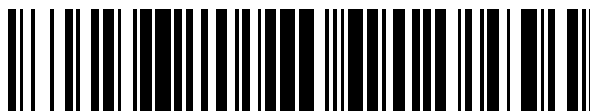


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 599 621**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4178** (2006.01) **C07D 409/14** (2006.01)  
**A61K 31/4184** (2006.01) **C07D 417/04** (2006.01)  
**A61K 31/433** (2006.01) **C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01) **C07D 417/14** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 403/04** (2006.01)  
**C07D 403/06** (2006.01)  
**C07D 403/14** (2006.01)  
**C07D 405/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.09.2009 PCT/EP2009/061453**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.03.2010 WO10026212**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.09.2009 E 09782605 (1)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016 EP 2344157**

54 Título: **Nuevos inhibidores**

30 Prioridad:

**04.09.2008 US 94118 P**

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

**02.02.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ALMSTETTER, MICHAEL;  
DEMUTH, HANS-ULRICH;  
HAMANN, ANTJE;  
HEISER, ULRICH;  
HOFFMANN, TORSTEN;  
SOMMER, ROBERT;  
THORMANN, MICHAEL;  
TREML, ANDREAS y  
GAERTNER, ULF-TORSTEN**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 599 621 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Nuevos inhibidores

**Campo de la invención**

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

**Antecedentes de la invención**

10 La glutaminil ciclasa (QC, EC 2.3.2.5) cataliza la ciclación intramolecular de residuos de glutamina del extremo N a ácido piroglutámico (pGlu\*) liberando amoniaco. Se aisló por primera vez una QC por Messer a partir de 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 la pituitaria de animales (Busby, W. H. J. y col. 1987 J Biol Chem 262, 8532-8536; Fischer, W. H. and Spiess, J. 1987 Proc Natl Acad Sci U S A 84, 3628-3632). Para la QC de mamíferos, la conversión de Gln a pGlu por medio de QC se pudo demostrar para los precursores de TRH y GnRH (Busby, W. H. J. y col. 1987 J Biol Chem 262, 8532-8536; Fischer, W. H. and Spiess, J. 1987 Proc Natl Acad Sci U S A 84, 3628-3632). Además, experimentos de localización iniciales de QC revelaron una ubicación común con sus productos supuestos de catálisis en pituitaria bovina, mejorando adicionalmente la función sugerida en la síntesis de hormonas peptídicas (Bockers, T. M. y col. 1995 J Neuroendocrinol 7, 445-453). Por el contrario, la función fisiológica de la QC de plantas es menos clara. En el caso de la enzima de *C. papaya*, se sugirió una función en la defensa de la planta frente a microorganismos patógenos (El Moussaoui, A. y col. 2001 Cell Mol Life Sci 58, 556-570). Recientemente se identificaron posibles QC de otras plantas mediante comparaciones de secuencias (Dahl, S. W. y col. 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36). La función fisiológica de estas enzimas, no obstante, es todavía ambigua.

25 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 obedece a la ecuación de Michaelis-Menten (Pohl, T. y col. 1991 Proc Natl Acad Sci U S A 88, 10059-10063; Consalvo, A. P. y col. 1988 Anal Biochem 175, 131-138; Gololobov, M. Y. y col. 1996 Biol Chem Hoppe Seyler 377, 395-398). Sin embargo, una comparación de las estructuras primarias de las QC de *C. papaya* y de las de QC muy conservada de mamíferos, no reveló ninguna homología de secuencia (Dahl, S. W. y col. 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36). Mientras que parece que las QC de plantas pertenecen a una nueva familia de enzimas (Dahl, S. W. y col. 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36), se encontró que las QC de mamífero tenían una marcada homología de secuencia con aminopeptidasas bacterianas (Bateman, R. C. y col. 2001 Biochemistry 40, 11246-11250), lo que conduce a la conclusión de que las QC de plantas y de animales tienen diferentes orígenes evolutivos.

35 Recientemente, se ha demostrado que la QC humana recombinante, así como la actividad de QC de extractos cerebrales, catalizan tanto el glutaminilo del extremo N como la ciclación de glutamato. Lo más sorprendente es el hallazgo de que la conversión de Glu<sub>1</sub> catalizada por ciclasa está favorecida a un pH de aproximadamente 6,0 mientras que la conversión de Gln<sub>1</sub> a derivados de pGlu tiene lugar a un pH óptimo de aproximadamente de 8,0. Dado que la formación de péptidos relacionados con pGlu-A $\beta$  puede ser suprimida por inhibición de QC humana recombinante y la actividad de QC de extractos de pituitaria porcina, la enzima QC es una diana en el desarrollo de fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

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

El documento EP 02 011 349.4 divulga polinucleótidos que codifican glutaminil ciclasa de insectos, así como polipéptidos codificados por los mismos y su uso en procedimientos de selección de agentes que reducen la actividad de la glutaminil ciclasa. Dichos agentes son útiles como plaguicidas.

45 El documento US 2004/006011 A1 divulga peptidomiméticos de péptidos cíclicos, y composiciones que comprenden tales peptidomiméticos. Los peptidomiméticos tienen una estructura tridimensional que es sustancialmente similar a una estructura tridimensional de un péptido cíclico que comprende una secuencia de reconocimiento de adhesión de células de cadherina. También se proporcionan procedimientos de uso de tales peptidomiméticos para modular la adhesión de células mediada por cadherina en una diversidad de contextos.

50 Jansen M. y col.: "Hydantoin-substituted 4,6-dicloroindole-2-carboxylic acids as ligands with high affinity for the glycine binding site of the NMDA receptor." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 46, n°. 1, 2 Enero de 2003 (2003-01-02), páginas 64-73 divulga la síntesis de una nueva serie de ácidos 4,6-dicloroindol-2-carboxílicos sustituido en C-3 con el fin de investigar la influencia de diferentes grupos donadores y aceptores de enlace de hidrógeno en esta posición específica sobre la afinidad al sitio de glicina del receptor NMDA y el uso de tales compuestos en el tratamiento de, por ejemplo, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer.

55 El documento DD 293 584 A5 divulga un proceso para la preparación de 1-(benzimidazol-2-il)imidazolidin-2,4-dionas

3,6,6-trisustituidas y -4-on-2-tonas y su uso en medicina.

En Graubaum, H. & Ozegowski, R.: "Inter- and intramolecular acyl transfer in 1(9)H-imidazo[1,2-a]benzimidazoles" JOURNAL FUER PRAKTISCHE CHEMIE, vol. 332, n.º. 1, páginas 83-92 se divulgan derivados de hidantoína estructuralmente relacionados; Z. I. Beresnevicius, Z.I. & Viliunas V.: "Reactions of aminoquinolines with unsaturated carboxylic acids. 3. Synthesis of n-quinolyaspartic acids and their derivatives" CHEMISTRY OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS, vol. 36, n.º. 7, 1 de Julio de 2000 (2000-07-01), páginas 811-817, Springer New York; Katritzky A. R. y col.: "The conversion of secondary into tertiary amides using benzotriazole methodology" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON. US, vol. 58, n.º. 8, 1 de Enero de 1993 (1993-01-01), páginas 2086-2093; Lamothe M. y col.: "Solid-phase preparation of hydantoins through a new cyclization/cleavage step" JOURNAL OF COMBINATORIAL CHEMISTRY, vol. 4, n.º. 1, Enero de 2002 (2002-01), páginas 73-78; Botros S. y col.: "Synthesis of some quinazalone derivatives structurally related to certain sedatives and hypnotics" DIE PHARMAZIE, GOVI VERLAG PHARMAZEUTISCHER VERLAG GMBH, Eschborn, DE, vol. 31, n.º. 3, 1 Enero de 1976 (1976-01-01), páginas 155-157; Wamhoff H. y col.: "Photodegradation of imidacloprid" JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, vol. 47, n.º. 4, de Abril de 1999 (1999-04), páginas 1730-1734 y DE 43 20 432 A1.

El documento WO 2008/034891 se refiere a nuevas proteínas de tipo glutaminil-péptido ciclotransferasa (QPCTLs), que son isoenzimas de glutaminil ciclasa (QC, EC 2.3.2.5), y a ácidos nucleicos aislados que codifican estas isoenzimas, los cuales son todos útiles para el descubrimiento de nuevos agentes terapéuticos, para medir actividad ciclasa, y para determinar la actividad inhibidora de compuestos contra estas isoenzimas glutaminil ciclasa.

Los documentos WO 2008/055947 y US 2004/224875 A1 divulgan inhibidores de glutaminil ciclasa, que se diferencian de los compuestos de fórmula (I) de la presente solicitud en al menos grupos Y y R2, respectivamente.

#### Definiciones

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

La expresión "inhibidor de DP IV" o "inhibidor de dipeptidil peptidasa IV" es conocida, en general, por el experto en la técnica y se refiere a inhibidores de enzimas que inhiben la actividad catalítica de DP IV o enzimas del tipo DP IV.

La "actividad de DP IV" se define como la actividad catalítica de dipeptidil peptidasa IV (DP IV) y enzimas del tipo DP IV. Estas enzimas son post-prolina (en un menor grado post-alanina, post-serina o post-glicina) que escinden serina proteasas que se encuentran en diversos tejidos del organismo de un mamífero, incluidos el riñón, el hígado y los intestinos, en los que retiran dipéptidos del extremo N de péptidos biológicamente activos con una especificidad elevada cuando la prolina o la alanina forman los residuos que son adyacentes al aminoácido del extremo N en su secuencia.

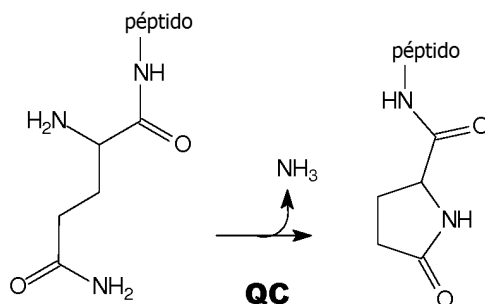
La expresión "inhibidor de PEP" o "inhibidor de prolil endopeptidasa" es conocida en general por el experto en la técnica y significa inhibidores de enzimas que inhiben la actividad catalítica de prolil endopeptidasa (PEP, prolil oligopeptidasa, POP).

La "actividad de PEP" se define como la actividad catalítica de una endoproteasa que es capaz de hidrolizar enlaces de post-prolina en péptidos o proteínas en las que la prolina es un aminoácido en la posición 3 o superior contando desde el extremo N de un péptido o sustrato proteico.

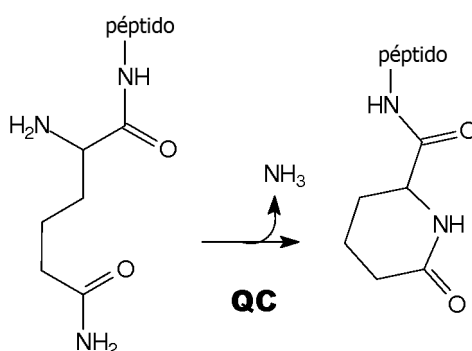
El término "QC", tal como se usa en el presente documento comprende glutaminil ciclasa (QC) y enzimas del tipo QC. La QC y las enzimas del tipo QC tienen una actividad enzimática idéntica o similar, que se define adicionalmente como actividad de QC. A este respecto, las enzimas del tipo QC pueden diferir de la QC fundamentalmente en su estructura molecular. Ejemplos de enzimas del tipo QC son las proteínas del tipo glutaminil-péptido ciclotransferasa (QPCTL) de seres humanos (GenBank NM\_017659), de 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).

La expresión "actividad de QC", tal como se usa en el presente documento, se define como la ciclación intramolecular de residuos de glutamina de los extremos N a ácido piroglutámico (pGlu\*) o de L-homoglutamina o L-β-homoglutamina del extremo N a un derivado de piro-homoglutamina cíclico con liberación de amoniaco. Véanse los esquemas 1 y 2 siguientes.

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



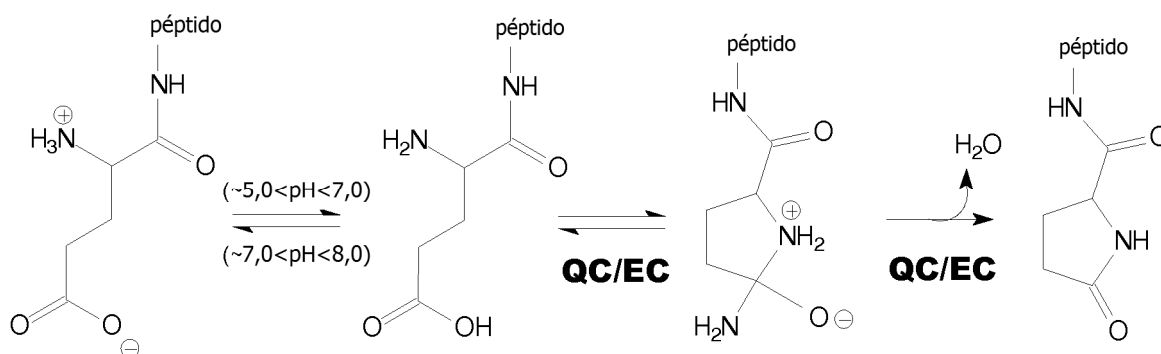
**Esquema 2: Ciclación de L-homoglutamina por QC**



- 5 El término “EC”, tal como se usa en el presente documento, comprende la actividad de QC y enzimas del tipo QC como glutamato ciclasa (EC), que se define más adelante como actividad de EC.

La expresión “actividad de EC”, tal como se usa en el presente documento, se define como ciclación intramolecular de residuos de glutamato de los extremos N a ácido piroglutámico (pGlu\*) mediante la QC. Véase el esquema 3 siguiente.

10 **Esquema 3: Ciclación del extremo N de glutamyl péptidos no cargados por QC (EC)**



La expresión “inhibidor de QC” o “inhibidor de glutaminil ciclasa” es conocida en general por el experto en la técnica y significa inhibidores de enzimas, que inhiben la actividad catalítica de glutaminil ciclasa (QC) o su actividad de glutamyl ciclasa (EC).

15 **Potencia de inhibición de QC**

A la luz de la correlación con la inhibición de QC, en realizaciones preferibles, el procedimiento objeto y el uso médico usan un agente con una  $CI_{50}$  para la inhibición de QC de 10  $\mu\text{M}$  o inferior, más adecuadamente de 1  $\mu\text{M}$  o inferior, incluso más adecuadamente de 0,1  $\mu\text{M}$  o inferior o 0,01  $\mu\text{M}$  o inferior o, del modo más adecuado, de 0,001  $\mu\text{M}$  o inferior. De hecho, se contemplan inhibidores con valores de  $K_i$  en el intervalo micromolar inferior, adecuadamente el nanomolar e incluso más adecuadamente el picomolar. Por tanto, aunque los agentes activos se describen en el presente documento, por conveniencia, como “inhibidores de QC”, se entenderá que no se pretende que dicha nomenclatura limite el objeto de la invención a un mecanismo de acción particular.

