-1414, MEM-1917 (Memory Pharmaceuticals Corp.); oglemilast, GRC-4039 (Glenmark Pharmaceuticals Ltd.); AWD-12-281, ELB-353, ELB-526 (Elbion AG); EHT-0202 (ExonHit Therapeutics SA.); ND-1251 (Neuro3d SA.); 4AZA-PDE4 (4 AZA Bioscience NV.); AVE-8112 (Sanofi-Aventis); CR-3465 (Rottapharm SpA.); GP-0203, NCS-613 (Centre National de la Recherche Scientifique); KF-19514 (Kyowa Hakko Kogyo Co. Ltd.); ONO-6126 (Ono Pharmaceutical Co. Ltd.); OS-0217 (Dainippon Pharmaceutical Co. Ltd.); IBFB-130011, IBFB-150007, IBFB-130020, IBFB-140301 (IBFB Pharma GmbH); IC-485 (ICOS Corp.); RBx-14016 y RBx-11082 (Ranbaxy Laboratories Ltd.). Un inhibidor de PDE-4 preferido es rolipram.

Los inhibidores y composiciones de MAO que contienen tales inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO2006/091988, WO2005/007614, WO2004/089351, WO01/26656, WO01/12176, WO99/57120, WO99/57119, WO99/13878, WO98/40102, WO98/01157, WO96/20946, WO94/07890 y WO92/21333.

Inhibidores de MAO adecuados con el fin de la presente invención son, por ejemplo, linezolida (Pharmacia Corp.); RWJ-416457 (RW Johnson Pharmaceutical Research Institute); budipino (Altana AG); GPX-325 (BioResearch Ireland); isocarboxazida; fenelzina; tranilcipromina; indantadol (Chiesi Farmaceutici SpA.); moclobemida (Roche Holding AG); SL-25.1131 (Sanofi-Synthelabo); CX-1370 (Burrroughs Wellcome Co.); CX-157 (Krenitsky Pharmaceuticals Inc.); desoxipeganina (HF Arzneimittelforschung GmbH & Co. KG); bifemelano (Mitsubishi-Tokyo Pharmaceuticals Inc.); RS-1636 (Sankyo Co. Ltd.); esuprona (BASF AG); rasagilina (Teva Pharmaceutical Industries Ltd.); ladostigil (Universidad hebrea de Jerusalén); safinamida (Pfizer), NW-1048 (Newron Pharmaceuticals SpA.), EVT-302 (Evotec).

Antagonistas de histamina H3 adecuados con el fin de la presente invención son, por ejemplo, ABT-239, ABT-834 (Abbott Laboratories); 3874-H1 (Aventis Pharma); UCL-2173 (Universidad Libre de Berlín), UCL-1470 (BioProjet, Societe Civile de Recherche); DWP-302 (Daewoong Pharmaceutical Co Ltd); GSK-189254A, GSK-207040A (GlaxoSmithKline Inc.); cipralisant, GT-2203 (Gliatech Inc.); Ciproxifan (INSERM), 1S,2S-2-(2-Aminoetil)-1-(1H-imidazol-4-yl)ciclopropano (Universidad de Hokkaido); JNJ-17216498, JNJ-5207852 (Johnson & Johnson); NNC-0038-0000-1049 (Novo Nordisk A/S); y Sch-79687 (Schering-Plough).

Inhibidores de PEP y composiciones que contienen tales inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos JP 01042465, JP 03031298, JP 04208299, WO 00/71144, US 5.847.155; JP 09040693, JP 10077300, JP 05331072, JP 05015314, WO 95/15310, WO 93/00361, EP 0556482, JP 06234693, JP 01068396, EP 0709373, US 5.965.556, US 5.756.763, US 6.121.311, JP 63264454, JP 64000069, JP 63162672, EP 0268190, EP 0277588, EP 0275482, US 4.977.180, US 5.091.406, US 4.983.624, US 5.112.847, US 5.100.904, US 5.254.550, US 5.262.431, US 5.340.832, US 4.956.380, EP 0303434, JP 03056486, JP 01143897, JP 1226880, EP 0280956, US 4.857.537, EP 0461677, EP 0345428, JP 02275858, US 5,506,256, JP 06192298, EP 0618193, JP 03255080, EP 0468469, US 5.118.811, JP 05025125, WO 9313065, JP 05201970, WO 9412474, EP 0670309, EP 0451547, JP 06339390, US 5.073.549, US 4.999.349, EP 0268281, US 4.743.616, EP 0232849, EP 0224272, JP 62114978, JP 62114957, US 4.757.083, US 4.810.721, US 5.198.458, US 4.826.870, EP 0201742, EP 0201741, US 4.873.342, EP 0172458, JP 61037764, EP 0201743, US 4.772.587, EP 0372484, US 5.028.604, WO 91/18877, JP 04009367, JP 04235162, US 5.407.950, WO 95/01352, JP 01250370, JP 02207070, US 5.221.752, EP 0468339, JP 04211648, WO 99/46272, WO 2006/058720 any PCT/EP2006/061428.

Inhibidores de proil endopeptidasa adecuados con el fin 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).

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

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

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

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

Compuestos particularmente preferidos incluyen antagonistas de NPY basados en aminoácidos. Compuestos basados en aminoácidos que pueden mencionarse incluyen los dados a conocer en las solicitudes de patente internacional WO 94/17035, WO 97/19911, WO 97/19913, WO 97/19914 o, preferiblemente, WO 99/15498. Antagonistas de NPY basados en aminoácidos preferidos incluyen aquellos que se dan a conocer específicamente en estos documentos de

patente, por ejemplo, BIBP3226 y, especialmente, (R)-N2-(difenilacetil)-(R)-N-[1-(4-hidroxi-fenil)etil]arginina-amida (ejemplo 4 de la solicitud de patente internacional WO 99/15498).

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

10 Agonistas de receptores de M1 adecuados con el fin de la presente invención son, por ejemplo, CDD-0102 (Cognitive Pharmaceuticals); cevimeлина (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), CI-101 7/ (PD-151832) (Pfizer Inc.) y MCD-386 (Mitridion Inc.).

15 Inhibidores de la acetilcolinesterasa y composiciones que contienen tales inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO2006/071274, WO2006/070394, WO2006/040688, WO2005/092009, WO2005/079789, WO2005/039580, WO2005/027975, WO2004/084884, WO2004/037234, WO2004/032929, WO03/101458, WO03/091220, WO03/082820, WO03/020289, WO02/32412, WO01/85145, WO01/78728, WO01/66096, WO00/02549, WO01/00215, WO00/15205, WO00/23057, WO00/33840, WO00/30446, WO00/23057, WO00/15205, WO00/09483, WO00/07600, WO00/02549, WO99/47131, WO99/07359, WO98/30243, WO97/38993, WO97/13754, WO94/29255, WO94/20476, WO94/19356, WO93/03034 y WO92/19238.

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

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

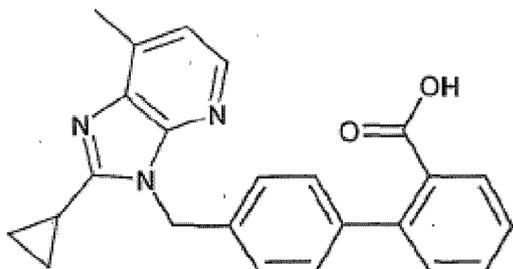
40 Antagonistas de receptores de NMDA adecuados con el fin de la presente invención son, por ejemplo, memantina (Merz & Co. GmbH); topiramato (Johnson & Johnson); AVP-923 (Neurodex) (Centro de Estudio Neurológico); EN-3231 (Endo Pharmaceuticals Holdings Inc.); neramexano (MRZ-2/579) (Merz and Forest);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

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

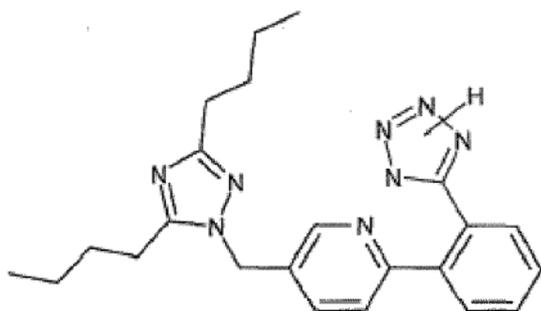
60 Se entiende que los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II son aquellos agentes activos que se unen al subtipo de receptor AT1 del receptor de angiotensina II, pero no producen la activación del receptor. Como consecuencia del bloqueo del receptor de AT1, estos antagonistas pueden, por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

65

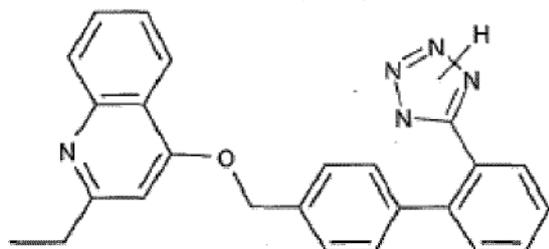
Bloqueantes de los receptores de la angiotensina II adecuados que pueden emplearse en la combinación de la presente invención incluyen antagonistas de receptores de AT<sub>1</sub> que tienen características estructurales diferentes, se prefieren aquellos con estructuras no peptídicas. Por ejemplo, puede hacerse mención de los compuestos que están seleccionados del grupo que consiste en valsartán (documento EP 443983), losartán (documento EP 253310), candesartán (documento EP 459136), eprosartán (documento EP 403159), irbesartán (documento EP 454511), olmesartán (documento EP 503785), tasosartán (documento EP 539086), telmisartán (documento EP 522314), el compuesto con la designación E-41 77 de fórmula



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



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



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

Antagonistas de receptores de AT<sub>1</sub> preferidos son aquellos agentes que han sido autorizados y llegaron al mercado, el más preferido es valsartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

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

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

aceptable de las mismas.

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

Un CCB útil en dicha combinación es preferiblemente un representante de DHP seleccionado del grupo que consiste en amlodipino, felodipino, riosidina, isradipino, lacidipino, nicardipino, nifedipino, niguldipino, niludipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino y nivaldipino, y es preferiblemente un representante de no DHP seleccionado del grupo que consiste en flunarizina, prenilamina, diltiazem, fendilina, galopamilo, mibefradilo, anipamilo, tiapamilo y verapamilo, y en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Todos estos CCB se usan terapéuticamente, por ejemplo, como fármacos antihipertensores, contra la angina de pecho o antiarrítmicos.

CCB preferidos comprenden amlodipino, diltiazem, isradipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino y verapamilo, por ejemplo, dependiente del CCB específico, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Se prefiere especialmente como DHP amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente el besilato. Un representante especialmente preferido de no DHP es verapamilo o una sal farmacéuticamente aceptable, especialmente el clorhidrato, del mismo.