20

## Peso molecular de inhibidores de QC

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

- 5 El término “sujeto”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, adecuadamente a un mamífero, del modo más adecuado a un ser humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento.

10 La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz”, tal como se usa en el presente documento, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica en un sistema tisular, animal o ser humano que se busca por parte de un investigador, veterinario, médico u otro facultativo, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión “farmacéuticamente aceptable” abarca tanto el uso en seres humanos como el uso veterinario: Por ejemplo, la expresión “farmacéuticamente aceptable” abarca un compuesto veterinariamente aceptable o un compuesto aceptable en medicina humana y cuidado de la salud.

15 A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, la expresión “alquilo”, a menos que esté limitada específicamente, denota un grupo alquilo  $C_{1-12}$ , de forma adecuada un grupo alquilo  $C_{1-8}$ , por ejemplo un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , por ejemplo un grupo alquilo  $C_{1-4}$ . Los grupos alquilo pueden ser de cadena lineal o ramificados. Grupos alquilo adecuados incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y terc-butilo), pentilo (por ejemplo n-pentilo), hexilo (por ejemplo n-hexilo), heptilo (por ejemplo n-heptilo) y octilo (por ejemplo n-octilo). La raíz “alc” o “alq”, por ejemplo en los términos “alcoxi”, “haloalquilo” y “tioalquilo” debería interpretarse de acuerdo con la definición de “alquilo”. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi), butoxi (por ejemplo, n-butoxi), pentoxi (por ejemplo, n-pentoxi), hexoxi (por ejemplo, n-hexoxi), heptoxi (por ejemplo, n-heptoxi) y octoxi (por ejemplo, n-octoxi). Ejemplos de grupos tioalquilo incluyen metiltio-. Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen fluoroalquilo, por ejemplo  $CF_3$ .

20

25 La expresión “alqueno”, a menos que se limite específicamente, denota un grupo alqueno  $C_{2-12}$ , de forma adecuada un grupo alqueno  $C_{2-6}$ , por ejemplo un grupo alqueno  $C_{2-4}$ , que contiene al menos un doble enlace en cualquier ubicación deseada y que no contiene ningún triple enlace. Los grupos alqueno pueden ser de cadena lineal o ramificada. Ejemplos de grupos alqueno que incluyen un doble enlace incluyen propeno y buteno. Ejemplos de grupos alqueno que incluyen dos dobles enlaces incluyen pentadieno, por ejemplo (1E, 3E)-pentadieno.

30

La expresión “alquino”, a menos que se limite específicamente, denota un grupo alquino  $C_{2-12}$ , de forma adecuada un grupo alquino  $C_{2-6}$ , por ejemplo un grupo alquino  $C_{2-4}$ , que contiene al menos un triple enlace en cualquier ubicación deseada y puede o no puede contener también uno o más enlaces dobles. Los grupos alquino pueden ser de cadena lineal o ramificada. Ejemplos de grupos alquino incluyen propino y butino.

35 La expresión “alqueno” denota una cadena de fórmula  $-(CH_2)_n-$  en la que n es un número entero, por ejemplo 2-5, a menos que se indique lo contrario.

La expresión “cicloalquilo”, a menos que se limite específicamente, denota un grupo cicloalquilo  $C_{3-10}$  (es decir, de 3 a 10 átomos de carbono de anillo), de forma más adecuada un grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$ , por ejemplo un grupo cicloalquilo  $C_{3-6}$ . Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El número más adecuado de átomos de carbono de anillo es de tres a seis.

40

La expresión “cicloalqueno”, a no ser que se limite de forma específica, indica un grupo cicloalqueno  $C_{5-10}$  (es decir, 5 a 10 átomos de carbono de anillo), de forma más adecuada un grupo cicloalqueno  $C_{5-8}$ , por ejemplo, un grupo cicloalqueno  $C_{5-6}$ . Grupos cicloalqueno ejemplo incluyen ciclopropeno, ciclohexeno, ciclohepteno y cicloocteno. Un número más adecuado de átomos de carbono de anillo es de cinco a seis.

45 La expresión “carbociclilo”, a no ser que se limite de forma específica, indica cualquier sistema de anillo en el que todos los átomos de anillo son carbono y que contiene de tres a doce átomos de carbono de anillo, de forma adecuada de tres a diez átomos de carbono y, más adecuadamente de tres a ocho átomos de carbono. Ejemplos de grupos carbociclilo incluyen sistemas de anillo monocíclico, bicíclico y tricíclico, en particular, sistemas de anillo monocíclico y bicíclico. Otros grupos carbociclilo incluyen sistema de anillo con puente (por ejemplo, biciclo[2.2.1]hepteno). Un ejemplo específico de un grupo carbociclilo es un grupo cicloalquilo. Otro ejemplo de un grupo carbociclilo es un grupo cicloalqueno.

50

La expresión “heterociclilo”, a menos que se limite específicamente, se refiere a un grupo carbociclilo en el que uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) átomos de anillo están reemplazados por heteroátomos seleccionados de N, S y O. Un ejemplo específico de un grupo heterociclilo es un grupo cicloalquilo (por ejemplo ciclopentilo o más particularmente ciclohexilo) en el que uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3, particularmente 1 o 2, especialmente 1) átomos de anillo están reemplazados por heteroátomos seleccionados de N, S u O. Ejemplos de grupos heterociclilo que contienen

55

5 un heteroátomo incluyen pirrolidina, tetrahidrofurano y piperidina, y ejemplos de grupos heterociclilo que contienen dos átomos incluyen morfolina y piperazina. Otro ejemplo específico de un grupo heterociclilo es un grupo cicloalqueno (por ejemplo, un grupo ciclohexeno) en el que uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3, particularmente 1 o 2, especialmente 1) átomos de anillo están reemplazados por heteroátomos seleccionados de N, S y O. Un ejemplo de dicho grupo es dihidropirano (por ejemplo 3,4-dihidro-2H-pirano-2-ilo).

La expresión "arilo", a menos que esté limitada específicamente, denota un grupo arilo C<sub>6-12</sub>, de forma adecuada un grupo arilo C<sub>6-10</sub>, de forma más adecuada un grupo arilo C<sub>6-8</sub>. Los grupos arilo contendrán al menos un anillo aromático (por ejemplo, uno, dos o tres anillos). Un ejemplo de un grupo arilo típico con un anillo aromático es fenilo. Un ejemplo de un grupo arilo típico con dos anillos aromáticos es naftilo.

10 La expresión "heteroarilo", a menos que esté limitada específicamente, denota un resto arilo, en el que uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 o 4, de forma adecuada 1, 2 o 3) átomos de anillo están reemplazados por heteroátomos seleccionados de N, S y O, o si no, un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4, de forma adecuada 1, 2 o 3) átomos de anillo seleccionados de N, S y O. Ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos que tienen un heteroátomo incluyen: anillos de cinco miembros (por ejemplo pirrol, furano, tiofeno); y  
15 anillos de seis miembros (por ejemplo piridina, tal como piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo). Ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos que tienen dos heteroátomos incluyen: anillos de cinco miembros (por ejemplo pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, tales como imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo); anillos de seis miembros (por ejemplo piridazina, pirimidina, pirazina). Ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos que tienen tres heteroátomos incluyen: 1,2,3-triazol y 1,2,4-triazol. Ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos que tienen cuatro  
20 heteroátomos incluyen tetrazol. Ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen: indol (por ejemplo indol-6-ilo), benzofurano, benzotiofeno, quinolina, isoquinolina, indazol, benzimidazol, benzotiazol, quinazolina y purina.

La expresión "-alquilarilo", a menos que se limite específicamente, denota un resto arilo que está conectado mediante un resto alqueno, por ejemplo un resto alqueno C<sub>1-4</sub>.

25 La expresión "-alquilheteroarilo", a menos que se limite específicamente, denota un resto heteroarilo que está conectado mediante un resto alqueno, por ejemplo un resto alqueno C<sub>1-4</sub>.

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

El término "amino" se refiere al grupo -NH<sub>2</sub>.

El término "fenilo sustituido con fenilo" se refiere a bifenilo.

El término " " denota un enlace sencillo en el que la estereoquímica no está definida.

30 Cuando benzimidazolilo se muestra como benzimidazol-5-ilo,

el experto en la técnica apreciará que benzimidazol-6-ilo,

es una estructura equivalente. Tal como se emplea en el presente documento, las dos formas de benzimidazolilo están abarcadas por el término "benzimidazol-5-ilo".

Estereoisómeros:

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

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

40 Preparación y aislamiento de estereoisómeros:

45 Cuando los procedimientos de preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por medio de técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros individuales bien por síntesis enantioméricamente específica o por resolución. Los compuestos pueden resolverse, por ejemplo, en sus componentes enantiómeros por técnicas convencionales, tales como la formación de pares de diastereómeros por medio de formación de sal con un ácido ópticamente activo tal como ácido (-)-di-p-toluoil-d-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-l-tartárico, seguida de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse por medio de formación de ésteres o amidas diastereoméricas, seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. De forma  
50 alternativa, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quiral.

Salas farmacéuticamente aceptables:

En vista de la estrecha relación entre los compuestos libres y los compuestos en forma de sus sales o solvatos, cuando se hace referencia a un compuesto en el presente contexto, se hace referencia también a una sal, solvato o polimorfo correspondiente, siempre que sea posible o apropiado en tales circunstancias.

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

10 Sales adecuadas según la invención incluyen las formadas con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos. Sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas a partir de ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, cítrico, tartárico, fosfórico, láctico, pirúvico, acético, trifluoroacético, trifenilacético, sulfámico, sulfanílico, succínico, oxálico, fumárico, maleico, málico, mandélico, glutámico, aspártico, oxaloacético, metanosulfónico, etanosulfónico, arilsulfónico (por ejemplo p-toluenosulfónico, bencenosulfónico, naftalenosulfónico, naftalenodisulfónico), salicílico, glutárico, glucónico, tricarbálico, cinámico, cinámico sustituido (por ejemplo, cinámico sustituido con fenilo, metilo, metoxi o halo, incluidos los ácidos 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), ácidos isetiónicos, perclórico, propiónico, glicólico, hidroxietanosulfónico, pamoico, ciclohexanosulfámico, salicílico, sacarínico y trifluoroacético. Sales de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como las de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como las de calcio y magnesio y sales con bases orgánicas tales como diciclohexilamina y N-metil-D-glucamina.

20

Se pretende que todas las formas de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención estén abarcadas dentro del ámbito de la presente invención.

Formas cristalinas polimorfas:

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

30 Profármacos:

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

35

Grupos protectores:

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

45

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

50 Vehículos y aditivos para formulaciones galénicas:

Así, para preparaciones líquidas de uso oral, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, vehículos y aditivos adecuados pueden incluir, de forma ventajosa, agua, glicoles, aceites, alcoholes, aromatizantes, conservantes, colorantes y similares; para preparaciones sólidas de uso oral 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.

55

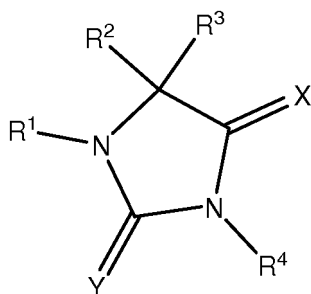
Vehículos que pueden añadirse a la mezcla incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes que incluyen, pero sin limitación, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes, conservantes, recubrimientos, disgregantes, pigmentos y colorantes adecuados.

- 5 Polímeros solubles que pueden actuar como vehículos para fármacos objetivo pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspartamida-fenol o polietileno oxidopolisina sustituida con un residuo de palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos, y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos.
- 10 Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o betalactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares.

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

### Sumario de la invención

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



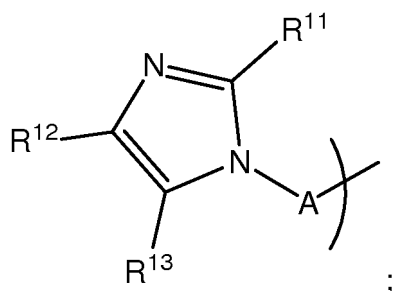
(I)

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

R<sup>1</sup> representa

- 20 1H-benzimidazolilo

o



en la que A representa una cadena alquilenos C<sub>1-6</sub> no ramificada o ramificada;

- 25 R<sup>2</sup> representa arilo, heteroarilo, fenilo sustituido con fenilo, fenilo condensado con heterociclilo o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> están unidos formando un anillo carbociclilo que está condensado con fenilo; estando el citado arilo, heteroarilo, fenilo, heterociclilo y carbociclilo anteriormente citado opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -tioalquilo C<sub>1-6</sub>, -SOalquilo C<sub>1-4</sub>, -SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -O-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, -SO<sub>2</sub>cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, -SOCicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquenoiloxi C<sub>3-6</sub>, alquinoiloxi C<sub>3-6</sub>, -C(O)alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)Oalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, nitro, halógeno, ciano, hidroxilo, -C(O)OH, -NH<sub>2</sub>, -NHalquilo C<sub>1-4</sub>, -N(alquil C<sub>1-4</sub>)(alquilo C<sub>1-4</sub>), -C(O)N(alquil C<sub>1-4</sub>)(alquilo C<sub>1-4</sub>), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) y -C(O)NH(cicloalquilo C<sub>3-10</sub>);
- 30



R<sup>3</sup> representa H o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> están unidos formando un anillo carbociclilo que está condensado con fenilo;

R<sup>4</sup> representa H;

X representa O u S; y

Y representa O u S.

- 5 Hay una serie de documentos que divulgan compuestos similares a los de fórmula (I), pero no se dice que estos tengan actividad inhibidora de QC.

Por ejemplo, los documentos US 6,235,786 y WO99/06361 se refieren ambos a inhibidores de MMP; el documento WO2008/076754 se refiere a inhibidores cannabinoides; el documento WO2008/028032 se refiere a compuestos que se dice son útiles para tratar hipertensión ocular y J. Med. Chem., 20(12), (1977), 1569-1572 (Werbel et al.) se refiere a compuestos para tratar *Shistosoma mansoni*.