Beta-bloqueantes adecuados para su uso en la presente invención incluyen agentes bloqueantes beta-adrenérgicos (beta-bloqueantes) que compiten con la epinefrina por los receptores beta-adrenérgicos e interfieren con la acción de la epinefrina. Preferiblemente, los beta-bloqueantes son selectivos por el receptor beta-adrenérgico en comparación con los receptores alfa-adrenérgicos, y así no tienen un efecto alfa-bloqueante significativo. Beta-bloqueantes adecuados incluyen compuestos seleccionados de acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, carvedilol, esmolol, labetalol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol y timolol. Si el beta-bloqueante es un ácido o base o de otro modo capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables o profármacos, se considera que estas formas están englobadas en el presente documento, y se entiende que los compuestos pueden administrarse en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco, tal como un éster fisiológicamente hidrolizable y aceptable. Por ejemplo, el metoprolol se administra adecuadamente como su sal de tartrato, el propranolol se administra adecuadamente como la sal de clorhidrato y demás.

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

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

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

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

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

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

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

Un corticosteroide antiinflamatorio adecuado es dexametasona.

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

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

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

Un inhibidor de tirosina cinasas adecuado es tirfostina.

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

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

Antagonistas de MCP-1 y composiciones que contienen tales inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO02/070509, WO02/081463, WO02/060900, US2006/670364, US2006/677365, WO2006/097624, US2006/316449, WO2004/056727, WO03/053368, WO00/198289, WO00/157226, WO00/046195, WO00/046196, WO00/046199, WO00/046198, WO00/046197, WO99/046991, WO99/007351, WO98/006703, WO97/012615, WO2005/105133, WO03/037376, WO2006/125202, WO2006/085961, WO2004/024921, WO2006/074265.

Antagonistas de MCP-1 adecuados son, por ejemplo, C-243 (Telik Inc.); NOX-E36 (Noxxon Pharma AG); AP-761 (Actimis Pharmaceuticals Inc.); ABN-912, NIBR-177 (Novartis AG); CC-11006 (Celgene Corp.); SSR-150106 (Sanofi-Aventis); MLN-1202 (Millenium Pharmaceuticals Inc.); AGI-1067, AGIX-4207, AGI-1096 (AtherioGenics Inc.); PRS-211095, PRS-211092 (Pharmos Corp.); anticuerpos monoclonales anti-C5a, por ejemplo, neutrazumab (G2 Therapies Ltd.); AZD-6942 (AstraZeneca plc.); 2-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).

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

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

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

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, isocarboxazida, fenelzina, 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; amida de (R)-N2-(difenilacetil)-(R)-N-[1-(4-hidroxifenil)etil]arginina, cevimelina, sabcomelina, (PD-151832), donepezil, rivastigmina, (-)-fenserina, ladostigil, galantamina, tacrina, metrifonato, memantina, topiramato, AVP-923, EN-3231, neramexano, valsartán, benazeprilo, enalapril, hidroclorotiazida, amlodipino, diltiazem, isradipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino, verapamil, amlodipino, acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, carvedilol, esmolol, labetalol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol, PLAVIX® (bisulfato de clopidogrel), PLETAL® (cilostazol), aspirina, ZETIA® (ezetimiba) y KT6-971, estatinas, atorvastatina, pitavastatina o simvastatina; dexametasona, cladribina, rapamicina, vincristina, taxol, aliskireno, C-243, ABN-912, SSR-150106, MLN-1202 y betaferon.

En particular, se consideran las siguientes combinaciones:

- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 y 17-29, en combinación con atorvastatina para el tratamiento y/o la prevención de arteriosclerosis,

- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 y 17-29, en combinación con agentes inmunosupresores, preferiblemente rapamicina, para la prevención y/o el tratamiento de reestenosis,

- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 y 17-29, en combinación con agentes inmunosupresores, preferiblemente paclitaxel, para la prevención y/o el tratamiento de reestenosis,

- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC

seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 y 17-29, en combinación con inhibidores de AChE, preferiblemente donepezil, para la prevención y/o el tratamiento de enfermedad de Alzheimer,

5 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 y 17-29, en combinación con interferones, preferiblemente Aronex, para la prevención y/o el tratamiento de esclerosis múltiple,

10 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 y 17-29, en combinación con interferones, preferiblemente betaferon, para la prevención y/o el tratamiento de esclerosis múltiple,

15 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 y 17-29, en combinación con interferones, preferiblemente Rebif, para la prevención y/o el tratamiento de esclerosis múltiple

- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de cualquiera de los ejemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 y 17-29, en combinación con Copaxona, para la prevención y/o tratamiento de esclerosis múltiple,

20 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de cualquiera de los ejemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 y 17-29, en combinación con dexametasona, para la prevención y/o tratamiento de reestenosis,

25 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de cualquiera de los ejemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 y 17-29, en combinación con dexametasona, para la prevención y/o tratamiento de aterosclerosis,

30 - un inhibidor QC, preferiblemente un inhibidor QC de la fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor QC seleccionado de cualquiera de los ejemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 y 17-29, en combinación con dexametasona, para la prevención y/o tratamiento de artritis reumatoide,

35 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de la fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de cualquiera de los ejemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 y 17-29, en combinación con inhibidores de HMG-Co-A-reductasa, para la prevención y/o tratamiento de reestenosis, en el que el inhibidor de HMG-Co-A-reductasa se selecciona de atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina,

40 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 y 17-29, en combinación con inhibidores de HMG-Co-A reductasa, para la prevención y/o el tratamiento de aterosclerosis, en el que el inhibidor de HMG-Co-A-reductasa se selecciona de atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina,

45 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 y 17-29, en combinación con inhibidores de HMG-Co-A reductasa, para la prevención y/o el tratamiento de artritis reumatoide, en el que el inhibidor de HMG-Co-A-reductasa se selecciona de atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina,

50 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 y 17-29, en combinación con anticuerpos para beta-amiloide para la prevención y/o el tratamiento de deterioro cognitivo leve, en el que el anticuerpo para beta-amiloide es Acl-24,

55 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 y 17-29, en combinación con anticuerpos para beta-amiloide para la prevención y/o el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, en el que el anticuerpo para beta-amiloide es Acl- 24,

60 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 y 17-29, en combinación con anticuerpos para beta-amiloide para la prevención y/o el tratamiento de neurodegeneración en síndrome de Down, en el que el anticuerpo para beta-amiloide es Acl-24,

65 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 y 17-29, en combinación con inhibidores de

beta-secretasa para la prevención y/o el tratamiento de deterioro cognitivo leve, en el que el inhibidor de beta-secretasa se selecciona de WY-25105, GW-840736X y CTS-21166,

5 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 y 17-29, en combinación con inhibidores de beta-secretasa para la prevención y/o el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, en el que el inhibidor de beta-secretasa se selecciona de WY-25105, GW-840736X y CTS-21166,

10 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 y 17-29, en combinación con inhibidores de beta-secretasa para la prevención y/o el tratamiento de neurodegeneración en síndrome de Down, en el que el inhibidor de beta-secretasa se selecciona de WY-25105, GW-840736X y CTS-21166,

15 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 y 17-29, en combinación con inhibidores de gamma-secretasa para la prevención y/o el tratamiento de deterioro cognitivo leve, en el que el inhibidor de gamma-secretasa se selecciona de LY-450139, LY-411575 y AN-37124,

20 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 y 17-29, en combinación con inhibidores de gamma-secretasa para la prevención y/o el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, en el que el inhibidor de gamma-secretasa se selecciona de LY-450139, LY-411575 y AN-37124,

25 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 y 17-29, en combinación con inhibidores de gamma-secretasa para la prevención y/o el tratamiento de neurodegeneración en síndrome de Down, en el que el inhibidor de gamma-secretasa se selecciona de LY-450139, LY-411575 y AN-37124.

30 Una terapia de combinación de este tipo es en particular útil para EA, FAD, FDD y neurodegeneración en síndrome de Down, así como aterosclerosis, artritis reumatoide, reestenosis y pancreatitis.

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

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

### Composiciones farmacéuticas

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

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

post-periódica.

Preferiblemente, estas composiciones están en formas de dosificación unitaria tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, disoluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosol dosificado o pulverizaciones líquidas, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración parenteral oral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición puede presentarse en una forma adecuada para administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal de decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de liberación prolongada para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principal principio activo se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo, componentes de formación de comprimidos convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, 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 de preformulación como homogéneas, se indica que el principio activo está disperso uniformemente por toda la composición de manera que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Entonces, esta composición de preformulación sólida se subdivide en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de 0,1 a aproximadamente 500 mg de cada principio activo o combinaciones de los mismos de la presente invención.

Los comprimidos o píldoras de las composiciones de la presente invención pueden recubrirse o combinarse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporciona la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interna y un componente de dosificación externa, estando el último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden separarse por una capa entérica que sirve para resistir a la disgregación en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o sea de liberación retardada. Puede usarse una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo tales materiales varios ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

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

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

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

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

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

conservantes adecuados cuando se desea administración intravenosa.

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

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

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

La dosificación diaria de los productos puede variar a lo largo de un amplio intervalo de 0,01 a 1.000 mg por mamífero por día. Para administración por vía oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos de cada principio activo o combinaciones de los mismos para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que va a tratarse. Una cantidad eficaz del fármaco se suministra generalmente a un nivel de dosificación de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal por día. Preferiblemente, el intervalo es de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día. Los compuestos o combinaciones pueden administrarse en una pauta de 1 a 4 veces por día. Dosificaciones óptimas que van a administrarse pueden determinarse fácilmente por aquellos expertos en la técnica, y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la concentración de la preparación, el modo de administración y el avance de la condición de enfermedad. Además, factores asociados al paciente particular que está tratándose, que incluyen edad del paciente, peso, dieta y tiempo de administración, producirán la necesidad de ajustar las dosis.

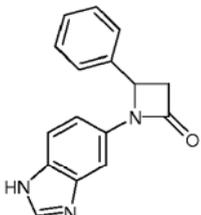
En un aspecto adicional, la invención también proporciona un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), opcionalmente en combinación con al menos uno de los otros agentes anteriormente mencionados y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

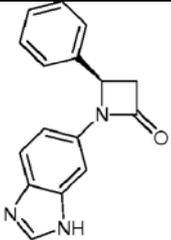
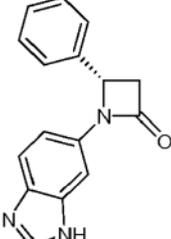
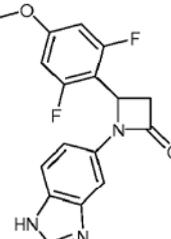
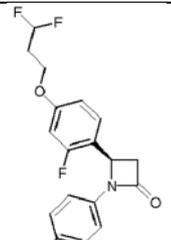
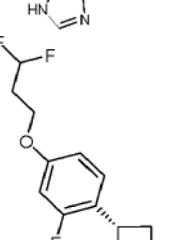
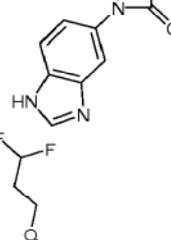
Las composiciones están preferiblemente en una forma de dosificación unitaria en una cantidad apropiada para la dosificación diaria relevante.

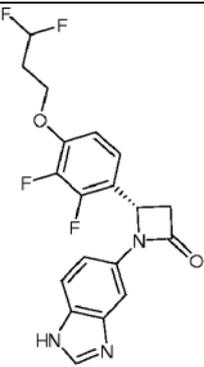
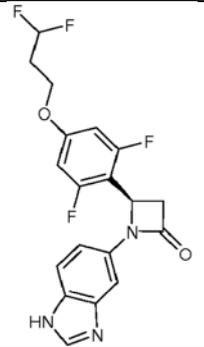
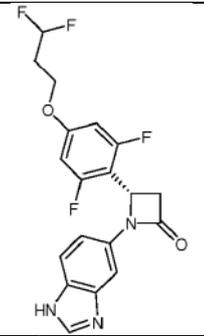
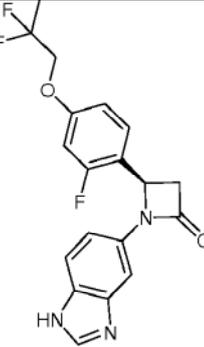
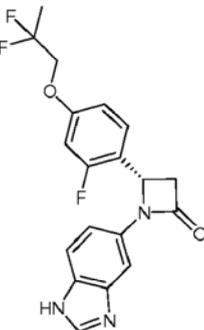
Dosis adecuadas, incluyendo especialmente dosis unitarias, de los compuestos de la presente invención incluyen las dosis conocidas, incluyendo las dosis unitarias para estos compuestos, tal como se describe o se menciona en el texto de referencia como las farmacopeas británica y estadounidense, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (Londres, The Pharmaceutical Press) (por ejemplo, véase la página 341 de la 31ª edición y las páginas citadas en el mismo) o las publicaciones mencionadas anteriormente.

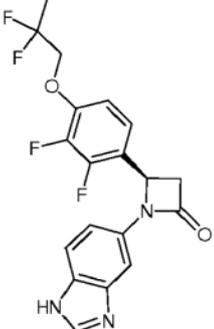
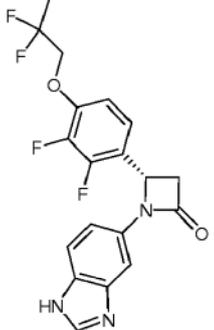
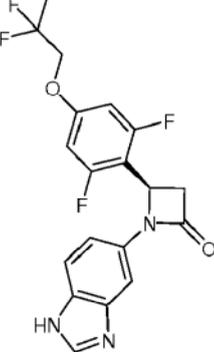
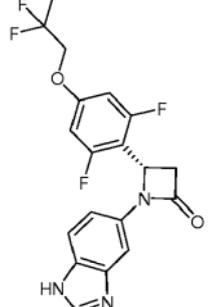
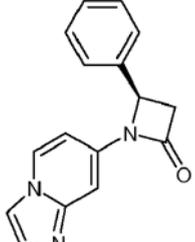
### Ejemplos de la invención

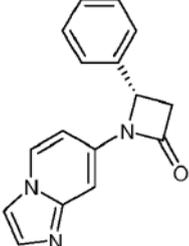
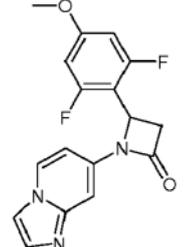
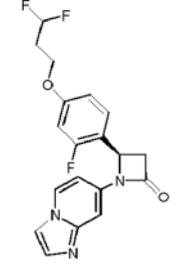
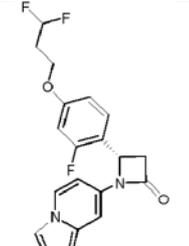
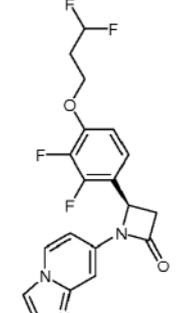
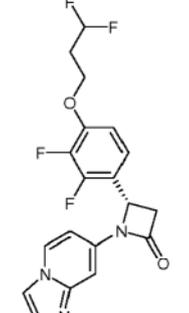
Ejemplos de compuestos de fórmula (I)

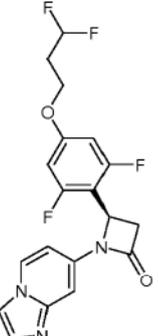
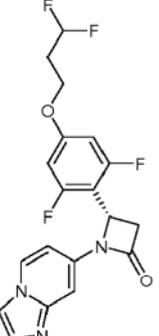
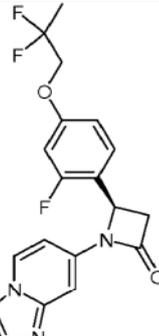
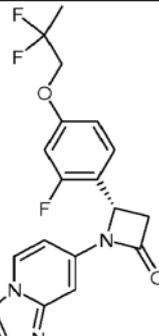
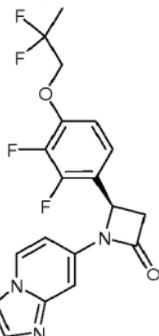
Ejemplo	Nombre	Estructura	Fórmula	Peso molecular
1	1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-fenilazetidina-2-ona		C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O	263,294

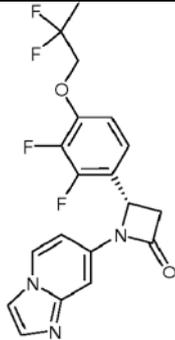
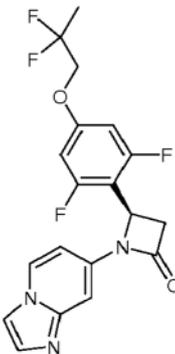
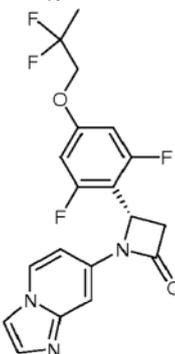
2	(R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-fenilazetidina-2-ona		C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O	263,294
3	(S)-1-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-fenilazetidina-2-ona		C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O	263,294
4	1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)azetidina-2-ona		C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	329,301
5	(R)-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2-fluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidina-2-ona		C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	375,344
6	(S)-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2-fluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidina-2-ona		C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	375,344
7	(R)-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2,3-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidina-2-ona		C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	393,335

8	(S)-4-(4-(3,3-difluoropropoxy)-2,3-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidina-2-ona		C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	393,335
9	(R)-4-(4-(3,3-difluoropropoxy)-2,6-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidina-2-ona		C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	393,335
10	(S)-4-(4-(3,3-difluoropropoxy)-2,6-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidina-2-ona		C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	393,335
11	(R)-4-(4-(2,2-difluoropropoxy)-2-fluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidina-2-ona		C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	375,344
12	(S)-4-(4-(2,2-difluoropropoxy)-2-fluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidina-2-ona		C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	375,344

<p>13</p>	<p>(R)-4-(4-(2,2-difluoropropoxy)-2,3-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidina-2-ona</p>		<p>C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub></p>	<p>393,335</p>
<p>14</p>	<p>(S)-4-(4-(2,2-difluoropropoxy)-2,3-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidina-2-ona</p>		<p>C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub></p>	<p>393,335</p>
<p>15</p>	<p>(R)-4-(4-(2,2-difluoropropoxy)-2,6-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidina-2-ona</p>		<p>C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub></p>	<p>393,335</p>
<p>16</p>	<p>(S)-4-(4-(2,2-difluoropropoxy)-2,6-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidina-2-ona</p>		<p>C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub></p>	<p>393,335</p>
<p>17</p>	<p>(R)-1-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-4-fenilazetidina-2-ona</p>		<p>C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O</p>	<p>263,29</p>

<p>18</p>	<p>(S)-1-(Himidazo[1,2-a]piridin-7-il)-4-fenilazetididin-2-ona</p>		<p>C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O</p>	<p>263,29</p>
<p>19</p>	<p>4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-(Himidazo[1,2-a]piridin-7-il)azetididin-2-ona</p>		<p>C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub></p>	<p>329,3</p>
<p>20</p>	<p>(R)-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2-fluorofenil)-1-(Himidazo[1,2-a]piridin-7-il)azetididin-2-ona</p>		<p>C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub></p>	<p>375,34</p>
<p>21</p>	<p>(S)-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2-fluorofenil)-1-(Himidazo[1,2-a]piridin-7-il)azetididin-2-ona</p>		<p>C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub></p>	<p>375,34</p>
<p>22</p>	<p>(R)-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2,3-difluorofenil)-1-(Himidazo[1,2-a]piridin-7-il)azetididin-2-ona</p>		<p>C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub></p>	<p>393,33</p>
<p>23</p>	<p>(S)-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2,3-difluorofenil)-1-(Himidazo[1,2-a]piridin-7-il)azetididin-2-ona</p>		<p>C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub></p>	<p>393,33</p>

24	(R)-4-(4-(3,3-difluoropropoxy)-2,6-difluorofenil)-1-(Himidazo[1,2-a]piridin-7-il)azetidin-2-ona		C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	393,33
25	(S)-4-(4-(3,3-difluoropropoxy)-2,6-difluorofenil)-1-(Himidazo[1,2-a]piridin-7-il)azetidin-2-ona		C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	393,33
26	(R)-4-(4-(2,2-difluoropropoxy)-2-fluorofenil)-1-(Himidazo[1,2-a]piridin-7-il)azetidin-2-ona		C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	375,34
27	(S)-4-(4-(2,2-difluoropropoxy)-2-fluorofenil)-1-(Himidazo[1,2-a]piridin-7-il)azetidin-2-ona		C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	375,34
28	(R)-4-(4-(2,2-difluoropropoxy)-2,3-difluorofenil)-1-(Himidazo[1,2-a]piridin-7-il)azetidin-2-ona		C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	393,33

29	(S)-4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2,3-difluorofenil)-1-(Himidazo[1,2-a]piridin-7-il)azetidín-2-ona		C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	393,33
30	(R)-4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2,6-difluorofenil)-1-(Himidazo[1,2-a]piridin-7-il)azetidín-2-ona		C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	393,33
31	(S)-4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2,6-difluorofenil)-1-(Himidazo[1,2-a]piridin-7-il)azetidín-2-ona		C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	393,33

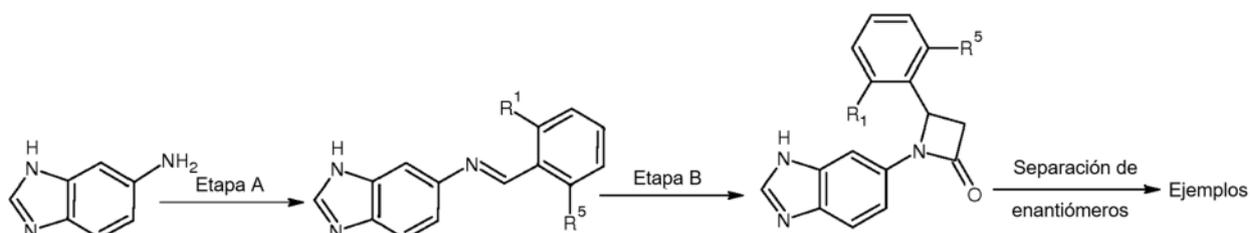
La invención además se refiere a los racematos, S-estereoisómeros y R-estereoisómeros de los compuestos de la presente invención como se muestra en la tabla anterior.