### Breve descripción de los dibujos

La **Figura 1** muestra la concentración de pGlu-Aβ3-42 en extractos de ácido fórmico de ratones transgénicos (tg), que sobreexpresan AβQ3-42. Los ratones se trataron bien durante dos meses con compuesto del ejemplo 6 o recibieron comida normal (placebo). El tratamiento con el inhibidor de QC dio lugar a una reducción significativa de la concentración de Aβ, la concentración se redujo por debajo del límite de detección después del tratamiento con el inhibidor de QC en el tallo cerebral. No se detectó Aβ en ratones tipo salvaje, lo que demuestra la especificidad del ELISA aplicado.

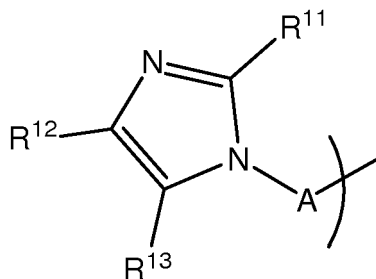
### Descripción detallada de la invención

20 Cuando carbociclilo y heterociclilo están sustituidos, estos están sustituidos típicamente con 1 o 2 sustituyentes (por ejemplo, 1 sustituyente). De forma típica, el sustituyente es metilo. Más típicamente, los grupos carbociclilo y heterociclilo no están sustituidos.

25 Cuando arilo y heteroarilo están sustituidos, estos están sustituidos típicamente con 1, 2 o 3 (por ejemplo, 1 o 2) sustituyentes. Sustituyentes para arilo y heteroarilo están seleccionados de C<sub>1-6</sub>alquilo (por ejemplo, metilo), alqueniilo C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, buten-3-ilo), alquinilo C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, butin-3-ilo), haloalquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, fluorometilo, trifluorometilo), -tioalquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, -S-metilo), -SOalquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, -SOMetilo), -SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, -SO<sub>2</sub>metilo), alcoxi C<sub>1-6</sub>- (por ejemplo, metoxi, etoxi), -O-cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (por ejemplo, -O-ciclopentilo), C<sub>3-8</sub>cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo), -SO<sub>2</sub>C<sub>3-8</sub>cicloalquilo (por ejemplo, -SO<sub>2</sub>ciclohexilo), -SOCicloalquilo C<sub>3-6</sub> (por ejemplo, -SOCiclopropilo), alqueniilo C<sub>3-6</sub>- (por ejemplo, -O-buten-2-ilo), alquiniilo C<sub>3-6</sub>- (por ejemplo, -O-buten-2-ilo), -C(O)alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, -C(O)etilo), -C(O)Oalquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, -C(O)O-metilo), alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>- (por ejemplo, metoxi-etilo-), nitro, halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo), ciano, hidroxilo, -C(O)OH, -NH<sub>2</sub>, -NHalquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, -NHmetilo), -N(alquil C<sub>1-4</sub>)(alquilo C<sub>1-4</sub>) (por ejemplo, -N(metilo)<sub>2</sub>), -C(O)N(alquil C<sub>1-4</sub>)(alquilo C<sub>1-4</sub>) (por ejemplo, -C(O)N(metilo)<sub>2</sub>), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) (por ejemplo, -C(O)NHmetilo), -C(O)NH(cicloalquilo C<sub>3-10</sub>) (por ejemplo, -C(O)NHciclopropilo). De forma más típica, los sustituyentes estarán seleccionados de alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo), haloalquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, fluoroalquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo, CF<sub>3</sub>), alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, OMe), halógeno e hidroxilo.

En una realización de la invención, R<sup>1</sup> representa 1H-benzimidazolilo . 1H-benzoimidazol-5-ilo es especialmente adecuado.

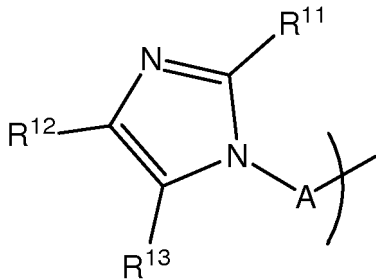
En una realización R<sup>1</sup> representa



40 en la que A representa una cadena alquilenos C<sub>1-6</sub> no ramificada (por ejemplo, una cadena alquilenos C<sub>1-5</sub> no ramificada, por ejemplo, una cadena alquilenos C<sub>1-4</sub> no ramificada, por ejemplo, una cadena alquilenos C<sub>1-3</sub> no ramificada) o A representa una cadena alquilenos C<sub>1-6</sub> ramificada (por ejemplo, donde la una o más ramificaciones (por ejemplo, una o dos) consisten en una o más (por ejemplo, uno o dos) grupos metilo en las mismas o diferentes posiciones) y

R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> representan independientemente H o alquilo C<sub>1-2</sub>.

De forma alternativa R<sup>1</sup> representa



R<sup>11</sup> representa adecuadamente H,

5 R<sup>12</sup> representa adecuadamente H o metilo.

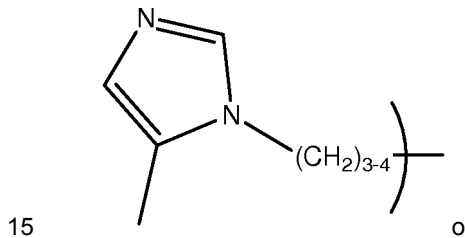
R<sup>13</sup> representa adecuadamente H o metilo.

En una realización de la invención, R<sup>12</sup> representa H y R<sup>13</sup> representa metilo. En otra realización, R<sup>12</sup> representa metilo y R<sup>13</sup> representa H. En una tercera realización, R<sup>12</sup> representa H y R<sup>13</sup> representa H.

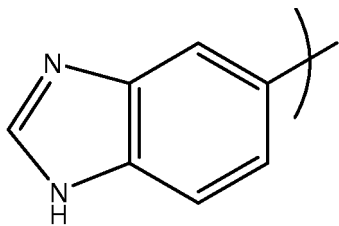
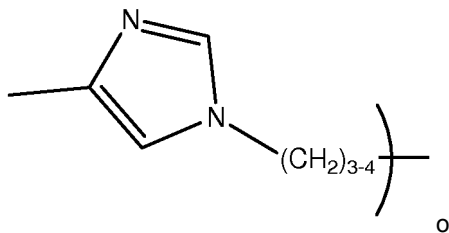
10 De forma adecuada A representa una cadena alquileno C<sub>2-5</sub> no ramificada. En una realización, A representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-. En otra realización, A representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-. En una tercera realización, A representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-. En una realización adicional, A representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-. Más adecuadamente A representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-. En una realización, A representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-. En otra realización, A representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-.

De forma alternativa A representa una cadena alquileno C<sub>2-5</sub> ramificada.

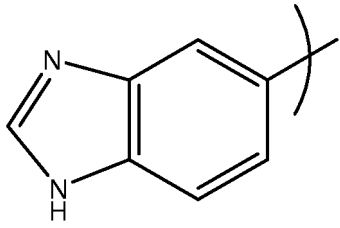
Más adecuadamente R<sup>1</sup> representa



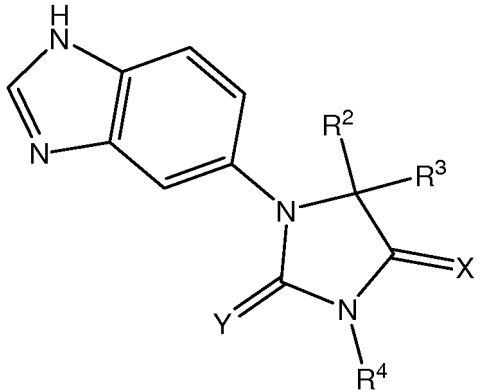
15



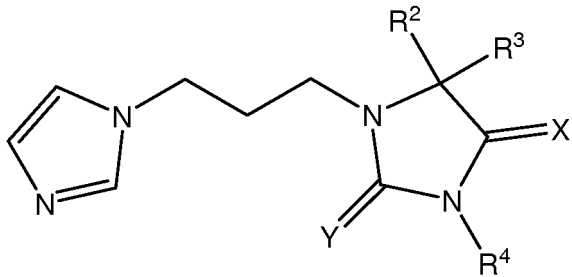
De la forma más adecuada R<sup>1</sup> representa



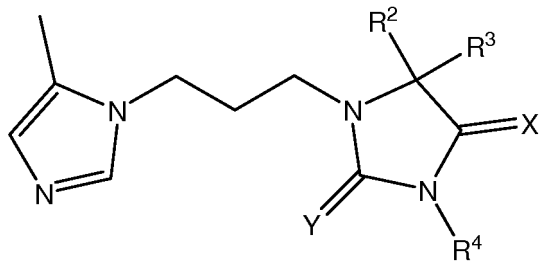
En una realización particularmente adecuada, el compuesto de fórmula (I) está representado por



, o

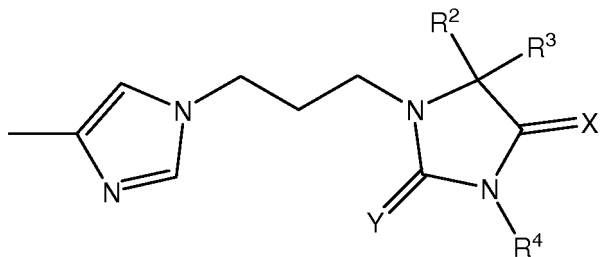


, o

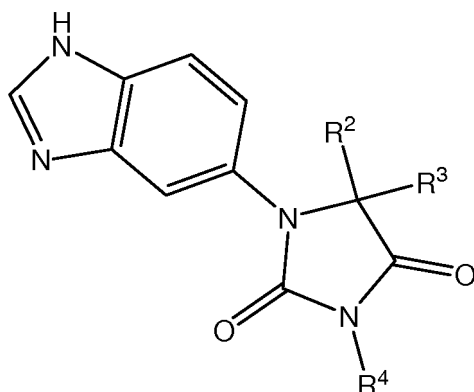


, o

5



Más adecuadamente, el compuesto de fórmula (I) está representado por



5 Cuando  $R^2$  representa arilo opcionalmente sustituido, arilo puede representar típicamente fenilo. Grupos fenilo sustituidos ejemplo incluyen 2,4-diclorofenilo-, 2,4-difluorofenilo-, 2,4-dimetoxifenilo-, 2,4-dimetilfenilo-, 2,4-bis(trifluorometil)fenilo-, 2,4,6-trifluorofenilo-, 2,4,6-trimetilfenilo-, 2,6-diclorofenilo-, 2,6-difluorofenilo-, 2,6-dimetoxifenilo-, 2-isopropil-6-metilfenilo-, 3-(ciclopentilo)4-metoxifenilo-, 3,4,5-trimetoxifenilo-, 3,4-dimetoxifenilo-, 3,4-diclorofenilo-, 3,4-dimetilfenilo-, 3,4,5-trifluorofenilo-, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo-, 3,5-dimetoxifenilo-, 3-metoxifenilo-, 4-(trifluorometil)fenilo-, 4-bromo-2-(trifluorometil)fenilo-, 4-bromofenilo-, 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo-, 4-clorofenilo-, 4-cianofenilo-, 4-etoxifenilo-, 4-etilfenilo-, 4-fluorofenilo-, 4-isopropilfenilo-, 4-metoxifenilo-. De forma alternativa,  $R^2$  puede representar fenilo- no sustituido. Otros grupos fenilo sustituidos ejemplo incluyen 2,3,4-trifluorofenilo, 2,3-difluoro-4-metilfenilo, 2-bromo-4-fluorofenilo-, 2-bromo-5-fluorofenilo-, 2-clorofenilo-, 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilo-, 2-hidroxi-3-metoxifenilo-, 2-hidroxi-5-metilfenilo-, 3-clorofenilo-, 3-fluoro-4-(trifluorometil)fenilo-, 3-hidroxi-4-metoxifenilo-, 4-bromo-2-fluorofenilo, 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo-, 4-cloro-3-metilfenilo, 4-clorofenilo-, 4-fluorofenilo- y 4-propoxifenilo-.

10 Cuando  $R^2$  representa arilo opcionalmente sustituido y arilo representa naftilo, ejemplos incluyen naftilo no sustituido (por ejemplo, naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo, naftalen-3-ilo) así como naftilo sustituido (por ejemplo, 4-metil-naftalen-2-ilo-, 5-metil-naftalen-3-ilo-, 7-metil-naftalen-3-ilo- y 4-fluoro-naftalen-2-ilo-).

15 Cuando  $R^2$  representa heteroarilo opcionalmente sustituido, ejemplos incluyen anillos monocíclicos (por ejemplo, 5 o 6 miembros de anillo) y anillos bicíclicos (por ejemplo, 9 o 10 miembros de anillo) que puede estar opcionalmente sustituido. Anillos de 5 miembros ejemplo incluyen pirrolilo (por ejemplo, pirrol-2-ilo) e imidazolilo (por ejemplo, 1H-imidazol-2-ilo o 1H-imidazol-4-ilo), pirazolilo (por ejemplo, 1H-pirazol-3-ilo), furanilo (por ejemplo, furan-2-ilo), tiazolilo (por ejemplo, tiazol-2-ilo), tiofenilo (por ejemplo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo). Anillos de 6 miembros ejemplo incluyen piridinilo (por ejemplo, piridin-2-ilo y piridin-4-ilo). Sustituyentes específicos que pueden citarse son uno o más, por ejemplo, 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo (por ejemplo, metilo) y alcoxi- (por ejemplo, metoxi-). Anillos de 5 miembros sustituidos ejemplo incluyen 4,5-dimetil-furan-2-ilo-, 5-hidroximetil-furan-2-ilo-, 5-metilfuran-2-ilo- y 6-metil-piridin-2-ilo-. Un anillo de 6 miembros sustituido ejemplo es 1-oxi-piridin-4-ilo-. Anillos de 9 miembros ejemplo incluyen 1H-indolilo (por ejemplo, 1H-indol-3-ilo, 1H-indol-5-ilo), benzotiofenilo (por ejemplo, benzo[b]tiofen-3-ilo, en particular 2-benzo[b]tiofen-3-ilo), benzo[1,2,5]-oxadiazolilo (por ejemplo, benzo[1,2,5]-oxadiazol-5-ilo), benzo[1,2,5]-tiadiazolilo (por ejemplo, benzo[1,2,5]-tiadiazol-5-ilo, benzo[1,2,5]tiadiazol-6-ilo). Anillos de 10 miembros ejemplo incluyen quinolinilo (e.g. quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-8-ilo). Sustituyentes específicos que pueden citarse son uno o más, por ejemplo, 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo (por ejemplo, metilo) y alcoxi- (por ejemplo, metoxi-). Anillos de 9 miembros sustituidos ejemplo incluyen 1-metil-1H-indol-3-ilo, 2-metil-1H-indol-3-ilo, 6-metil-1H-indol-3-ilo. Anillos de 10 miembros sustituidos ejemplo incluyen 2-cloro-quinolin-3-ilo, 8-hidroxi-quinolin-2-ilo, oxocromenilo (por ejemplo, 4-oxo-4H-chromen-3-ilo) y 6-metil-4-oxo-4H-cromen-3-ilo.