## 5 Síntesis de los compuestos de la invención

Descripción de síntesis general:

### Método 1

10



Etapa A:

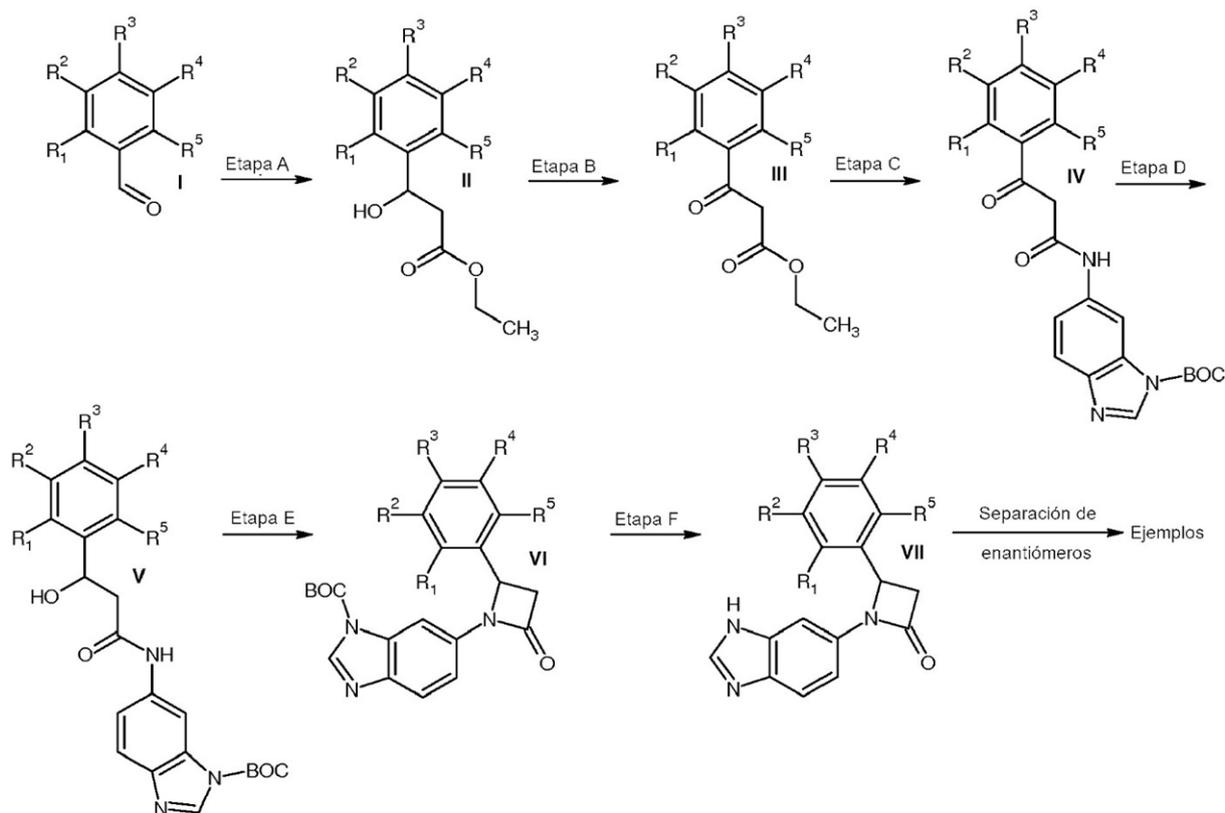
15 Se disolvieron 1,2 equivalentes de 5-amino-benzimidazol y 1,0 equivalentes del aldehído respectivo en tolueno y se calentaron a reflujo durante la noche. Después de la finalización de la reacción, se retiró el disolvente y se usó el aceite restante para etapas adicionales sin purificación adicional

Etapa B:

20

Se suspendieron 2,0 equivalentes de polvo de zinc en benceno. Se añadieron 0,7 equivalentes de TMS-Cl bajo una atmósfera de argón. La mezcla se agitó entonces a reflujo durante 15 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 1 equivalente de la base de Schiff y 1,7 equivalentes de etil éster de ácido bromoacético. La mezcla se mantuvo a reflujo durante la noche. Posteriormente se retiró el disolvente y se tomaron los restos en poco cloruro de metileno, se extrajeron sobre gel de sílice y se sometieron a cromatografía en columna, aplicando un gradiente de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ .

## Método 2



### Etapa A:

Se añadió cloruro de trimetilsilano (0,5 eq.) a una suspensión de polvo de zinc (1,5 eq.) en benceno seco (50 ml) y se sometió a reflujo durante 10min. La masa de reacción se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ , se añadieron de manera sucesiva bromoacetato de etilo (1,5 eq.) y una disolución de I (1 eq.) en benceno seco y se sometieron a reflujo durante 2 h. La masa de reacción se inactivó con disolución de cloruro de amonio saturada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó de manera sucesiva con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró en vacío para proporcionar un producto en bruto. Purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando acetato de etilo al 20-25 % en éter de PET como eluyente proporcionado proporcionado II.

### Etapa B

Se añadió dicromato de piridinio (4 eq.), tamices moleculares a una disolución de II (1 eq.) en diclorometano (400 ml) a  $0^\circ\text{C}$  y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La masa de reacción se filtró sobre sílice diatomácea y se lavó con diclorometano. El filtrado combinado y lavado se concentró en vacío para proporcionar un producto en bruto. Purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando acetato de etilo al 15 % en éter de PET como eluyente proporcionado III.

### Etapa C

Se añadió una disolución de *tert*-butil 5-amino-1H-benzimidazol-1-carboxilato (0,9 eq.) en xileno a una disolución de III (1 eq.) y piridina en xileno y se tomó en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de destilación a  $140^\circ\text{C}$ . La masa de reacción además se calentó a  $160^\circ\text{C}$  y se recogió xileno. El disolvente se evaporó en vacío para proporcionar un producto en bruto. Purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando metanol al 5 % en DCM como eluyente proporcionado IV.

Etapa D

Se añadió borohidruro sódico (2 eq.) en un lote a una disolución de IV (1 eq.) en mezcla de tetrahidrofurano y metanol a 0 °C y se agitó durante 15min. La masa de reacción se inactivó en disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó de manera sucesiva con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró en vacío, se trituró con éter de PET y se secó a presión reducida para proporcionar V.

Etapa E

Se añadió dietilazodicarboxilato (1,5 eq.) a una disolución agitada de V (1 eq.) y trifenilfosfina (1,5 eq.) en tetrahidrofurano seco a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La masa de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró en vacío para proporcionar un producto en bruto. Purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando acetato de etilo al 35 % en éter de PET como eluyente proporcionado VI.

Etapa F

Se añadió ácido trifluoroacético a una disolución de producto en bruto VI (1 eq.) en diclorometano a 0°C y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Los volátiles se evaporaron en vacío y el residuo resultante se dividió entre disolución saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó de manera sucesiva con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró en vacío para proporcionar un producto en bruto. Purificación por cromatografía en columna sobre alúmina neutra usando metanol al 5-8 % en diclorometano como eluyente proporcionado VII.

**Síntesis de compuestos de ejemplo 1 a 16:**

## Ejemplo 1

El compuesto se sintetizó según el método 1:

*rac*-1-(1*H*-benzoimidazol-5-il)-4-fenilazetidín-2-ona:

Etapa A: 5-aminobenzimidazol (1,33 g, 10 mmol), benzaldehído (1,27 g, 1,22 ml, 12 mmol) en 80 ml de tolueno, produciendo 1,62 g de producto en bruto I;

Etapa B: I (0,433 g, 2 mmol), polvo de zinc (0,262 g, 4 mmol), TMS-Cl (0,180 ml, 1,4 mmol), etil éster de ácido bromoacético (0,377 ml, 3,4 mmol). Rendimiento: 0,089 g (5,6 %); MS m/z 285,1 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 0,82-0,91 (m, H); 0,97-1,16 (m, 4H); 1,39-1,42 (m, H); 1,52-1,69 (m, 5H); 3,24-3,27 (m, H); 3,42-3,46 (m, H); 4,48-4,52 (m, H); 6,92 (s, H); 7,56-7,59 (dd, H, <sup>3</sup>J=9,1 Hz, <sup>4</sup>J=2,1 Hz); 7,73-7,75 (d, H, <sup>3</sup>J=9,1 Hz); 7,94-7,95 (d, H, <sup>4</sup>J=2,1 Hz); 9,24 (s, H), HPLC 99 %.

## Ejemplos 2 y 3

*(R)*-1-(1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)-4-fenilazetidín-2-ona 2

El ejemplo 1 (0,089 g) se sometió a una HPLC de preparación quiral, proporcionando el compuesto 2. Rendimiento: 0,025 g, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,25(d, 1H); 8,13(d, 1H); 7,53(d, 1H); 7,46-7,30(m, 6H); 7,12(d, 1H); 5,25(t, 1H); 3,63-3,57(m, 1H); 2,92-2,86(m, 1H); MS=264(M+1); HPLC~96,31 %: HPLC quiral~92,48 %

*(S)*-1-(1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)-4-fenilazetidín-2-ona 3

El ejemplo 1 (0,089 g) se sometió a una HPLC de preparación quiral, proporcionando el compuesto 3. Rendimiento: 0,025 g, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,25(d, 1H); 8,13(s, 1H); 7,46-7,30(m, 7H); 7,12(bs, 1H); 5,25(q, 1H); 3,63-3,57(m, 1H); 2,90-2,86(m, 1H); MS=264(M+1); HPLC~99,00 %: HPLC quiral~98,35 %.