20 Cuando  $R^2$  representa fenilo sustituido con fenilo o fenilo sustituido con un grupo heteroarilo monocíclico, en el que cualquiera de los grupos fenilo y heteroarilo antes citados puede estar opcionalmente sustituido, de forma típica el anillo fenilo conectado directamente al átomo de nitrógeno no está sustituido y el anillo fenilo terminal o el anillo heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes (por ejemplo, uno o dos, por ejemplo, uno). De forma típica el grupo fenilo o heteroarilo monocíclico terminal no está sustituido. De forma típica el grupo fenilo o heteroarilo monocíclico terminal sustituye el otro grupo fenilo en la posición 4.

25 Cuando  $R^2$  representa fenilo sustituido con fenilo en el cualquiera de los grupos fenilo antes citados puede estar opcionalmente sustituido, ejemplos incluyen -bifenil-4-ilo.

30 Cuando  $R^2$  representa fenilo condensado opcionalmente sustituido con heterociclilo opcionalmente sustituido, ejemplos incluyen benzo[1,3]dioxo-4-ilo- y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-4-ilo-.

35 De forma adecuada  $R^2$  representa arilo, heteroarilo, fenilo sustituido con fenilo, fenilo condensado con heterociclilo o  $R^2$  y  $R^3$  están unidos formando un anillo carbociclilo que está condensado con fenilo, estando los grupos arilo,

heteroarilo, fenilo, heterociclilo y carbociclilo antes citados opcionalmente sustituidos.

Más adecuadamente,  $R^2$  representa arilo, heteroarilo, fenilo sustituido con fenilo o fenilo condensado con heterociclilo, estando los grupos arilo, heteroarilo, fenilo y heterociclilo antes citados opcionalmente sustituidos.

- 5 En una realización,  $R^2$  representa heteroarilo opcionalmente sustituido. Cuando  $R^2$  representa heteroarilo opcionalmente sustituido,  $R^2$  representa adecuadamente benzo[c][1,2,5]tiadiazol-6-ilo.

En una realización,  $R^2$  representa fenilo sustituido con fenilo, estando los grupos fenilo antes citados opcionalmente sustituidos, por ejemplo, con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o distintos y se eligen de halo, OH, alquilo  $C_{1-3}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-3}$ , haloalcoxi  $C_{1-3}$ . Cuando  $R^2$  representa fenilo sustituido con fenilo,  $R^2$  representa adecuadamente -bifenil-4-ilo.

- 10 En una realización,  $R^2$  representa fenilo opcionalmente sustituido condensado con heterociclilo opcionalmente sustituido. Cuando  $R^2$  representa fenilo opcionalmente sustituido condensado con heterociclilo opcionalmente sustituido,  $R^2$  representa adecuadamente 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-4-ilo.

- 15 En una realización adicional,  $R^2$  representa arilo opcionalmente sustituido especialmente fenilo opcionalmente sustituido. En compuestos adecuados de este tipo,  $R^2$  representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. En general, cuando  $R^2$  es fenilo opcionalmente sustituido, este no está sustituido o tiene uno, dos o tres sustituyentes, que pueden ser iguales o distintos y elegirse de halo, OH, alquilo  $C_{1-3}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-3}$ , haloalcoxi  $C_{1-3}$ . Ejemplos específicos de estos sustituyentes incluyen F, Cl, Br, OH, metilo, trifluorometilo, etilo, n-propilo, metoxi, etoxi y n-propoxi.

Un grupo  $R^2$  particularmente adecuado es fenilo sustituido con n-propiloxi, en particular 4-n-propoxifenilo.

- 20 Cuando  $R^2$  y  $R^3$  están unidos formando un anillo carbociclilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo  $C_{1-2}$ , ejemplos incluyen cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo) y cicloalqueno (por ejemplo, ciclohexenilo).

Cuando  $R^2$  y  $R^3$  están unidos formando un anillo carbociclilo que está condensado con fenilo; ejemplos incluyen indanilo (por ejemplo, indan-2-ilo) y tetralinilo.

- 25 De forma adecuada  $R^3$  representa H o  $R^2$  y  $R^3$  están unidos formando un anillo carbociclilo que está condensado con fenilo. De la forma más adecuada  $R^3$  representa H.

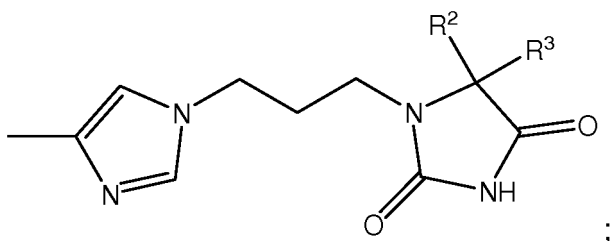
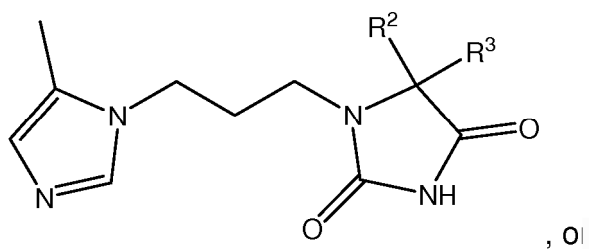
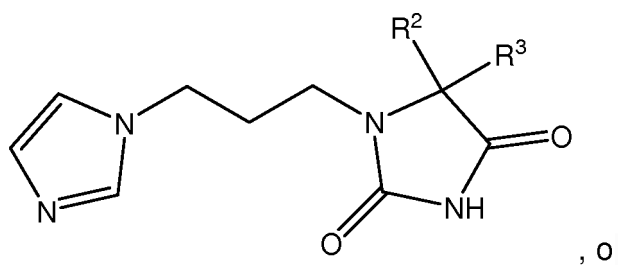
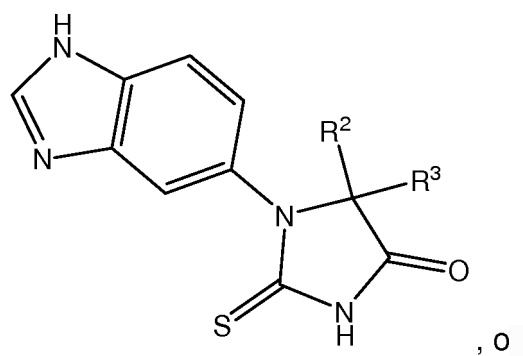
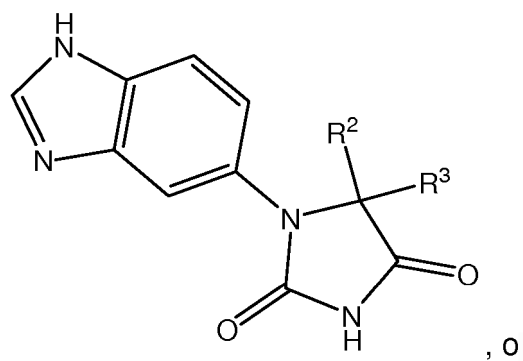
De la forma más adecuada  $R^4$  representa H.

En una realización X representa O. En una realización alternativa X representa S.

En una realización Y representa O. En una realización alternativa Y representa S.

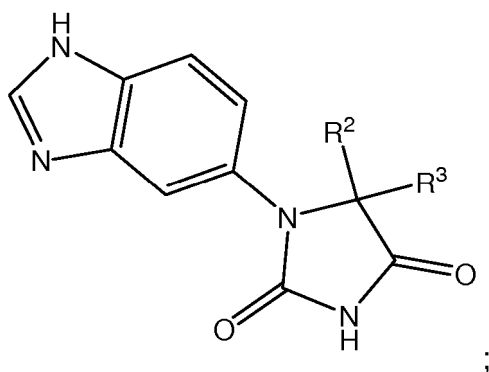
- 30 En una realización X representa O e Y representa S. En una realización alternativa X representa S e Y representa O. De forma adecuada X e Y representan ambos O.

De la forma más particular, el compuesto de fórmula (I) está representado por



en la que  $R^2$  y  $R^3$  son como se han definido antes.

Más adecuadamente, el compuesto de fórmula (I) está representado por



en la que  $R^2$  y  $R^3$  son como se han definido antes.

Los compuestos de la presente invención tienen varias ventajas, que los hacen especialmente útiles para el tratamiento de enfermedades relacionadas con QC en el SNC, es decir, los compuestos de la presente invención son potentes inhibidores de QC y tienen un logBB favorable, así como alcanzan una alta concentración en el cerebro.

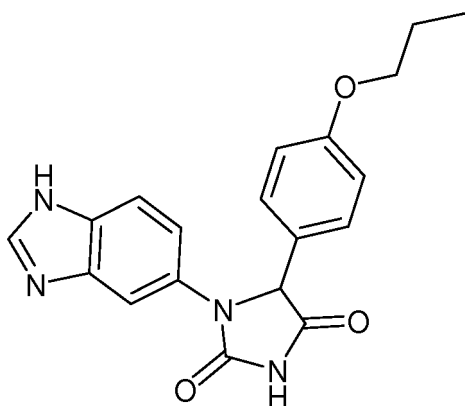
Compuestos particularmente adecuados de fórmula general (I) están seleccionados de:

1. 5-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-6-il)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)imidazolidin-2,4-diona
2. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-fenilimidazolidin-2,4-diona
- 10 3. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2-hidroxi-5-metilfenil)imidazolidin-2,4-diona
4. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2-fluoro-5-trifluorometil)fenil)imidazolidin-2,4-diona
5. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2-bromo-5-fluorofenil)imidazolidin-2,4-diona
6. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-propoxifenil)imidazolidin-2,4-diona
7. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-cloro-3-trifluorometil)fenil)imidazolidin-2,4-diona
- 15 8. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-fluoro-4(trifluorometil)fenil)imidazolidin-2,4-diona
9. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-hidroxi-4-metoxifenil)imidazolidin-2,4-diona
10. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2-hidroxi-3-metoxifenil)imidazolidin-2,4-diona
11. 1-(1H-benzimidazol-5-il)-5-(1,1'-bifenil-4-il)imidazolidin-2,4-diona
12. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-clorofenil)imidazolidin-2,4-diona
- 20 13. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-clorofenil)imidazolidin-2,4-diona
14. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2-clorofenil)imidazolidin-2,4-diona
15. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-fluorofenil)imidazolidin-2,4-diona
16. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-7-il)imidazolidin-2,4-diona
17. 1-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-5-fenilimidazolidin-2,4-diona
- 25 18. 1-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-5-(2-bromo-4-fluorofenil)imidazolidin-2,4-diona
19. 1-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-5-(4-propoxifenil)imidazolidin-2,4-diona
- 20.1 1-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-5-(3-fluoro-4(trifluorometil)fenil)imidazolidin-2,4-diona
21. 1-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-5-(4-bifenil)imidazolidin-2,4-diona
22. 1-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-5-(3-clorofenil)imidazolidin-2,4-diona
- 30 23. 1-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-5-(2-clorofenil)imidazolidin-2,4-diona
24. 1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-5-fenilimidazolidin-2,4-diona

25. 5-(2-bromo-5-fluorofenil)-1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)imidazolidin-2,4-diona
26. 1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-5-(4-propoxifenil)imidazolidin-2,4-diona
27. 1-[3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-5-(4-fenilfenil)imidazolidin-2,4-diona
28. 5-(3-clorofenil)-1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)imidazolidin-2,4-diona
- 5 29. 1-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-5-fenilimidazolidin-2,4-diona
30. 1-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-5-(4-bifenil)imidazolidin-2,4-diona
31. 5-(3-clorofenil)-1-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)imidazolidin-2,4-diona
32. 3-(1H-benzimidazol-5-il)-1',3'-dihidro-2H,5H-spiro[imidazolidin-4,2'-indene]-2,5-diona
33. 5-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-6-il)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2-tioxoimidazolidin-4-ona
- 10 34. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-fenil-2-tioxoimidazolidin-4-ona
35. 1-(1H-benzimidazol-5-il)-5-(1,1'-bifenil-4-il)-2-tioxoimidazolidin-4-ona
36. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-tioxoimidazolidin-4-ona
37. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-fenil-4-tioxoimidazolidin-2-ona
38. 1-(1H-benzimidazol-5-il)-5-(1,1'-bifenil-4-il)-4-tioxoimidazolidin-2-ona
- 15 39. 3-(1 H-benzimidazol-5-il)-5-tioxo-1',3'-dihidro-2H-spiro[imidazolidin-4,2'-inden]-2-ona
40. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-clorofenil)-4-tioxoimidazolidin-2-ona
41. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2,3,4-trifluorofenil)-4-tioxoimidazolidin-2-ona
42. 1-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-tioxoimidazolidin-2-ona
43. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-4-tioxoimidazolidin-2-ona
- 20 44. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-cloro-3-metilfenil)-4-tioxoimidazolidin-2-ona
45. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-metil-5-fenilimidazolidin-2,4-diona

o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluyendo todos los tautómeros y estereoisómeros de los mismos.

25 Un compuesto particularmente adecuado de fórmula (I) en este sentido es el compuesto del Ejemplo 6, 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-propoxifenil)imidazolidin-2,4-diona, que tiene la estructura:

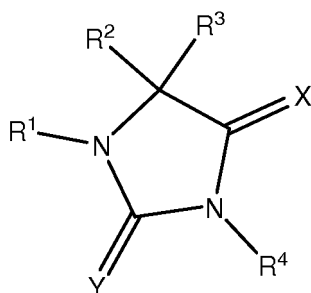


30 Los compuestos de fórmula (I) tienen un centro quiral en el átomo de carbono a que están unidos  $R^2$  y  $R^3$  y los autores de la invención han tenido éxito en el aislamiento de cada uno de los enantiómeros en compuestos de fórmula (I). Por ejemplo, en el caso del compuesto del Ejemplo 6, los autores de la invención han aislado tanto (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-propoxifenil)imidazolidin-2,4-diona como (S)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-propoxifenil)imidazolidin-2,4-diona.



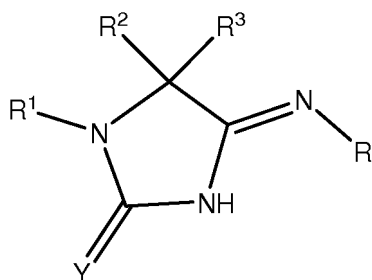
**Procesos**

Un compuesto de fórmula (I)



(I)

- 5 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X e Y son como se han definido antes y R<sup>4</sup> representa H puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (II)



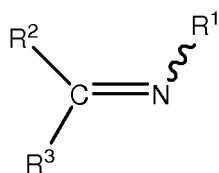
(II)

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e Y son como se definen para la fórmula (I) y R representa alquilo (por ejemplo, butilo).