## Ejemplo 4

*Rac* 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)azetidín-2-ona 4

Etapa A: 5-aminobenzimidazol (0,690g, 5,2 mmol), 2,5-difluoro-4-metoxibenzaldehído (1,07 g, 6,2 mmol) en 80 ml de tolueno, produciendo 1,66 g de producto en bruto I;

Etapa B: I (1,15 g, 4 mmol), polvo de zinc (0,524 g, 8,31 mmol), TMS-Cl (0,360 ml, 2,8 mmol), etil éster de ácido bromoacético (0,754 ml, 6,8 mmol). Rendimiento: 0,022 g (1,2 %); MS m/z 330,4 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400

MHz):  $\delta$  3,25-3,29 (m, 1H), 3,63-3,67 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 5,49-5,51 (m, 1H), 6,80 (d, 2H, 3J=11,2 Hz), 7,34 (dd, 1H, 3J=8,8 Hz, 4J=2 Hz), 7,50 (d, 1H, 4J=2 Hz), 7,74 (d, 1H, 3J=8,8 Hz), 9,10 (s, 1H), HPLC [A]: 100 %

Ejemplos 5 y 6

5

Los compuestos se prepararon según el método 2

*rac-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2-fluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidín-2-ona*

10 Etapa A: Cloruro de trimetilsilano (1,2 ml, 9,174 mmol), polvo de zinc (1,8 g, 27,52 mmol), benceno (50 ml), bromoacetato de etilo (3,0 ml, 27,52 mmol), 4-(3,3-difluoropropoxi)-2-fluorobenzaldehído (4,0 g, 18,34 mmol) en benceno seco (20 ml), Rendimiento: 4 g (73 %)

15 Etapa B: Se añadieron dicromato de piridinio (19,6 g, 52,28 mmol), tamices moleculares (19,6 g) a una disolución de 3-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2-fluorofenil)-3-hidroxiopropanoato de etilo (4,0 g, 13,07 mmol) en diclorometano (400 ml), Rendimiento 3,5g (88 %)

20 Etapa C: Se añadió 5-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,7 g, 7,40 mmol) en xileno (20 ml) a una disolución de 3-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2-fluorofenil)-3-oxopropanoato de etilo (2,5 g, 8,22 mmol) y piridina (0,5 ml) en xileno (40 ml, Rendimiento 2,2 g (50,7 %).

25 Etapa D: Borohidruro de sodio (340 mg, 8,944 mmol), N-(1-*tert*-butiloxicarbonil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2-fluorofenil)-3-oxopropanamida (2,2 g, 4,47 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano (35 ml) y metanol (15 ml) a 0°C, Rendimiento 1,8 g (77,6 %)

30 Etapa E: Dietilazodicarboxilato (1,2 ml, 7,59 mmol), N-(1-*tert*-butil-oxicarbonil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida (2,5 g, 5,060 mmol) y trifetilfosfina (1,98 g, 7,59 mmol) Tetrahidrofurano (30 ml) a 0 °C, Rendimiento: 1,0 g (42 %)

35 Etapa F: Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a una disolución de producto en bruto de 6-(2-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2-fluorofenil)-4-oxoazetidín-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, 2,08 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0°C, Rendimiento: 0,3 g (40 %).

Los restos se purificaron por HPLC de preparación quiral usando las siguientes condiciones:

35

Columna: Chiralcel-OX-H (250\*30\*5,0 $\mu$ ); Fase móvil: Hexano (DEA al 0,1 %): Etanol (75:25);

Caudal: 30 ml/min; Diluyente: Fase móvil, las fracciones de preparación se evaporaron en vacío para proporcionar 80 mg de cada uno de los ejemplos:

40

*(R)-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2-fluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidín-2-ona (5)*

Intervalo de fusión: 150-155°C; 1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  12,36(d, 1H); 8,16(d, 1H); 7,57-7,26 (m, 3H); 6,90(dd, 1H); 6,79(d, 1H); 6,21(bt, 1H); 5,36(d, 1H); 4,11(t, 2H); 3,58(q, 1H); 2,97(dd, 1H); 2,35-2,20(m, 2H); MS=376(M+1); HPLC [B]~98,54 %: HPLC quiral~99,87 %.

45

*(S)-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2-fluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidín-2-ona (6)*

Intervalo de fusión: 137-142°C; 1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  12,39(s, 1H); 8,15(s, 1H); 7,53(d, 1H); 7,37(t, 2H); 7,20(bs, 1H); 6,93(dd, 1H); 6,79(dd, 1H); 6,21(bt, 1H); 5,36(d, 1H); 4,11(t, 2H); 3,58(q, 1H); 2,98(d, 1H); 2,35-2,20(m, 2H); MS=376(M+1); HPLC [B]~99,14 %: HPLC quiral~99,03 %.

50

Ejemplos 7 y 8

55 *rac-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2,3-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidín-2-ona*

Etapa A: Cloruro de trimetilsilano (0,8 ml, 6,35 mmol), polvo de zinc (1,16 g, 7,79 mmol), benceno (80ml), bromoacetato de etilo (1,69 ml, 15,25 mmol), 4-(3,3-difluoropropoxi)-2,3-difluorobenzaldehído (3,0 g, 12,71 mmol) en benceno seco (20 ml), Rendimiento: 2 g (51 %)

60

Etapa B: Se añadieron dicromato de piridinio (9,28 g, 24,69 mmol), tamices moleculares (18,5 g) a una disolución de 3-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2,3-fluorofenil)-3-hidroxiopropanoato de etilo (2 g, 6,17mmol) en diclorometano (300 ml), Rendimiento 1,8 g (91 %)

65 Etapa C: Se añadió 5-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,17 g, 5,03 mmol) en xileno (30 ml) a una disolución de 3-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2,3-difluorofenil)-3-oxopropanoato de etilo (1,8 g, 5,59 mmol) y piridina

(0,5 ml) en xileno (40 ml) Rendimiento 2,6 g (86,5 %).

Etapa D: Borohidruro de sodio (386 mg, 10,22 mmol), N-(1-*terc*-butiloxicarbonil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2,3-difluorofenil)-3-oxopropanamida (2,6 g, 5,11 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano (35 ml) y metanol (15 ml) 0°C, Rendimiento 1,4 g (53,6 %)

Etapa E: Dietilazodicarboxilato (0,64 ml, 4,11 mmol), N-(1-*terc*-butiloxicarbonil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2,3-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida (1,4 g, 2,74 mmol) y trifenilfosfina (1,08 g, 4,11 mmol), Tetrahidrofurano (30 ml) a 0° C ,Rendimiento: 2,5 g de producto en bruto.

Etapa F: Se añadió ácido trifluoroacético (6 ml) a una disolución de 6-(2-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2,3-difluorofenil)-4-oxoazetidín-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,5 g, 5,08 mmol) en diclorometano (30ml) a 0°C, Purificación por cromatografía en columna sobre alúmina neutra usando metanol al 1-1,5 % en diclorometano como eluyente proporcionado rac-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2,3-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidín-2-ona. Rendimiento: 0,45 g. Los restos se purificaron por HPLC de preparación quiral usando las siguientes condiciones: Columna: Chiralcel-OX-H (250\*30\*5,0 $\mu$ ); Fase móvil: A: Hexano (DEA al 0,1 %); Etanol (75:25); Caudal: 30ml/min; Diluyente: Fase móvil.

Diluyente: Fase móvil, las fracciones de preparación se evaporaron en vacío para permitir obtener 80 mg de cada uno de los ejemplares:

*(R)*-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2,3-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidín-2-ona (7)

Intervalo de fusión: 165-170°C; 1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  12,40(d, 1H); 8,16(d, 1H); 7,58-7,42 (m, 2H); 7,34(t, 1H); 7,21(bs, 1H); 7,08(q, 2H); 6,21(bt, 1H); 5,41(d, 1H); 4,21 (t, 2H); 3,67-3,60(q, 1H); 3,02(d, 1H); 2,39-2,24(m, 2H); MS=394(M+1); HPLC[B]~ 98,21 %: HPLC quiral~ 99,91 %.

*(S)*-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2,3-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidín-2-ona (8)

Intervalo de fusión: 148-153°C; 1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  12,40(d, 1H); 8,16(d, 1H); 7,58-7,42 (m, 2H); 7,34(t, 1H); 7,20(bs, 1H); 7,08(q, 2H); 6,21(bt, 1H); 5,41(d, 1H); 4,21 (t, 2H); 3,67-3,60(q, 1H); 3,04(q, 1H); 2,36-2,26(m, 2H); MS=394(M+1); HPLC[B]~ 99,62 %: HPLC quiral~ 98,93 %.

Ejemplos 9 y 10

*rac*-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2,6-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidín-2-ona

Etapa A: Cloruro de trimetilsilano (1,3 ml, 10,58 mmol), polvo de zinc (1,93 g, 29,66 mmol), benceno (30 ml), bromoacetato de etilo (2,8 ml, 25,14 mmol), 4-(3,3-difluoropropoxi)-2,6-difluorobenzaldehído (5 g, 21,18 mmol) en benceno seco (20 ml), Rendimiento: 4,5 g (66 %)

Etapa B: Dicromato de piridinio (15,67 g, 41,65 mmol) 3-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2,6-fluorofenil)-3-hidroxiopropanoato (4,5 g, 13,88 mmol) en diclorometano (400 ml), Rendimiento 1,2 g (28 %)

Etapa C: Se añadió 5-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,92 g, 3,975 mmol) en xileno (30 ml) a una disolución de 3-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2,6-difluorofenil)-3-oxopropanoato de etilo (1,6 g, 4,968 mmol) y piridina (0,5 ml) en xileno (30 ml), Rendimiento 2,0 g de producto en bruto.

Etapa D: Borohidruro de sodio (297 mg, 7,858 mmol), N-(1-*terc*-butiloxicarbonil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)- 3-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2,6-difluorofenil)-3-oxopropanamida (2 g, 3,929 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano (21 ml) y metanol (9 ml) a 0°C, Rendimiento 1,3 g (53,62 %)

Etapa E: Dietilazodicarboxilato (0,6 ml, 4,07 mmol), N-(1-*terc*-butiloxicarbonil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2,6-difluorofenil)-3-hidroxiopropanamida (1,3 g, 2,54 mmol) y trifenilfosfina (1 g, 4,07 mmol) tetrahidrofurano (30 ml) a 0°C, Rendimiento: 0,75g de producto en bruto.

Etapa F: Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una disolución de 6-(2-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2,6-difluorofenil)-4-oxoazetidín-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,5 g, 5,08 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0°C, Purificación mediante TLC preparativa permitió obtener 70 mg de rac-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2,6-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidín-2-ona como sólido amarillo pálido. Este se purificó por HPLC de preparación quiral usando las siguientes condiciones: Columna: Chiralcel-OX-H (250\*30\*5,0 $\mu$ ); Fase móvil: A: Hexano (DEA al 0,1 %); Etanol (75:25); Caudal: 30 ml/min; Diluyente: Fase móvil. Las fracciones de preparación se evaporaron en vacío para proporcionar 28 mg y 18 mg de los enantiómeros respectivos

*(R)*-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2,6-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidín-2-ona (9)

1H-NMR (DMSO-d6):  $\delta$  12,42(s, 1H); 8,18(s, 1H); 7,53(d, 1H); 7,33(s, 1H); 7,15(bs, 1H); 6,82(d, 2H); 6,19(bt, 1H); 5,49(d, 1H); 4,13(t, 2H); 3,62-3,58(m, 1H); 3,22(q, 1H); 2,33-2,22(t, 3H); MS=394(M+1); HPLC [B]~ 99,51 %: HPLC quiral~ 99,63 %.

5 *(S)*-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2,6-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidín-2-ona (10)

1H-NMR (DMSO-d6):  $\delta$  12,42(s, 1H); 8,16(s, 1H); 7,53(d, 1H); 7,33(s, 1H); 7,15(bs, 1H); 6,82(d, 2H); 6,19(bt, 1H); 5,49(s, 1H); 4,13(t, 2H); 3,62-3,59(m, 1H); 2,30(q, 2H); MS=393,9(M+1); HPLC [B]~ 99,66 %: HPLC quiral~ 99,62 %.

10 Ejemplos 11 y 12

*rac*-4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2-fluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidín-2-ona

15 Etapa A: Cloruro de trimetilsilano (0,81 ml, 6,88 mmol), polvo de zinc (1,26 g, 19,26 mmol), benceno (30 ml), bromoacetato de etilo (1,9 ml, 16,51 mmol), 4-(2,2-difluoropropoxi)-2-fluorobenzaldehído (3 g, 13,76 mmol) en benceno seco (20 ml), Rendimiento: 3 g (75 %)

20 Etapa B: Se añadieron dicromato de piridinio (13,80 g, 36,72 mmol), tamices moleculares (15 g) a una disolución de 3-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2-fluorofenil)-3-hidroxiopropanoato de etilo (2,8 g, 9,18 mmol) en diclorometano (400 ml), Rendimiento 2,2 g (79 %)

25 Etapa C: Se añadió 5-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (830 mg, 3,56 mmol) en xileno (30 ml) a una disolución de 3-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2-fluorofenil)-3-oxopropanoato de etilo (1,2 g, 3,96 mmol) y piridina (0,5 ml) en xileno (30 ml), Rendimiento 1,8 g de producto en bruto.

30 Etapa D: Borohidruro de sodio (280 mg, 7,33 mmol), N-(1-*terc*-butiloxicarbonil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2-fluorofenil)-3-oxopropanamida (1,8 g, 3,66 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano (21 ml) y metanol (9 ml) a 0°C, Rendimiento 0,75 g (42,2 %)

35 Etapa E: Dietilazodicarboxilato (0,36 ml, 2,27 mmol), N-(1-*terc*-butiloxicarbonil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida (700 mg, 1,42 mmol) y trifenilfosfina (700 mg, 1,42 mmol), Tetrahidrofurano (30 ml) a 0°C, Rendimiento: 1,0 g de producto en bruto

40 Etapa F: Se añadió ácido trifluoroacético (4 ml) a una disolución de 6-(2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2-fluorofenil)-4-oxoazetidín-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo producto en bruto (1,0 g, 2,08 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0°C, Rendimiento: 0,13 g (40 %). Se repitió la misma síntesis (en las mismas cantidades) para proporcionar otros 120mg de *rac*-4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2-fluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidín-2-ona. Ambos combinados de ~250mg y purificados por HPLC de preparación quiral usando las siguientes condiciones:

45 Columna: Chiralcel-OX-H (250\*30\*5,0 $\mu$ ); Fase móvil: A: Hexano (DEA al 0,1 %); Etanol (75:25); Caudal: 30 ml/min; Diluyente: Fase móvil.

Las fracciones de preparación se evaporaron en vacío y se trituraron con dietil éter para proporcionar 70 mg de cada isómero respectivamente.

45 *(R)*-4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2-fluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidín-2-ona (11)

50 Intervalo de fusión: 165-170°C; 1H-NMR (DMSO-d6):  $\delta$  12,35(d, 1H); 8,16(d, 1H); 7,55(d, 1H); 7,47-7,32(m, 2H); 7,07(q, 1H); 6,87(q, 1H); 5,37(d, 1H); 4,29(t, 2H); 3,63-3,58(m, 1H); 3,00(q, 1H); 1,71(t, 3H); MS=376(M+1); HPLC [B]~ 99,17 %: HPLC quiral~ 99,79 %.

*(S)*-4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2-fluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidín-2-ona (12)

55 Intervalo de fusión: 203-208°C; 1H-NMR (DMSO-d6):  $\delta$  12,37(d, 1H); 8,14(s, 1H); 7,59-7,37(m, 3H); 7,32(bs, 1H); 7,01(dd, 1H); 6,85(dd, 1H); 5,37(q, 1H); 4,29(t, 2H); 3,63-3,58(m, 1H); 3,00(q, 1H); 1,70(t, 3H); MS=376(M+1); HPLC [B]~ 98,39 %: HPLC quiral~ 96,69 %.

Ejemplos 13 y 14

60 *Rac*-4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2,3-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidín-2-ona

65 Etapa A: Cloruro de trimetilsilano (0,79 ml, 6,35 mmol), polvo de zinc (1,2 g, 19,06 mmol), benceno (30 ml), bromoacetato de etilo (1,6 ml, 15,25 mmol), 4-(2,2-difluoropropoxi)-2,3-difluorobenzaldehído (3 g, 12,7 mmol) en benceno seco (20 ml), Rendimiento: 3,1 g (79 %)

**Etapa B:** Dicromato de piridinio (13,92 g, 37,03 mmol), se añadió a una disolución de 3-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2,3-fluorofenil)-3-hidroxiopropanoato (3 g, 9,25 mmol) en diclorometano (400 ml), Rendimiento 1,2 g (40 %)

5 **Etapa C:** Se añadió 5-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,72 g, 3,03 mmol) en xileno (30 ml) a una disolución de 3-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2,3-difluorofenil)-3-oxopropanoato de etilo (1,2 g, 3,77 mmol) y piridina (0,5 ml) en xileno (30 ml), Rendimiento 1,8 g de producto en bruto.

10 **Etapa D:** Borohidruro de sodio (268 mg, 7,07 mmol), N-(1-*tert*-butiloxicarbonil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2,3-difluorofenil)-3-oxopropanamida (1,8 g, 3,5 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano (21 ml) y metanol (9 ml) a 0°C, Rendimiento 1,2 g (67,0 %)

15 **Etapa E:** Dietilazodicarboxilato (0,6 ml, 3,67 mmol), N-(1-*tert*-butiloxicarbonil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2,3-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida (1,2 g, 2,43 mmol) y trifenilfosfina (0,96 g, 3,67 mmol) tetrahidrofurano (30 ml) a 0°C, Rendimiento: 0,4 g de producto en bruto.

**Etapa F:** Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una disolución de 6-(2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2,3-difluorofenil)-4-oxoazetidín-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo en bruto (400 mg, 0,811 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0°C, Rendimiento: 0,07 g (22 %).

20 Esta se purificó por HPLC de preparación quiral usando las siguientes condiciones: Columna: Chiralcel-OX-H (250\*30\*5,0 $\mu$ ); Fase móvil: A: Hexano (DEA al 0,1 %); Etanol (75:25); Caudal: 30 ml/min; Diluyente: Fase móvil. Las fracciones de preparación se evaporaron en vacío para proporcionar 30 mg y 34 mg de los enantiómeros respectivos.

(*R*)-4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2,3-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidín-2-ona (13)

25 Intervalo de fusión: 173-177°C; 1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  12,35(d, 1H); 8,15(s, 1H); 7,55-7,36(m, 2H); 7,22(t, 1H); 7,10(t, 1H); 5,44(d, 1H); 4,39(t, 2H); 3,66-3,61(m, 1H); 3,00(q, 1H); 1,71(t, 3H); MS=394(M+1); HPLC [B]~98,55 %: HPLC quiral~99,94 %.

30 (*S*)-4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2,3-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidín-2-ona (14)

Intervalo de fusión: 170-174°C; 1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  12,35(d, 1H); 8,15(s, 1H); 7,55-7,36(m, 3H); 7,22(t, 1H); 7,10(t, 1H); 5,42(d, 1H); 4,40(t, 2H); 3,66-3,61 (m, 1H); 3,00(q, 1H); 1,71(t, 3H); MS=394(M+1); HPLC [B]~99,15 %: HPLC quiral~98,09 %.

35 Ejemplos 15 y 16

*Rac*-4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2,6-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidín-2-ona

40 **Etapa A:** Cloruro de trimetilsilano (0,7 ml, 5,8 mmol), polvo de zinc (1 g, 16,3 mmol), benceno (30 ml), bromoacetato de etilo (2,33 g, 13,9 mmol), 4-(2,2-difluoropropoxi)-2,6-difluorobenzaldehído (2,7 g, 11,6 mmol) en benceno seco (20 ml), Rendimiento: 2,4 g (67 %).

45 **Etapa B:** Dicromato de piridinio (11 g, 29,6 mmol), tamices moleculares (11 g) 3-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2,6-fluorofenil)-3-hidroxiopropanoato (2,4 g, 7,40 mmol) en diclorometano (400 ml), Rendimiento 1,7 g (71,2 %)

50 **Etapa C:** Se añadió 5-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (984 mg, 4,2 mmol) en xileno (30 ml) a una disolución de 3-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2,6-difluorofenil)-3-oxopropanoato de etilo (1,7 g, 5,2 mmol) y piridina (1,0 ml) en xileno (30 ml), Rendimiento 1,4 g de producto en bruto.

**Etapa D:** Borohidruro de sodio (209 mg, 5,5 mmol), N-(1-*tert*-butiloxicarbonil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2,6-difluorofenil)-3-oxopropanamida (1,4 g, 2,7 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano (14 ml) y metanol (6 ml) a 0°C, Rendimiento 1,3 g (94 %).

55 **Etapa E:** Dietilazodicarboxilato (0,5 ml, 3,2 mmol), N-(1-*tert*-butiloxicarbonil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2,6-difluorofenil)-3-hidroxiopropanamida (1,1 g, 2,15 mmol) y trifenilfosfina (845 mg, 3,2 mmol) tetrahidrofurano (30 ml) a 0°C, Rendimiento: 1,6 g de producto en bruto.