Cuando X representa O, la conversión de (II) a (I) comprende la conversión de la imina a un carbonilo bajo condiciones acuosas (por ejemplo, ácido trifluoroacético acuoso).

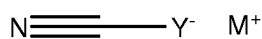
- 10 Cuando X representa S, la conversión comprende la reacción de (II) con una fuente de iones sulfuro, por ejemplo, sulfuro de sodio. La reacción se lleva a cabo adecuadamente a temperatura elevada, adecuadamente bajo condiciones de microondas. La reacción se lleva a cabo típicamente en un disolvente prótico polar (por ejemplo, metanol), en presencia de un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico).

Un compuesto de fórmula (II) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (III)



(III)

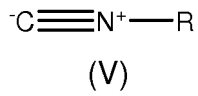
- 15 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido antes para la fórmula (I); por reacción con un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

en la que Y es como se define antes para la fórmula (I) y M<sup>+</sup> representa un contraión (por ejemplo, K<sup>+</sup>) y un

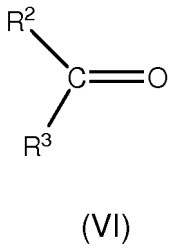
compuesto de fórmula (V)



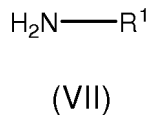
en la que R es como se define antes para la fórmula (II).

5 La reacción se lleva a cabo adecuadamente en presencia de un catalizador ácido (por ejemplo, clorhidrato de piridinio). La reacción se lleva a cabo típicamente en un disolvente prótico polar (por ejemplo, etanol absoluto).

Un compuesto de fórmula (III) puede prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (VI)



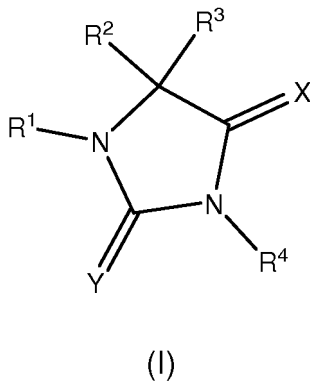
en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido antes para la fórmula (I); con un compuesto de fórmula (VII)



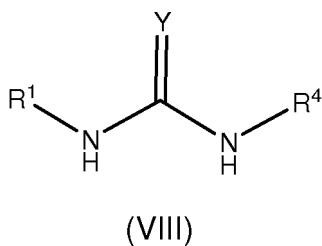
10 en la que R<sup>1</sup> es como se define antes para la fórmula (I).

La reacción puede llevarse a cabo bajo condiciones convencionales para la formación de iminas conocidas por los expertos en la técnica.

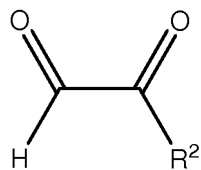
Un compuesto de fórmula (I)



15 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e Y son como se han definido antes, R<sup>3</sup> representa H, R<sup>4</sup> representa H, y X representa O también puede prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (VIII)



en la que  $R^1$  y  $R^4$  son como se han definido antes para la fórmula general (I); con un compuesto de fórmula (IX):

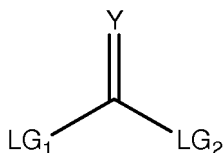


(IX)

en la que  $R^2$  es como se define para la fórmula (I)

La reacción se lleva a cabo típicamente en una mezcla de HCl/AcOH (1/40 v/v).

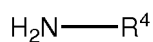
- 5 Un compuesto de fórmula (VIII) puede prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (VII) como se define antes con un compuesto de fórmula (X)



(X)

en la que  $LG_1$  y  $LG_2$  representan independientemente grupos salientes (por ejemplo,  $LG_1$  y  $LG_2$  representan ambos imidazol-1-ilo);

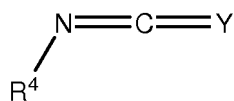
- 10 y un compuesto de fórmula (XI)



(XI)

en la que  $R^4$  es como se define en la fórmula (I). La reacción se lleva a cabo típicamente en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, diclorometano).

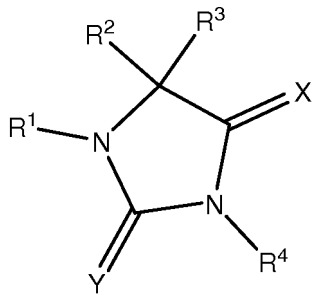
- 15 De forma alternativa, un compuesto de fórmula (VIII) puede prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (VII) como se define antes con un compuesto de fórmula (XII)



(XII)

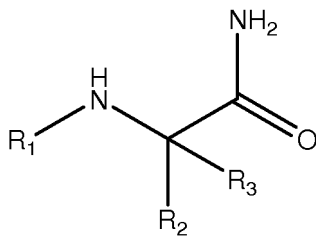
en la que  $R^4$  es como se define en la fórmula (I). La reacción se lleva a cabo típicamente en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, tetrahidrofurano).

Un compuesto de fórmula (I)



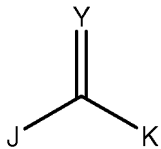
(I)

en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  e Y son como se han definido antes y X representa O, también puede prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (XIII)



(XIII)

5 en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen para la fórmula (I); con un compuesto de fórmula (XIV)



(XIV)

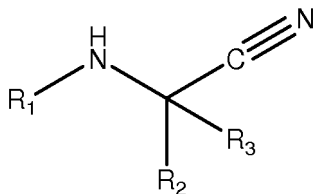
en la que bien J y K representan ambos H o J y K representan ambos grupos salientes (por ejemplo, J y K representan ambos imidazolilo o J representa alcoxi (tal como etoxi) y K representa halógeno (por ejemplo, cloro)).

Cuando J y K representan ambos H, la reacción se lleva a cabo típicamente a temperatura elevada.

10 Cuando J y K representan ambos grupos salientes, la reacción se lleva a cabo típicamente a temperatura elevada en presencia de una base (por ejemplo, trietil amina).

Un compuesto de fórmula (XIII)

puede prepararse por hidrólisis de un compuesto de fórmula (XV)



(XV)

15 en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen para la fórmula (I).

Un compuesto de fórmula (XV)

puede prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VII)

y una fuente de cianuro (por ejemplo, trimetilsililcianuro).

5 Compuestos de fórmula (IV), (V), (VI), (VII), (IX), (X), (XI), (XII) y (XIV) son conocidos y están disponibles fácilmente o pueden prepararse por procedimientos convencionales conocidos *per se*.

#### **Usos terapéuticos**

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

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

<b>Péptido</b>	<b>Secuencia de aminoácidos</b>	<b>Función</b>
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

<b>Péptido</b>	<b>Secuencia de aminoácidos</b>	<b>Función</b>
ABri	EASNCFA IRHFENKFAV ETLIC SRTVKKNIIEEN	La forma piroglutamada desempeña una función en demencia familiar británica
ADan	EASNCFA IRHFENKFAV ETLIC FNLFLNSQEKHY	La forma piroglutamada desempeña una función en demencia familiar danesa
Gastrina 17 Swiss-Prot: P01350	QGPWL EEEEEAYGWM DF (amida)	La gastrina estimula la mucosa del estómago para producir y secretar ácido clorhídrico y el páncreas para secretar sus enzimas digestivas. También estimulan la contracción de músculo liso y aumenta la circulación sanguínea y la secreción de agua en el estómago e intestino.
Neurotensina Swiss-Prot: P30990	QLYENKPRRP YIL	La neurotensina desempeña una función endocrina o paracrina en la regulación del metabolismo de las grasas. Produce contracción de músculo liso.
FPP	<b>QEP amida</b>	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 regular la fertilidad del esperma.
TRH Swiss-Prot: P20396	<b>QHP amida</b>	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	<b>QHWSYGL RP (G) amida</b>	Estimula la secreción de gonadotropinas; estimula la secreción tanto de hormonas luteinizantes como estimulantes del folículo.

<b>Péptido</b>	<b>Secuencia de aminoácidos</b>	<b>Función</b>
CCL16 (citocina inducible pequeña A16) Swiss-Prot: O15467	QPKVPEW VNTPTCCLK YYEKVLPRL VGYRKALNC 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 RKIPiQRLES YTRITNIQCP KEAVIFKTKR GKEVCADPKE RWVRDSMKHL DQIFQNLKP	Factor quimiotáctico que atrae monocitos, linfocitos, basófilos y eosinófilos. Puede desempeñar una función en neoplasia y respuestas inflamatorias del huésped. Esta proteína puede unirse a heparina.
CCL2 (MCP-1, citocina inducible pequeña A2) Swiss-Prot: P13500	QPDAINA PVTCCYNFTN RKISVQRLAS YRRITSSKCP KEAVIFKTIV AKEICADPKQ KVVQDSMDHL DKQTQTPKT	Factor quimiotáctico que atrae monocitos y basófilos, pero no neutrófilos o eosinófilos. Aumenta la actividad antitumoral de monocitos. Participa en la patogénesis de enfermedades caracterizadas por infiltrados monocíticos, como psoriasis, artritis reumatoide o aterosclerosis. Puede participar en el reclutamiento de monocitos en la pared arterial durante el proceso de enfermedad de aterosclerosis. Se une a CCR2 y CCR4.
CCL18 (citocina inducible pequeña A18) Swiss-Prot: P55774	QVGTKELC CLVYTSWQIP QKFIVDYSET SPQCPKPGVI LLTKRGRQIC ADPNKKWVQK YISDLKLNA	Factor quimiotáctico que atrae linfocitos, pero no monocitos o granulocitos. Puede participar en la migración de linfocitos B a folículos de linfocitos B en ganglios linfáticos. Atrae linfocitos T sin tratamiento previo hacia células dendríticas y macrófagos activados en ganglios linfáticos, tiene actividad quimiotáctica para linfocitos T sin tratamiento previo, linfocitos T CD4+ y CD8+ y así puede desempeñar una función tanto en respuestas humorales como de inmunidad mediada por células.



Péptido	Secuencia de aminoácidos	Función
<p>Fractalcina (neurotactina)</p> <p>Swiss-Prot: P78423</p>	<p>QHHGVT KCNITCSKMT                      SKIPVALLIH YQQNQASCGK                      RAIILETRQH RLFCADPKEQ                      WVKDAMQHLD RQAAALTRNG                      GTFEKQIGEV KPRTTAAGG                      MDESVVLEPE ATGESSSLEP                      TPSSQEAQRA LGTSPELPTG                      VTGSSGTRLP PTPKAQDGGP                      VGTELFVRVPP VSTAATWQSS                      APHQGPSLW AEAKTSEAPS                      TQDPSTQAST ASSPAPEENA                      PSEGQRVWGQ GQSPRPENSL                      EREEMGPVPA HTDAFQDWGP                      GSMAHVSVVP VSSEGTPSRE                      PVASGSWTPK AEEPIHATMD                      PQRLGVLITP VPDAQAATTR                      QAVGLLAFLG LLFCLGVAMF                      TYQSLQGCPK KMAGEMA EGL                      RYIPRSCGSN SYVLVPV</p>	<p>La forma soluble es quimiotáctica para linfocitos T y monocitos, pero no para neutrófilos. La forma unida a la membrana promueve la adhesión de aquellos leucocitos a células endoteliales. Puede desempeñar una función en regular los procesos de adhesión y migración de leucocitos en el endotelio y se une a CX3CR1.</p>
<p>CCL7 (citocina inducible pequeña A7)</p> <p>Swiss-Prot: P80098</p>	<p>QPVGIN TSTCCYRFIN                      KKIPKQRLES YRRTTSSHCP                      REAVIFKTKL DKEICADPTQ                      KWVQDFMKHL DKKTQTPKL</p>	<p>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.</p>
<p>Orexina A (hipocretina-1)</p> <p>Swiss-Prot O43612</p>	<p>QPLPDCCRQK TCSCRLYELL                      HGAGNHAAGI LTL</p>	<p>Neuropéptido que desempeña una función significativa en la regulación del consumo de alimentos y sueño-vigilia, posiblemente coordinando las complejas respuestas conductuales y fisiológicas de estas funciones homeostáticas complementarias. También desempeña una función más amplia en la regulación homeostática del metabolismo de la energía, función autónoma, equilibrio hormonal y la regulación de líquidos corporales. La orexina A se une a tanto OX1R como OX2R con una alta afinidad.</p>

Péptido	Secuencia de aminoácidos	Función
Sustancia P	RPK PQQFFGLM	Pertenece a las taquicininas. Las taquicininas son péptidos activos que excitan neuronas, provocan respuestas conductuales, son potentes vasodilatadores y secretagogos, y contraen (directamente o indirectamente) muchos músculos lisos.
QYNAD	Gln-Tyr-Asn-Ala-Asp	Actúa sobre los canales de sodio dependientes de voltaje.

5 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 llamada mutación de amiloidosis cerebroarterial tipo holandesa.

Se ha descrito que los péptidos  $\beta$ -amiloideos con un residuo de ácido piroglutámico en la posición 3, 11 y/o 22 son más citotóxicos e hidrófobos que los péptidos  $\beta$ -amiloideos 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. y col. 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 supuestos factores de crecimiento; sus productos, las gastrinas amidadas, regulan la proliferación de células epiteliales, la diferenciación de células parietales productoras de ácido y células del tipo enterocromafines que secretan histamina (ECL), y la expresión de genes asociados a la síntesis de histaminas y almacenamiento en células ECL, así como 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).

25 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).

35 La neurotensina (NT) es un neuropéptido que participa en la patofisiología de la esquizofrenia que modula específicamente los sistemas neurotransmisores que previamente han demostrado estar 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 los 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. y col. 2001 Biol Psychiatry 50 856-872).

45 El péptido promotor de la fertilización (FPP), un tripéptido relacionado con la hormona liberadora de tirotrófina (TRH), se encuentra en plasma seminal. Pruebas evidentes obtenidas *in vitro* e *in vivo* mostraron que FPP desempeña una función importante en la regulación de la fertilidad del esperma. De forma específica, 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 la adenosina estimulan la producción de AMPc en células incapacitadas, pero la inhiben en células capacitadas, con receptores de FPP que interaccionan de alguna manera con receptores de adenosina y proteínas G para lograr la regulación de AC. Estos acontecimientos afectan el estado de fosforilación de tirosina de diversas proteínas, siendo algunas importantes en el “encendido” inicial, participando otros posiblemente en la propia reacción de acrosomas. La calcitonina y la angiotensina II, también encontradas en plasma seminal, tienen efectos similares *in vitro* sobre espermatozoides incapacitados y pueden aumentar respuestas a FPP. Estas moléculas tienen efectos similares *in vivo*, afectando la fertilidad estimulando y luego manteniendo el potencial fecundativo. Tanto las reducciones en la 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, CCL7, CCL8, CCL16, CCL18 y fractalina 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 venosos.