60 **Etapa F:** Se añadió ácido trifluoroacético (4 ml) a una disolución de 6-(2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2,6-difluorofenil)-4-oxoazetidín-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo en bruto (1,6 g) en diclorometano (20 ml) a 0°C. Rendimiento: 0,3g de *rac* 4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2,6-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidín-2-ona. Esta se purificó por HPLC de preparación quiral usando las siguientes condiciones: Columna: Chiralcel-OX-H (250\*30\*5,0 $\mu$ ); Fase móvil: A: Hexano (DEA al 0,1 %); Etanol (75:25); Caudal: 30ml/min; Diluyente: Fase móvil. Las fracciones de preparación se evaporaron en vacío y se trituraron con éter dietílico para proporcionar 70 mg de cada enantiómero respectivamente.

65

*(R)-4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2,6-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidín-2-ona (15)*

Intervalo de fusión: 158-162°C; 1H-NMR (DMSO-d6):  $\delta$  12,40(d, 1H); 8,15(d, 1H); 7,57-7,46(m, 1H); 7,38(s, 1H); 7,28(t, 1H); 6,91 (d, 2H); 5,45(d, 1H); 4,33(t, 2H); 3,62-3,58(m, 1H); 3,24(q, 1H); 1,69(t, 3H); MS=394(M+1); HPLC [B]~97,07 %; HPLC quiral~99,51 %.

*(S)-4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2,6-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidín-2-ona (16)*

Intervalo de fusión: 163-166°C; 1H-NMR (DMSO-d6):  $\delta$  12,40(d, 1H); 8,14(bs, 1H); 7,55-7,26(m, 2H); 7,04(s, 1H); 6,90(d, 2H); 5,45(d, 1H); 4,32(t, 2H); 3,63-3,58(m, 1H); 3,24(d, 1H); 1,69(t, 3H); MS=394(M+1); HPLC [B]~98,92 %; HPLC quiral~99,69 %.

**Cribado de actividad****Ensayos fluorométricos**

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

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

**Ensayo espectrofotométrico de QC**

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

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

**Ensayo de inhibidor**

Para el ensayo de inhibidor, la composición de muestra fue la misma que se ha descrito anteriormente, excepto por que se añadió el compuesto inhibidor putativo. Para una rápida prueba de inhibición de QC, las muestras contuvieron 4 mM del inhibidor respectivo y una concentración de sustrato a 1  $K_M$ . Para investigaciones detalladas de la inhibición y determinación de valores de  $K_i$ , primero se investigó la influencia del inhibidor sobre las enzimas auxiliares. En cada caso no hubo influencia sobre ninguna enzima detectada, permitiendo así la determinación fiable de la inhibición de QC. La constante inhibidora se evaluó ajustando el conjunto de curvas de progreso a la ecuación general para la inhibición competitiva usando el software GraFit. El ensayo del inhibidor se realizó a dos niveles de pH diferentes, pH 6,0 y pH 8,0: El valor de pH respectivo en la disolución de ensayo se ajustó usando métodos convencionales.

**Parámetros farmacocinéticos****Métodos**

Se administró a tres ratones (cepa CD-1) por vía oral 30 mg/kg de cada compuesto de ensayo disuelto en Methocel al 0,8 %. Las muestras se tomaron en los puntos de tiempo 10 min, 0,5, 1, 2, 4 y 8 h después de la administración del compuesto de ensayo para la recogida de plasma y cerebro.

Recogida de sangre

5 Los ratones se anestesiaron con isoflurano. Se recogieron aproximadamente 200 µl de cada muestra de sangre mediante punción cardíaca para sangrado terminal en tubos con K2EDTA. Las muestras de sangre se colocaron en hielo y se centrifugaron a 2000 g durante 5 min para obtener la muestra plasmática en 15 minutos. Recogida de LCR: Los animales se sacrificaron con inhalación de CO<sub>2</sub> puro. Se realizó una incisión en la línea media en el cuello. El músculo bajo la piel se cortó para exponer la cisterna magna. La cisterna magna se penetró con el extremo afilado de un capilar y el LCR se recogió por capilaridad.

10 Recogida de cerebro

Después de la recogida de LCR, se realizó una perfusión con 7 veces el volumen total de sangre de ratón (aproximadamente 15 ml) de PBS enfriado con hielo (pH 7,4) mediante punción cardíaca antes de la recogida del cerebro. Se realizó una incisión en la línea media del cuero cabelludo del animal. Se extrajo el cerebro y se enjuagó con solución salina fría. Se colocó el cerebro en un tubo con tapa de rosca y se pesó. Se homogeneizaron las muestras de cerebro durante 2 min con 3 volúmenes (v/p) de PBS (pH 7,4) y luego se analizaron con CL-EM/EM. La concentración cerebral se corrigió con un factor de dilución de 4 de la siguiente manera:

20 Concentración cerebral = conc. de homogeneizado cerebral x 4, suponiendo que 1 g de tejido cerebral húmedo equivale a 1 ml.

Se almacenaron las muestras de plasma, cerebro y LCR a aproximadamente -80 °C hasta el análisis.

25 Preparación de muestras

Para muestras de plasma: se le añadieron a una alícuota de 20 µl de muestra 200 µl de IS (diclofenaco, 200 ng/ml) en ACN, se agitó la mezcla en vórtex durante 2 min y se centrifugó a 12.000 rpm durante 5 min. Se inyectó 1 µl de sobrenadante para análisis mediante CL-EM/EM.

30 Para muestras de plasma diluidas: se le añadieron a una alícuota de 4 µl de muestra 16 µl de plasma blanco, bien mezclado, al que se le añadieron 200 µl de IS (diclofenaco, 200 ng/ml) en ACN.

Para muestras de cerebro: se homogeneizó el tejido cerebral durante 2 min con 3 volúmenes (v/p) de PBS. Se le añadieron a una alícuota de 20 µl de muestra 200 µl de IS (diclofenaco, 200 ng/ml) en ACN, se agitó la mezcla en vórtex durante 2 min y se centrifugó a 12000 rpm durante 5 min. Se inyectó 1 µl de sobrenadante para análisis mediante CL-EM/EM.

40 Para muestras de LCR: a la muestra de LCR se le añadió un volumen correspondiente de 20 veces de IS (diclofenaco, 200 ng/ml) en ACN, se agitó la mezcla en vórtex durante 2 min. Se inyectaron 3 µl de sobrenadante para análisis mediante CL-EM/EM.

Se calcularon los valores de T<sub>máx</sub>, T<sub>1/2</sub>, AUC y logBB utilizando métodos convencionales.

45 **Resultados**

Ejemplo	Ki hQC pH 6,0 [nM]	Ki hQPCTL pH 6 [nM]
1	170	33,4
2	20,8	6,9
4	8,6	2,5
5	3,3	0,86
7	2,4	1,1
9	2,4	0,2
11	3,8	1,3
13	2,3	2,0
15	3,6	0,3

50 Los compuestos de ejemplo 4, 5, 7, 9, 11, 13 y 15 mostraron un buen comportamiento de cruce de barrera hematoencefálica y valores de AUC en el cerebro, que apoyan su uso en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

**Métodos analíticos**55 HPLC analítico

Método [A]: El sistema analítico de HPLC consistió en un Agilent MSD 1100 que utiliza una columna analítica columna analítica Waters SunFire RP 18 (2,5 µm) (longitud: 50 mm, diámetro: 2,1 mm) y detector de red de diodos (DAD) con

$\lambda = 254$  nm como longitud de onda de notificación. Los compuestos se analizaron usando un gradiente a un caudal de 0,6 ml/min; mediante lo cual el eluyente (A) fue acetonitrilo, el eluyente (B) fue agua y el eluyente (C) ácido fórmico al 2 % en acetonitrilo aplicando el siguiente gradiente:

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

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

Método [B]: El sistema analítico de HPLC consistió en un Agilent MSD 1100 que utiliza una columna analítica Waters SYMETRY RP 18 (3,5  $\mu$ m) (longitud: 75 mm, diámetro: 4,6 mm) y un detector de red de diodos (DAD) con  $\lambda = 254$  nm como longitud de onda de notificación. Los compuestos se analizaron usando un gradiente a un caudal de 1,0 ml/min; en el que el eluyente (A) fue acetonitrilo, el eluyente (B) fue agua en acetato de amonio 0,01 M:

Tiempo min	% de disolvente A	% de disolvente B
0	10	90
2	10	90
6	90	10
18	90	10
19	10	90
20	10	90

#### HPLC quiral

El sistema de HPLC quiral analítico consistió en un Agilent MSD 1100 que utiliza una columna analítica Waters Chiracel OX-H (5  $\mu$ m) (longitud: 250 mm, diámetro: 4,6 mm) y un detector de red de diodos (DAD) con  $\lambda = 254$  nm como longitud de onda de notificación. Los compuestos se analizaron usando una mezcla isocrática de DEA al 0,1 % en hexano y etanol (70/30) a un caudal de 1,0 ml/min.

#### Espectrometría de masas, espectroscopía de RMN:

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

Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz) se registraron en un BRUKER AC 500. El disolvente fue DMSO- $\text{D}_6$ , a menos que se especifique de otro modo. Los desplazamientos químicos se expresan como partes por millón (ppm) a campo bajo de tetrametilsilano. Los patrones de fraccionamiento se han designado del siguiente modo: s (singlete), d (doblete), dd (doblete de doblete), t (triplete), m (multiplete) y bt (señal ancha).

#### Espectrometría de masas, espectroscopía RMN:

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

Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz) se registraron en un BRUKER AC 500. El disolvente fue DMSO- $\text{D}_6$ , a menos que se especifique de otro modo. Los cambios químicos se expresan como partes por millón (ppm) por debajo del tetrametilsilano. Los patrones de fraccionamiento se han designado del siguiente modo: s (singlete), d (doblete), dd (doblete de doblete), t (triplete), m (multiplete) y bt (señal ancha).