Una serie de estudios han subrayado, en particular, la función crucial de MCP-1 para el desarrollo de aterosclerosis (Gu, L. y col., (1998) *Mol.Cell* 2, 275-281; Gosling, J., y col., (1999) *J Clin. Invest* 103, 773-778); artritis reumatoide (Gong, J. H. y col., (1997) *J Exp.Med* 186, 131- 137; Ogata, H. y col., (1997) *J Pathol.* 182, 106-1 14); pancreatitis (Bhatia, M. y col., (2005) *Am. J Physiol Gastrointest. Liver Physiol* 288, G1259-G1265); enfermedad de Alzheimer (Yamamoto, M. y col., (2005) *Am. J Pathol.* 166, 1475-1485); fibrosis pulmonar (Inoshima, I. y col., (2004) *Am. J Physiol Lung Cell Mol.Physiol* 286, L1038-L1044); fibrosis renal (Wada, T. y col., (2004) *J Am.Soc.Nephrol.* 15, 940-948) y rechazo de trasplante (Saiura, A. y col., (2004) *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 24, 1886-1890). Además, la MCP-1 también puede desempeñar una función en gestosis (Katabuchi, H. y col., (2003) *Med Electron Microsc.* 36, 253-262), como un factor paracrino en el desarrollo tumoral (Ohta, M. y col., (2003) *Int. J Oncol.* 22, 773-778; Li, S. y col., (2005) *J Exp. Med* 202, 617-624), dolor neuropático (White, F. A. y col., (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*) y SIDA (Park, I. W., Wang, J. F. y Groopman, J. E. (2001) *Blood* 97, 352-358; Coll, B. y col., (2006) *Cytokine* 34, 51-55).

Los niveles de MCP-1 están aumentados en LCR de pacientes con AD (enfermedad de Alzheimer) y pacientes que muestran deterioro cognitivo leve (MCI) (Galimberti, D. y col., (2006) *Arch. Neurol.* 63, 538-543). Además, el MCP-1 muestra un nivel aumentado en el suero de pacientes con DCL y AD temprana (Clerici, F. y col., (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 interesante a vacuna para el melanoma 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, además del grupo amino y el grupo gamma-carboxamida de glutaminas, se condensan fácilmente para formar derivados piroglutámicos. Para vencer este problema de estabilidad se han desarrollado varios péptidos de interés farmacéutico con un ácido piroglutámico en lugar de glutamina o ácido glutámico del extremo N, sin pérdida de propiedades farmacológicas. Desafortunadamente, en comparación con ELA, el derivado de ácido piroglutámico (PirELA) y también el derivado rematado 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, debe evitarse la formación de PirELA (Beck A. y col. 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 líquidos 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. y col. 2000, *Nature Medicine* 6, 808-811). Hay una gran controversia en la bibliografía sobre el mecanismo de acción del pentapéptido Gln-Tyr-Asn-Ala-Asp (QYNAD), especialmente su eficacia para interaccionar con, y bloquear canales de sodio produciendo la promoción de disfunción axónica, que participa en enfermedades autoinmunitarias inflamatorias del sistema nervioso central. Pero recientemente podría demostrarse no que QYNAD, sino su forma piroglutamada ciclada, pEYNAD, es la forma activa, que bloquea los canales de sodio produciendo la promoción de disfunción axónica. Los canales de sodio se expresan a alta densidad en axones mielinados y desempeñan una función obligatoria en realizar potenciales de acción a lo largo de axones dentro del cerebro y la médula espinal de mamífero. Por

tanto, se especula que participan en varios aspectos de la patofisiología de enfermedades autoinmunitarias inflamatorias, especialmente esclerosis múltiple, el síndrome de Guillain-Barré y polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.

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 divulgación 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, síndrome de Down, enfermedad de Huntington, enfermedad de Kennedy, enfermedad ulcerosa, cáncer duodenal con o sin infecciones por *Helicobacter pylori*, cáncer colorrectal, síndrome de Zollinger-Ellison, cáncer gástrico con o sin infecciones por *Helicobacter pylori*, afecciones psicóticas patógenas, esquizofrenia, infertilidad, neoplasia, respuestas inflamatorias del huésped, cáncer, metástasis malignas, melanoma, psoriasis, artritis reumatoide, aterosclerosis, 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 líquidos corporales, esclerosis múltiple, el síndrome de Guillain-Barre y polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.

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

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

En una realización adecuada, los presentes inhibidores de actividad de QC (EC) se usan en combinación con otros agentes, especialmente para el tratamiento de enfermedades neuronales, aterosclerosis y esclerosis múltiple.

25 La presente divulgación también proporciona un procedimiento de tratamiento de las enfermedades antes citadas que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente activa de al menos un compuesto de fórmula (I) a un mamífero, adecuadamente un ser humano.

30 Más adecuadamente, dicho procedimiento y los 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, adecuadamente un ser humano.

Incluso más adecuadamente, la presente divulgación proporciona un procedimiento de tratamiento y los usos correspondientes para el tratamiento de artritis reumatoide, aterosclerosis, pancreatitis y reestenosis.

### 35 **Combinaciones farmacéuticas**

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

Más adecuadamente, dicho inhibidor de QC es un compuesto de fórmula (I) de la presente invención.

45 Más específicamente, el agente mencionado anteriormente se selecciona del grupo que consiste en anticuerpos beta-amiloides, inhibidores de cisteína proteasa, inhibidores de PEP, LiCl, inhibidores de acetilcolinesterasa (AChE), potenciadores de PIMT, inhibidores de beta-secretasas, inhibidores de gamma-secretasas, inhibidores de aminopeptidasas, especialmente inhibidores de dipeptidil peptidasas, del modo más adecuado inhibidores de DP IV; inhibidores de endopeptidasa neutra, inhibidores de fosfodiesterasa-4 (PDE-4), inhibidores de TNF-alfa, antagonistas del receptor muscarínico M1, antagonistas del receptor de NMDA, inhibidores del receptor sigma 1, antagonistas de histamina H3, inmunomoduladores, inmunodepresores, 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 (tiplimotida), paclitaxel, Anergix.MS (AG284), SH636, Differin (CD 271, adapaleno), BAY 361677 (interleucina-4), inhibidores de metaloproteinasas de matriz (por ejemplo BB 76163), interferón-tau (trofoblastina) y SAIK-MS.

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

- (a) benzodiazepinas, por ejemplo, alprazolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepato, diazepam, fludiazepam, loflazepato, lorazepam, metaqualona, oxazepam, prazepam, tranxeno,
- (b) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), por ejemplo, citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, escitalopram, sertralina, paroxetina,
- 5 (c) antidepresivos tricíclicos, por ejemplo, amitriptilina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina
- (d) inhibidores de monoamina oxidasa (MAO),
- (e) azapironas, por ejemplo, buspirona, tandopirona,
- (f) inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI), por ejemplo, venlafaxina, duloxetina,
- (g) mirtazapina,
- 10 (h) inhibidores de la recaptación de norepinefrina (NRI), por ejemplo, reboxetina,
- (i) bupropiona,
- (j) nefazodona,
- (k) beta-bloqueantes,
- (l) ligandos de NPY-receptor: agonistas o antagonistas de NPY.
- 15 En otra realización, el otro agente puede ser, por ejemplo, un fármaco contra la esclerosis múltiple seleccionado del grupo que consiste en
  - a) inhibidores de dihidroorotato deshidrogenasa, por ejemplo, SC-12267, teriflunomida, MNA-715, HMR-1279 (sin. de HMR-1715, MNA-279),
  - b) supresor autoinmunitario, por ejemplo, laquinimod,
  - 20 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,
  - 25 e) preparaciones de ácido nucleico peptídico (PNA), por ejemplo, reticulosa,
  - 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,
  - 30 h) interferón tau,
  - i) péptidos, por ejemplo, AT-008, Anergix.MS, inmunocina (alfa-inmunocina-NNSO3), péptidos cíclicos como ZD-7349,
  - j) enzimas terapéuticas, por ejemplo, CD8 soluble (CD8s),
  - k) plásmido que codifica autoantígeno específico para esclerosis múltiple y plásmido que codifica citocina, por ejemplo, BHT-3009,
  - 35 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,
  - n) TNF alfa, por ejemplo, etanercept (sin. de Enbrel, TNR-001)
  - 40 o) antagonistas de CD28, por ejemplo, abatacept,
  - p) inhibidores de tirosina cinasas Lck,
  - q) inhibidores de catepsina K,

- r) análogos de la proteína transportadora de la membrana dirigida a neuronas taurina y el inhibidor de calpaína derivado de plantas leupeptina, por ejemplo, Neurodur,
- s) antagonista del receptor-1 de quimiocinas (CCR1), por ejemplo, BX-471,
- t) antagonistas de CCR2,
- 5 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,
- x) inhibidores de molécula de adhesión celular, por ejemplo, TBC-772,
- 10 y) oligonucleótidos antisentido, por ejemplo, EN-101,
- 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 MS,
- bb) agonista de receptores adrenérgicos alfa-2, por ejemplo, tizanidina (sin. de Zanaflex, Ternelin, Sirdalvo, Sirdalud, Mionidine),
- 15 cc) copolímero de L-tirosina, L-lisina, ácido L-glutámico y L-alanina, por ejemplo, acetato de glatiramer (sin. de Copaxone, COP-1, copolímero-1),
- dd) moduladores de la topoisomerasa II, por ejemplo, clorhidrato de mitoxantrona,
- ee) inhibidor de adenosina desaminasa, por ejemplo, cladribina (sin. de Leustatin, Milinax, RWJ-26251),
- 20 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),
- hh) etanaminio, 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),
- 25 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,
- nn) inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), por ejemplo, RPR-122818,
- 30 oo) inhibidores de purina nucleósido fosforilasa, por ejemplo, 9-(3-piridilmetil)-9-desazaguanina, peldesina (sin. de BCX-34, TO-200),
- pp) antagonistas de integrina alfa-4/beta-1, por ejemplo, ISIS-104278,
- qq) integrina alfa-4 antisentido (CD49d), por ejemplo, ISIS-17044, ISIS-27104,
- rr) agentes inductores de citocinas, por ejemplo, nucleósidos, ICN-17261,
- ss) inhibidores de citocinas,
- 35 tt) vacunas de proteínas de choque térmico, por ejemplo, HSPPC-96,
- uu) factores de crecimiento de neuregulina, por ejemplo, GGF-2 (sin. de neuregulina, factor de crecimiento de la glía 2),
- vv) inhibidores de catepsina S,
- ww) análogos de bropirimina, por ejemplo, PNU-56169, PNU-63693,

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

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

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

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

La administración 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.

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

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

Son especialmente adecuados anticuerpos que reconocen el extremo N del péptido Aβ. Un anticuerpo adecuado que reconoce el extremo N de Aβ es, por ejemplo, Acl-24 (AC Immune SA).

Un anticuerpo monoclonal contra péptido beta-amiloide se divulga en el documento WO 2007/068412. Anticuerpos quiméricos y humanizados respectivos se divulgan en el documento WO 2008/011348. Un procedimiento para la producción de una composición de vacuna para el tratamiento de una enfermedad asociada a amiloides se divulga en el documento WO 2007/068411.

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

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

Inhibidores de beta-secretasa y composiciones que contienen dichos inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO 03/059346, WO 2006/099352, WO 2006/078576, WO 2006/060109, WO 2006/057983, WO 2006/057945, WO 2006/055434, WO 2006/044497, WO 2006/034296, WO 2006/034277, WO 2006/029850, WO 2006/026204, WO 2006/014944, WO 2006/014762, WO 2006/002004, US 7.109.217, WO 2005/113484, WO 2005/103043, WO 2005/103020, WO2005/065195, WO 2005/051914, WO 2005/044830, WO 2005/032471, WO

2005/018545, WO 2005/004803, WO 2005/004802, WO 2004/062625, WO 2004/043916, WO 2004/013098, WO 03/099202, WO 03/043987, WO 03/039454, US 6,562,783, WO 02/098849 y WO 02/096897.

5 Ejemplos adecuados de inhibidores de beta-secretasa para los fines 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 (Eli Lilly / Pfizer); KMI-370, KMI-358, kmi-008 (Kyoto University); OM-99-2, OM-003 (Athenagen Inc.); AZ-12304146 (AstraZeneca / Astex); GW-840736X (GlaxoSmithKline pic), DNP-004089 (De Novo Pharmaceuticals Ltd.) y CT-21166 (CoMentis Inc.).

10 Inhibidores de gamma-secretasa y composiciones que contienen dichos inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2005/008250, WO 2006/004880, US 7.122.675, US 7,030,239, US 6.992.081, US 6.982.264, WO 2005/097768, WO 2005/028440, WO 2004/101562, US 6.756.511, US 6.683.091, WO 03/066592, WO 03/014075, WO 03/013527, WO 02/36555, WO 01/53255, US 7.109.217, US 7.101.895, US 7.049.296, US 7.034.182, US 6.984.626, WO 2005/040126, WO 2005/030731, WO 2005/014553, US 6.890.956, EP 1334085, EP 1263774, WO 2004/101538, WO 2004/00958, WO 2004/089911, WO 2004/073630, WO 2004/069826, WO 2004/039370, WO 2004/031139, WO 2004/031137, US 6.713.276, US 6.686.449, WO 03/091278, 15 US 6.649.196, US 6.448.229, WO 01/77144 y WO 01/66564.

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

20 Inhibidores de DP IV y composiciones que contienen dichos inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos US 6.011.155; US 6.107.317; US 6.110.949; US 6.124.305; US 6.172.081; WO 99/61431, WO 99/67278, WO 99/67279, DE19834591, WO 97/40832 WO 95/15309, WO 98/19998, WO 00/07617, WO 99/38501, WO 99/46272 WO 99/38501, WO 01/68603, WO 01/40180 WO 01/81337, WO 01/81304, WO 01/55105, WO 02/02560, WO 01/34594, WO 02/38541, WO 02/083128, WO 03/072556, WO 03/002593, 25 WO 03/000250, WO 03/000180, WO 03/000181, EP1258476, WO 03/002553, WO 03/002531, WO 03/002530, WO 03/004496, WO 03/004498, WO 03/024942, WO 03/024965, WO 03/033524, WO 03/035057, WO 03/035067, WO 03/037327, WO 03/040174, WO 03/045977, WO 03/055881, WO 03/057144, WO 03/057666, WO 03/068748, WO 03/068757, WO 03/082817, WO 03/101449, WO 03/101958, WO 03/104229, WO 03/74500, WO 2004/007446, WO 2004/007468, WO 2004/018467, WO 2004/018468, WO 2004/018469, WO 2004/026822, WO 2004/032836, 30 WO 2004/033455, WO 2004/037169, WO 2004/041795, WO 2004/043940, WO 2004/048352, WO 2004/050022, WO 2004/052850, WO 2004/058266, WO 2004/064778, WO 2004/069162, WO 2004/071454, WO 2004/076433, WO 2004/076434, WO 2004/087053, WO 2004/089362, WO 2004/099185, WO 2004/103276, WO 2004/103993, WO 2004/108730, WO 2004/110436, WO 2004/111041, WO 2004/112701, WO 2005/000846, WO 2005/000848, WO 2005/011581, WO 2005/016911, WO 2005/023762, WO 2005/025554, WO 2005/026148, WO 2005/030751, 35 WO 2005/033106, WO 2005/037828, WO 2005/040095, WO 2005/044195, WO 2005/047297, WO 2005/051950, WO 2005/056003, WO 2005/056013, WO 2005/058849, WO 2005/075426, WO 2005/082348, WO 2005/085246, WO 2005/087235, WO 2005/095339, WO 2005/095343, WO 2005/095381, WO 2005/108382, WO 2005/113510, WO 2005/116014, WO 2005/116029, WO 2005/118555, WO 2005/120494, WO 2005/121089, WO 2005/121131, WO 2005/123685, WO 2006/995613; WO 2006/009886; WO 2006/013104; WO 2006/017292; WO 2006/019965; 40 WO 2006/020017; WO 2006/023750; WO 2006/039325; WO 2006/041976; WO 2006/047248; WO 2006/058064; WO 2006/058628; WO 2006/066747; WO 2006/066770 y WO 2006/068978.

Inhibidores de DP IV adecuados para los fines de la presente invención son, por ejemplo, sitagliptina, des-fluoro-sitagliptina (Merck & Co. Inc.); vildagliptina, DPP-728, SDZ-272-070 (Novartis); ABT-279, ABT-341 (Abbott Laboratories); denagliptina, TA-6666 (GlaxoSmithKline pic); SYR-322 (Takeda San Diego Inc.); talabostato (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 (Alantol 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); 50 KRP-104 (ActivX Biosciences Inc.); sulfostina (Zaidan Hojin); KR-62436 (Korea Research Institute of Chemical Technology (Instituto de investigación coreano de tecnología química)); P32/98 (Probiobdrug AG); BI-A, BI-B (Boehringer Ingelheim Corp.); SK-0403 (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co. Ltd.) y NNC-72-2138 (Novo Nordisk A/S).

Otros inhibidores de DP IV adecuados son

55 (i) compuestos similares a dipéptidos, divulgados en el documento WO 99/61431, por ejemplo N-valil prolilo, O-benzoil hidroxilamina, alanil pirrolidina, isoleucil tiazolidina como L-alo-isoleucil tiazolidina, L-treoisoleucil pirrolidina y sales de la misma, especialmente las sales fumáricas y L-alo-isoleucil pirrolidina y sales de la misma;

(ii) estructuras peptídicas, divulgadas en el documento WO 03/002593, por ejemplo tripéptidos;

(iii) peptidilcetonas, divulgadas en el documento WO 03/033524;



(vi) aminocetonas sustituidas, divulgadas en el documento WO 03/040174;

(v) inhibidores de DP IV tópicamente activos divulgados en el documento WO 01/14318;

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

(vii) inhibidores de DP IV basados en glutamilo, divulgados en los documentos WO 03/072556 y WO 2004/099134.

- 5 Inhibidores de la síntesis de beta amiloides adecuados para los fines 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 pic).

Inhibidores del depósito de proteínas amiloides adecuados para los fines 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-(beta-amiloide1-6)11 (Vaxin Inc.); MPI-127585, MPI-423948 (Mayo Foundation); SP-08 (Georgetown University); ACU-5A5 (Acumen / Merck); transtiretina (State University of 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.).

Inhibidores de PDE-4 adecuados para los fines de la presente invención son, por ejemplo, doxofilina (Instituto Biologico Chemioterapica ABC SpA.); idudilast gotas oculares, 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 (Centro Nacional de Investigación Científica)); 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 particularmente adecuado es rolipram.

Inhibidores de MAO y composiciones que contienen dichos inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2006/091988, WO 2005/007614, WO 2004/089351, WO 01/26656, WO 01/12176, WO 99/57120, WO 99/57119, WO 99/13878, WO 98/40102, WO 98/01157, WO 96/20946, WO 94/07890 y WO 92/21333.

Inhibidores de MAO adecuados para los fines de la presente invención son, por ejemplo, linezolida (Farmacia Corp.); RWJ-416457 (RW Johnson Pharmaceutical Research Institute); budipina (Altana AG); GPX-325 (BioResearch Ireland); isocarboxazida; fenelzina; tranilcipromina; indantadol (Chiesi Farmaceutici SpA.); moclobemida (Roche Holding AG); SL-25.1131 (Sanofi-Synthelabo); CX-1370 (Burroughs Wellcome Co.); CX-157 (Krenitsky Pharmaceuticals Inc.); desoxipeganina (HF Arzneimittelforschung GmbH & Co. KG); bifemelano (Mitsubishi-Tokyo Pharmaceuticals Inc.); RS-1636 (Sankyo Co. Ltd.); esuprona (BASF AG); rasagilina (Teva Pharmaceutical Industries Ltd.); ladostigil (Hebrew University of Jerusalem); safinamida (Pfizer) y NW-1048 (Newron Pharmaceuticals SpA.).

Antagonistas de histamina H3 adecuados para los fines de la presente invención son, por ejemplo, ABT-239, ABT-834 (Abbott Laboratories); 3874-H1 (Aventis Pharma); UCL-2173 (Berlin Free University), UCL-1470 (BioProjet, Societe Civile de Recherche); DWP-302 (Daewoong Pharmaceutical Co Ltd); GSK-189254A, GSK-207040A (GlaxoSmithKline Inc.); cipralisant, GT-2203 (Gliatech Inc.); ciproxifan (INSERM), 1S,2S-2-(2-aminoetil)-1-(1H-imidazol-4-il)ciclopropano (Hokkaido University); 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 dichos inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos

JP 01042465, JP 03031298, JP 04208299, WO 00/71144, US 5.847.155; JP 09040693, JP 10077300, JP 05331072, JP 05015314, WO 1995/15310, WO 1993/00361, 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 1993/13065, JP 05201970, WO 1994/12474, 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 1995/01352, JP 01250370, JP 02207070, US 5.221.752, EP 0468339, JP 04211648, WO 1999/46272, WO 2006/058720 y PCT/EP2006/061428

Inhibidores de prolil endopeptidasa adecuados para los fines de la presente invención son, por ejemplo Fmoc-Ala-Pyrr-CN, Z-Phe-Pro-Benzotiazol (Probiodrug), 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 de acuerdo con 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.

Compuestos particularmente adecuados de acuerdo con la presente invención los antagonistas de los receptores de NPY.

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

Antagonistas del receptor de NPY que pueden mencionarse incluyen los divulgados en las solicitudes de patente europea EP 0 614 911, EP 0 747 357, EP 0 747 356 y EP 0 747 378; las solicitudes de patente internacional WO 1994/17035, WO 1997/19911, WO 1997/19913, WO 1996/12489, WO 1997/19914, WO 1996/22305, WO 1996/40660, WO 1996/12490, WO 1997/09308, WO 1997/20820, WO 1997/20821, WO 1997/20822, WO 1997/20823, WO 1997/19682, WO 1997/25041, WO 1997/34843, WO 1997/46250, WO 1998/03492, WO 1998/03493, WO 1998/03494 y WO 1998/07420; WO 2000/30674, las patentes de Estados Unidos N.º 5.552.411, 5.663.192 y 5.567.714; 6.114.336, la solicitud de patente japonesa JP 09157253; las solicitudes de patente internacional WO 1994/00486, WO 1993/12139, WO 1995/00161 y WO 1999/15498; la patente de Estados Unidos N.º 5,328,899; la solicitud de patente alemana DE 3939797; las solicitudes de patente europea EP 355794 y EP 355793; y las solicitudes de patente japonesa JP 06116284 y JP 07267988. Antagonistas de NPY especialmente adecuados incluyen los compuestos que se divulgan específicamente en estos documentos de patente. Los compuestos más preferibles incluyen antagonistas de NPY basados en aminoácidos y no basados en péptidos. Los antagonistas de NPY basados en aminoácidos y no basados en péptidos que pueden mencionarse incluyen los divulgados en las solicitudes de patente europea EP 0 614 911, EP 0 747 357, EP 0 747 356 y EP 0 747 378; las solicitudes de patente internacional WO 1994/17035, WO 1997/1991 1, WO 1997/19913, WO 1996/12489, WO 1997/19914, WO 1996/22305, WO 1996/40660, WO 1996/12490, WO 1997/09308, WO 1997/20820, WO 1997/20821, WO 1997/20822, WO 1997/20823, WO 1997/19682, WO 1997/25041, WO 1997/34843, WO 1997/46250, WO 1998/03492, WO 1998/03493, WO 1998/03494 y WO 1998/07420; WO 2000/99/15498, las patentes de Estados Unidos N.º 5.552.411, 5.663.192 y 5.567.714; y la solicitud de patente japonesa JP 09157253. Antagonistas de NPY basados en aminoácidos y no basados en péptidos preferibles incluyen los compuestos que se divulgan específicamente en estos documentos de patente.

Compuestos particularmente preferibles incluyen antagonistas de NPY basados en aminoácidos. Compuestos basados en aminoácidos que pueden mencionarse incluyen los divulgados en las solicitudes de patente internacional WO 1994/17035, WO 1997/19911, WO 1997/19913, WO 1997/19914 o, adecuadamente, WO 1999/15498. Antagonistas de NPY preferibles incluyen los que se divulgan específicamente en estos documentos de patente, por ejemplo BIBP3226 y, especialmente, amida de (R)-N2-(difenilacetil)-(R)-N-[1-(4-hidroxifenil)etil]arginina (ejemplo 4 de la solicitud de patente internacional WO 1999/15498).

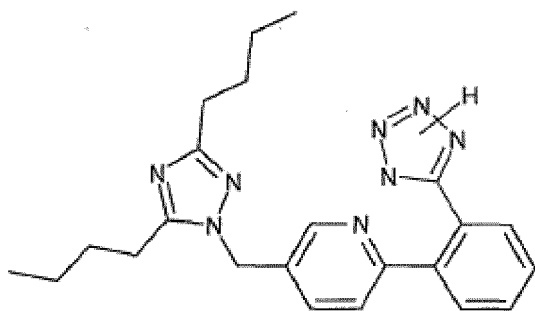
Agonistas del receptor M1 y composiciones que contienen dichos inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2004/087158, WO 1991/10664.

Antagonistas del receptor M1 adecuados para los fines de la presente invención son, por ejemplo, CDD-0102 (Cognitive Pharmaceuticals); Cevimelina (Evovac) (Snow Brand Milk Products Co. Ltd.); NGX-267 (TorreyPines Therapeutics); sabcomelina (GlaxoSmithKline); alvamelina (H Lundbeck A/S); LY-593093 (Eli Lilly & Co.); VRTX-3 (Vertex Pharmaceuticals Inc.); WAY-132983 (Wyeth) y CI-1017/ (PD-151832) (Pfizer Inc.).

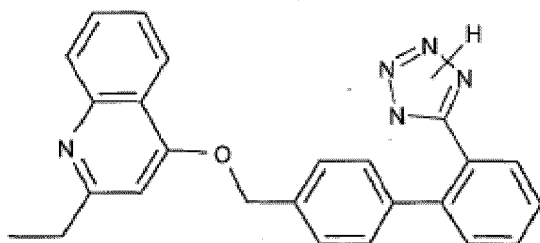
Inhibidores de acetilcolinesterasa y composiciones que contienen dichos inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2006/071274, WO 2006/070394, WO 2006/040688, WO 2005/092009, WO 2005/079789, WO 2005/039580, WO 2005/027975, WO 2004/084884, WO 2004/037234, WO 2004/032929, WO 03/101458, WO 03/091220, WO 03/082820, WO 03/020289, WO 02/32412, WO 01/85145, WO 01/78728, WO 01/66096, WO 00/02549, WO 01/00215, WO 00/15205, WO 00/23057, WO 00/33840, WO 00/30446, WO 00/23057, WO 00/15205, WO 00/09483, WO 00/07600, WO 00/02549, WO 99/47131, WO 99/07359, WO 98/30243, WO 97/38993, WO 97/13754, WO 94/29255, WO 94/20476, WO 94/19356, WO 93/03034 y WO 92/19238.

Inhibidores de acetilcolinesterasa adecuados para los fines de la presente invención son por ejemplo donepezil (Eisai Co. Ltd.); rivastigmina (Novartis AG); (-)-fenserina (TorreyPines Therapeutics); ladostigilo (Hebrew University of Jerusalem); huperzina A (Mayo Foundation); galantamina (Johnson & Johnson); Memoquina (Universita di Bologna); 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.) y INM-176 (WhanIn).





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



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

- 5 Antagonistas del receptor AT<sub>1</sub> preferibles son los agentes que se han aprobado y están disponibles en el mercado, siendo el más preferible valsartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La interrupción de la degradación enzimática de angiotensina a angiotensina II con inhibidores de la ECA es una variante exitosa para la regulación de presión sanguínea y, por lo tanto, también pone a disposición un procedimiento terapéutico para el tratamiento de la hipertensión.

- 10 Un inhibidor de la ECA adecuado para usar 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.

- 15 Inhibidores de la ECA preferibles son los agentes que se han comercializado, del modo más preferible benazepril y enalapril.

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

- 20 La clase de los BCC (bloqueadores de canales de calcio) comprende esencialmente dihidropiridinas (DHP) y no-DHP, tales como BCC de tipo diltiazem y de tipo verapamilo.

- 25 Un BCC útil en dicha combinación es adecuadamente un DHP representativo seleccionado del grupo que consiste en amlodipina, felodipina, riosidina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina y nivaldipina, y es adecuadamente un no-DHP representativo seleccionado del grupo que consiste en flunarizina, prenilamina, diltiazem, fendilina, gallopamilo, mibefradilo, anipamilo, tiapamilo y verapamilo, y en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Todos estos BCC se usan terapéuticamente, por ejemplo, como fármacos antihipertensivos, contra la angina de pecho y antiarrítmicos.