#### Espectrometría de masas MALDI-TOF

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



ES 2 812 698 T3

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

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

Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val  
 35 40

5 <210> 3  
 <211> 40  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

<400> 3

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

10 Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile Gly Leu  
 20 25 30  
 Met Val Gly Gly Val Val Ile Ala  
 35 40

15 <210> 4  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

<400> 4

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

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

20 Met Val Gly Gly Val Val  
 35

<210> 5  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

30 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (17)..(17)  
 <223> AMIDACIÓN

<400> 5

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

35 Phe  
 <210> 6

ES 2 812 698 T3

<211> 13  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 6

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

<210> 7  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

10

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 <223> AMIDACIÓN

15

<400> 7

20

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

<210> 8  
 <211> 97  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

25

<400> 8

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

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

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

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

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

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

30 Gln

<210> 9  
 <211> 76  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

35

<400> 9

ES 2 812 698 T3

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

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

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

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

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

5 <210> 10  
 <211> 76  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 10

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

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

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

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

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

15 <210> 11  
 <211> 68  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 11

ES 2 812 698 T3

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

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

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

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

Lys Leu Asn Ala  
65

<210> 12

<211> 373

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 12

ES 2 812 698 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 812 698 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Val Leu Val Pro Val  
370

<210> 13

<211> 76

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 13

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

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

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

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

10

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

ES 2 812 698 T3

<210> 14  
 <211> 33  
 <212> PRT  
 5 <213> *Homo sapiens*  
  
 <400> 14  
 Gln Pro Leu Pro Asp Cys Cys Arg Gln Lys Thr Cys Ser Cys Arg Leu  
 1 5 10 15  
  
 Tyr Glu Leu Leu His Gly Ala Gly Asn His Ala Ala Gly Ile Leu Thr  
 20 25 30  
  
 Leu  
 10  
 <210> 15  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 15  
 <400> 15  
 Arg Pro Lys Pro Gln Gln Phe Phe Gly Leu Met  
 1 5 10  
 20 <210> 16  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 25 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <400> 16  
 Glu Val His His Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser  
 1 5 10 15  
 30 Asn Lys Gly Ala Ile Ile Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val Ile Ala  
 20 25 30  
 <210> 17  
 <211> 30  
 <212> PRT  
 35 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 40 <400> 17  
 Glu Val His His Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser  
 1 5 10 15  
 Asn Lys Gly Ala Ile Ile Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val  
 20 25 30  
 <210> 18  
 45 <211> 34

ES 2 812 698 T3

<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

5 <220>  
<223> Péptido sintético

<400> 18

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

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

**Glu Asn**

10 <210> 19  
<211> 34  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

15 <220>  
<223> Péptido sintético

<400> 19

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

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

**His Tyr**

25 <210> 20  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Péptido sintético

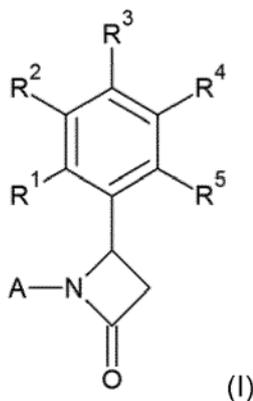
<400> 20

**Gln Tyr Asn Ala Asp**

35 1 5

## REIVINDICACIONES

1. 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:

10 A es heteroarilo seleccionado de 1H-benzimidazol-5-ilo o 1H-benzimidazol-6-ilo e imidazo[1,2-a]piridin-7-ilo;

R<sup>1</sup> representa hidrógeno, alquilo o halógeno;

R<sup>2</sup> representa hidrógeno, alquilo o halógeno;

15

R<sup>3</sup> representa hidrógeno, alquilo o alcoxilo;

R<sup>4</sup> representa hidrógeno o alquilo; y

20

R<sup>5</sup> representa hidrógeno, alquilo o halógeno;

y

en el que los grupos alquilo o alcoxilo anteriores se sustituyen opcionalmente por uno o más halógenos.

25

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que

R<sup>1</sup> representa hidrógeno o halógeno;

30

R<sup>2</sup> representa hidrógeno o halógeno;

R<sup>3</sup> representa hidrógeno o alcoxilo;

R<sup>4</sup> representa hidrógeno; y

35

R<sup>5</sup> representa hidrógeno o halógeno;

y

40

en el que el grupo alcoxilo se sustituye opcionalmente por uno o más halógenos

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o 2, en el que A es 1H-benzoimidazol-5-ilo.

4. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno.

45

5. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R<sup>1</sup> es un halógeno, como el flúor.

6. Compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sup>2</sup> es hidrógeno.

50

7. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R<sup>2</sup> es halógeno, como

el flúor.

8. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sup>3</sup> representa -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, opcionalmente sustituido por uno o más halógenos, como el flúor.
9. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sup>3</sup> representa metoxilo, difluoropropoxilo o difluorobutoxilo.
10. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sup>3</sup> representa 2,2-difluoropropoxilo o 3,3-difluoropropoxilo.
11. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sup>5</sup> es hidrógeno.
12. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R<sup>5</sup> es halógeno, como el flúor.
13. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable, incluyendo todos los tautómeros y estereoisómeros, en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en
- 1 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-fenilazetidin-2-ona;
  - 2 (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-fenilazetidin-2-ona;
  - 3 (S)-1-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-fenilazetidin-2-ona;
  - 4 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)azetidin-2-ona;
  - 5 (R)-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2-fluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidin-2-ona;
  - 6 (S)-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2-fluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidin-2-ona;
  - 7 (R)-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2,3-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidin-2-ona;
  - 8 (S)-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2,3-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidin-2-ona;
  - 9 (R)-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2,6-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidin-2-ona;
  - 10 (S)-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2,6-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidin-2-ona;
  - 11 (R)-4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2-fluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidin-2-ona;
  - 12 (S)-4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2-fluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidin-2-ona;
  - 13 (R)-4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2,3-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidin-2-ona;
  - 14 (S)-4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2,3-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidin-2-ona;
  - 15 (R)-4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2,6-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidin-2-ona;
  - 16 (S)-4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2,6-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidin-2-ona;
  - 17 (R)-1-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-4-fenilazetidin-2-ona;
  - 18 (S)-1-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-4-fenilazetidin-2-ona;
  - 19 4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)azetidin-2-ona;
  - 20 (R)-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2-fluorofenil)-1-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)azetidin-2-ona;
  - 21 (S)-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2-fluorofenil)-1-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)azetidin-2-ona;
  - 22 (R)-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2,3-difluorofenil)-1-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)azetidin-2-ona;
  - 23 (S)-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2,3-difluorofenil)-1-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)azetidin-2-ona;

- 24 (R)-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2,6-difluorofenil)-1-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)azetidín-2-ona;
- 25 (S)-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2,6-difluorofenil)-1-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)azetidín-2-ona;
- 5 26 (R)-4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2-fluorofenil)-1-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)azetidín-2-ona;
- 27 (S)-4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2-fluorofenil)-1-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)azetidín-2-ona;
- 10 28 (R)-4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2,3-difluorofenil)-1-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)azetidín-2-ona; y
- 29 (S)-4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2,3-difluorofenil)-1-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)azetidín-2-ona.

14. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, opcionalmente en combinación con uno o más diluyentes o vehículos terapéuticamente aceptables.

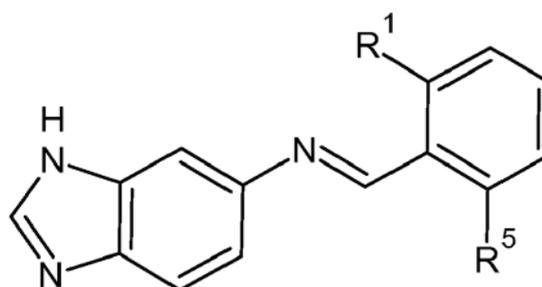
15. Composición farmacéutica según la reivindicación 14, que comprende adicionalmente al menos un compuesto, seleccionado del grupo que consiste en neuroprotectores, fármacos antiparkinsonianos, inhibidores de la deposición de proteína amiloide, inhibidores de la síntesis de beta-amiloide, antidepresivos, fármacos ansiolíticos, fármacos antipsicóticos y fármacos contra la esclerosis múltiple.

16. Composición farmacéutica según la reivindicación 14 o 15, que comprende adicionalmente al menos un compuesto, seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de PEP, LiCl, inhibidores de inhibidores de DP IV o enzimas similares a DP IV, inhibidores de acetilcolinesterasa (ACE), potenciadores de PIMT, inhibidores de beta-secretasas, inhibidores de gamma-secretasas, inhibidores de endopeptidasa neutra, inhibidores de fosfodiesterasa-4 (PDE-4), inhibidores de TNF-alfa, antagonistas de receptor muscarínico M1, antagonistas de receptores de NMDA, inhibidores de receptores 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 (tiplimotida), 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.

17. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o la composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16 para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedad de Kennedy, cáncer duodenal con o sin infecciones por *Helicobacter pylori*, cáncer colorrectal, síndrome de Zollinger-Ellison, cáncer gástrico con o sin infecciones por *Helicobacter pylori*, afecciones psicóticas patógenas, esquizofrenia, infertilidad, neoplasia, respuestas inflamatorias del huésped, cáncer, metástasis malignas, melanoma, psoriasis, alteración de respuestas inmunitarias humorales y mediadas por células, procesos de adhesión y migración de leucocitos en el endotelio, alteración del consumo de alimentos, alteración del sueño-vigilia, alteración de la regulación homeostática del metabolismo de la energía, alteración de la función autónoma, alteración del equilibrio hormonal o alteración de la regulación de fluidos corporales, esclerosis múltiple, el síndrome de Guillain-Barré, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, neurodegeneración en síndrome de Down, enfermedad de Huntington; artritis reumatoide, aterosclerosis, pancreatitis y reestenosis.

18. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende:

(a) preparar un compuesto de fórmula (I) a partir de un compuesto de fórmula (II):



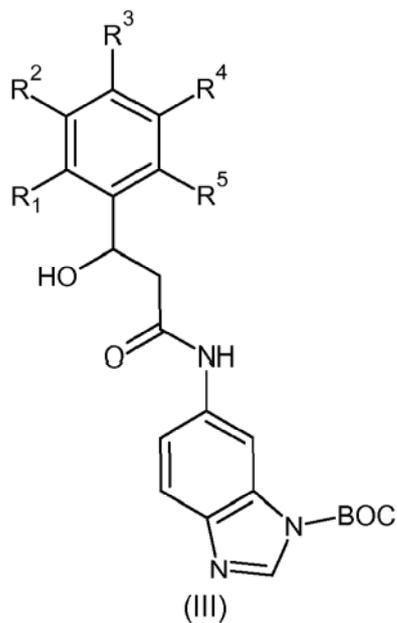
(II)

en el que R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup> y son tal y como se definen en la reivindicación 1 para compuestos de fórmula (I), haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) con ácido bromoacético en presencia de un catalizador adecuado,

como el polvo de zinc, y un agente de protección, como cloruro de trimetilsililo (TMS-Cl)

o

- 5 (b) preparar un compuesto de fórmula (I) a partir de un compuesto de fórmula (III):



- 10 en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son tal y como se definen en la reivindicación 1 para los compuestos de fórmula (I), haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) con dietilazodicarboxilato en presencia de trifenilfosfina y un disolvente adecuado como tetrahidrofurano, y una etapa de desprotección.