- 30 Los BCC preferibles comprenden amlodipina, diltiazem, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina y verapamilo o, por ejemplo dependiente del BCC específico, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Especialmente preferible como DHP es amlodipina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, especialmente el besilato. Un producto especialmente preferido representativo de no-DHP es verapamilo o una sal farmacéuticamente aceptable, especialmente el clorhidrato, del mismo.

- 35 Bloqueadores beta adecuados para su uso en la presente invención incluyen agentes bloqueadores beta-adrenérgicos (bloqueadores beta), que compiten con epinefrina por receptores beta-adrenérgicos e interfieren con la acción de epinefrina. Adecuadamente, los bloqueadores beta presentan selectividad por el receptor betaadrenérgico en comparación con los receptores alfa-adrenérgicos, y por lo tanto, no tienen un efecto alfa bloqueador significativo.

- 5 Bloqueadores beta adecuados incluyen compuestos seleccionados de acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, carvedilol, esmolol, labetalol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol y timolol. Cuando el bloqueador beta es un ácido o una base o es capaz de otro modo de formar sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, se considera que estas formas están abarcadas por 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, metoprolol se administra de forma adecuada como su sal tartrato, propranolol se administra de forma adecuada como la sal clorhidrato y así sucesivamente.
- 10 Inhibidores de agregación de plaquetas incluyen PLAVIX® (bisulfato de clopidogrel), PLETAL® (cilostazol) y aspirina.
- Moduladores de la absorción de colesterol incluyen ZETIA® (ezetimiba) y KT6-971 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Japan).
- 15 Inhibidores de HMG-Co-A reductasa (también denominados inhibidores de beta-hidroxi-beta-metilglutaril-co-enzima-A reductasa o estatinas) se entiende que son los agentes activos que pueden usarse para reducir niveles de lípidos que incluyen colesterol en sangre.
- La clase de inhibidores de HMG-Co-A reductasa comprende compuestos que tienen características estructurales diferentes. Por ejemplo, puede hacerse mención de los compuestos que se seleccionan 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.
- 20 Inhibidores de HMG-Co-A reductasa preferibles son los agentes que se han comercializado, siendo los más preferibles atorvastatina, pitavastatina o simvastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- Compuestos que aumentan el HDL incluyen, pero no están limitados a, inhibidores de proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP). Ejemplos de inhibidores de CETP incluyen JTT7O5 divulgado en el ejemplo 26 de la patente de Estados Unidos N.º 6.426.365, expedida el 30 de junio de 2002, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 25 La inhibición de la inflamación mediada por interleucina 6 puede lograrse indirectamente mediante la regulación de la síntesis endógena de colesterol y la depleción de isoprenoides o mediante la inhibición directa de la ruta de transducción de señal usando inhibidor/anticuerpo de interleucina-6, inhibidor/anticuerpo del receptor de interleucina-6, oligonucleótico antisentido de interleucina-6 (ASON), inhibidor/anticuerpo de proteína gp130, inhibidores/anticuerpos de tirosina cinasa, inhibidores/anticuerpos de serina/treonina cinasa, inhibidores/anticuerpos de proteína activada por mitógeno (MAP) cinasa, inhibidores/anticuerpos de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), inhibidores/anticuerpos del factor nuclear kappaB (NF-κB), inhibidores/anticuerpos de IκB cinasa (IKK), inhibidores/anticuerpos de proteína-1 activadora (AP-1), inhibidores/anticuerpos de factores de transcripción STAT, IL-6 alterada, péptidos parciales de IL-6 o del 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.
- 30 inhibidores/anticuerpos de tirosina cinasa, inhibidores/anticuerpos de serina/treonina cinasa, inhibidores/anticuerpos de proteína activada por mitógeno (MAP) cinasa, inhibidores/anticuerpos de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), inhibidores/anticuerpos del factor nuclear kappaB (NF-κB), inhibidores/anticuerpos de IκB cinasa (IKK), inhibidores/anticuerpos de proteína-1 activadora (AP-1), inhibidores/anticuerpos de factores de transcripción STAT, IL-6 alterada, péptidos parciales de IL-6 o del 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.
- 35 Un corticoesteroide antiinflamatorio adecuado es dexametasona.
- Agentes antiproliferativos adecuados son cladribina, rapamicina, vincristina y taxol.
- Un inhibidor adecuado de síntesis de matriz extracelular es halofuginona.
- 40 Un inhibidor del factor de crecimiento o de la transducción de la señal de citocinas adecuado es, por ejemplo, R115777.
- Un inhibidor de tirosina cinasa adecuado es tirfostina.
- Inhibidores de renina adecuados se describen, por ejemplo, en el documento WO 2006/116435. Un inhibidor de renina preferible es aliskiren, adecuadamente en forma de la sal hemi-fumarato del mismo.
- 45 Los antagonistas de MCP-1 pueden seleccionarse, por ejemplo, de anticuerpos anti-MCP-1, adecuadamente 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-1y anticuerpos monoclonales anti-C5a.
- Los antagonistas de MCP-1 y las composiciones que contienen dichos inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2002/070509, WO 2002/081463, WO 2002/060900, US2006/670364, US2006/677365, WO 2006/097624, US2006/316449, WO 2004/056727, WO 2003/053368, WO 2000/198289, WO 2000/157226, WO 2000/046195, WO 2000/046196, WO 2000/046199, WO 2000/046198, WO 2000/046197, WO 1999/046991, WO 1999/007351, WO 1998/006703, WO 1997/012615, WO 2005/105133, WO 2003/037376, WO 2006/125202, WO 2006/085961, WO 2004/024921, WO 2006/074265.
- 50

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, AGM-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, incluyendo enfermedades neurodegenerativas.

- 10 Combinaciones de inhibidores de QC con antagonistas de MCP-1 son preferibles para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Del modo más adecuado, el inhibidor de QC se combina con uno o más compuestos seleccionados del grupo siguiente:

- 15 PF-4360365, m266, bapineuzumab, R-1450, posifeno, (+)-fenserina, MK-0752, LY-450139, E-2012, (R)-flurbiprofeno, AZD-103, AAB-001 (Bapineuzumab), tramiprosato, EGb-761, TAK-070, doxofilina, teofilina, cilomilast, tofomilast, roflumilast, tetomilast, tipelukast, ibudilast, HT-0712, MEM-1414, oglemilast, Linezolid, budipina, isocarboxazida, fenelzina, tranilcipromina, indantadol, moclobemida, rasagilina, ladostigilo, safinamida, ABT-239, ABT-834, GSK-189254A, ciproxifán, JNJ-17216498, Fmoc-Ala-Pyrr-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, 20 sabcomelina, (PD-151832), donepezil, rivastigmina, (-)-fenserina, ladostigilo, galantamina, tacrina, metrifonato, memantina, topiramato, AVP-923, EN-3231, neramexano, valsartán, benazepril, enalapril, hidroclorotiazida, amlodipina, diltiazem, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, verapamilo, amlodipina, acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, carvedilol, esmolol, labetalol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol, PLAVIX® (bisulfato de clopidogrel), PLETAL® (cilostazol), aspirina, 25 ZETIA® (ezetimiba) y KT6-971, estatinas, atorvastatina, pitavastatina o simvastatina; dexametasona, cladribina, rapamicina, vincristina, taxol, aliskiren, C-243, ABN-912, SSR-150106, MLN-1202 y betaferón.

En particular, se consideran las combinaciones siguientes:

- 30 - un inhibidor de QC, adecuadamente un inhibidor de QC de fórmula (I), más adecuadamente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1 a 45, en combinación con atorvastatina para la prevención y/o el tratamiento de aterosclerosis,
- un inhibidor de QC, adecuadamente un inhibidor de QC de fórmula (I), más adecuadamente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1 a 45, en combinación con inmunodepresores, adecuadamente rapamicina, para la prevención y/o el tratamiento de reestenosis,
- 35 - un inhibidor de QC, adecuadamente un inhibidor de QC de fórmula (I), más adecuadamente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1 a 45, en combinación con inmunodepresores, adecuadamente paclitaxel, para la prevención y/o el tratamiento de reestenosis,
- un inhibidor de QC, adecuadamente un inhibidor de QC de fórmula (I), más adecuadamente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1 a 45, en combinación con inhibidores AChE, adecuadamente donepezil, para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer,
- 40 - un inhibidor de QC, adecuadamente un inhibidor de QC de fórmula (I), más adecuadamente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1 a 45, en combinación con interferones, adecuadamente aronex, para la prevención y/o el tratamiento de esclerosis múltiple,
- un inhibidor de QC, adecuadamente un inhibidor de QC de fórmula (I), más adecuadamente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1 a 45, en combinación con interferones, adecuadamente 45 betaferón, para la prevención y/o el tratamiento de esclerosis múltiple,
- un inhibidor de QC, adecuadamente un inhibidor de QC de fórmula (I), más adecuadamente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1 a 45, en combinación con interferones, adecuadamente Rebif, para la prevención y/o el tratamiento de esclerosis múltiple,
- 50 - un inhibidor de QC, adecuadamente un inhibidor de QC de fórmula (I), más adecuadamente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1 a 45, en combinación con copaxona, para la prevención y/o el tratamiento de esclerosis múltiple,
- un inhibidor de QC, adecuadamente un inhibidor de QC de fórmula (I), más adecuadamente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1 a 45, en combinación con dexametasona, para la prevención y/o el tratamiento de reestenosis,

- un inhibidor de QC, adecuadamente un inhibidor de QC de fórmula (I), más adecuadamente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1 a 45, en combinación con dexametasona, para la prevención y/o el tratamiento de aterosclerosis,
- 5 - un inhibidor de QC, adecuadamente un inhibidor de QC de fórmula (I), más adecuadamente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1 a 45, en combinación con dexametasona, para la prevención y/o el tratamiento de artritis reumatoide,
- un inhibidor de QC, adecuadamente un inhibidor de QC de fórmula (I), más adecuadamente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1 a 45, en combinación con inhibidores de HMG-Co-A-reductasa, para la prevención y/o el tratamiento de reestenosis, seleccionándose el inhibidor de HMG-Co-A-reductasa de atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina,
- 10 - un inhibidor de QC, adecuadamente un inhibidor de QC de fórmula (I), más adecuadamente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1 a 45, en combinación con inhibidores de HMG-Co-A-reductasa, para la prevención y/o el tratamiento de aterosclerosis, seleccionándose el inhibidor de HMG-Co-A-reductasa de atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina,
- 15 - un inhibidor de QC, adecuadamente un inhibidor de QC de fórmula (I), más adecuadamente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1 a 45, en combinación con inhibidores de HMG-Co-A-reductasa, para la prevención y/o el tratamiento de artritis reumatoide, seleccionándose el inhibidor de HMG-Co-A-reductasa de atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina,
- 20 - un inhibidor de QC, adecuadamente un inhibidor de QC de fórmula (I), más adecuadamente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1 a 45, en combinación con anticuerpos beta amiloides, para la prevención y/o el tratamiento de deterioro cognitivo leve, siendo el anticuerpo beta-amiloide Acl-24,
- 25 - un inhibidor de QC, adecuadamente un inhibidor de QC de fórmula (I), más adecuadamente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1 a 45, en combinación con anticuerpos beta amiloides, para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, siendo el anticuerpo beta-amiloide Acl-24,
- un inhibidor de QC, adecuadamente un inhibidor de QC de fórmula (I), más adecuadamente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1 a 45, en combinación con anticuerpos beta amiloides, para la prevención y/o el tratamiento de neurodegeneración en el síndrome de Down, siendo el anticuerpo beta-amiloide Acl-24,
- 30 - un inhibidor de QC, adecuadamente un inhibidor de QC de fórmula (I), más adecuadamente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1 a 45, en combinación con inhibidores de beta-secretasa, para la prevención y/o el tratamiento de deterioro cognitivo leve, seleccionándose el inhibidor de beta-secretasa de WY-25105, GW-840736X y CTS-21166,
- 35 - un inhibidor de QC, adecuadamente un inhibidor de QC de fórmula (I), más adecuadamente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1 a 45, en combinación con inhibidores de beta-secretasa, para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, seleccionándose el inhibidor de beta-secretasa de WY-25105, GW-840736X y CTS-21166,
- 40 - un inhibidor de QC, adecuadamente un inhibidor de QC de fórmula (I), más adecuadamente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1 a 45, en combinación con inhibidores de beta-secretasa, para la prevención y/o el tratamiento de neurodegeneración en el síndrome de Down, seleccionándose el inhibidor de beta-secretasa de WY-25105, GW-840736X y CTS21166,
- un inhibidor de QC, adecuadamente un inhibidor de QC de fórmula (I), más adecuadamente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1 a 45, en combinación con inhibidores de gamma-secretasa, para la prevención y/o el tratamiento de deterioro cognitivo leve, seleccionándose el inhibidor de gamma-secretasa de LY-450139, LY-411575 y AN-37124,
- 45 - un inhibidor de QC, adecuadamente un inhibidor de QC de fórmula (I), más adecuadamente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1 a 45, en combinación con inhibidores de gamma-secretasa, para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, seleccionándose el inhibidor de gamma-secretasa de LY-450139, LY-411575 y AN-37124,
- 50 - un inhibidor de QC, adecuadamente un inhibidor de QC de fórmula (I), más adecuadamente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1 a 45, en combinación con inhibidores de gamma-secretasa, para la prevención y/o el tratamiento de neurodegeneración en el síndrome de Down, seleccionándose el inhibidor de gamma-secretasa de LY-450139, LY4 y AN-37124.
- 55

Dicha politerapia es útil, en particular, para AD, FAD, FDD y neurodegeneración en el síndrome de Down, así como de aterosclerosis, artritis reumatoide, reestenosis y pancreatitis.

Dichas politerapias pueden dar como resultado un mejor efecto terapéutico (menos proliferación, así como menos inflamación, un estímulo para la proliferación) que el que tendría lugar con cualquier agente solo.

- 5 Con respecto a la combinación específica de inhibidores de QC y otros compuestos, consúltese, en particular, el documento WO 2004/098625 a este respecto.

### Composiciones farmacéuticas

10 Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se puede usar al menos un compuesto de fórmula (I), opcionalmente en combinación con al menos uno de los otros agentes anteriormente mencionados, como principio(s) activo(s). El/Los principio(s) activo(s) se mezcla(n) íntimamente con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de combinación farmacéutica convencionales, vehículo que puede adoptar 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 se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales. Así, para preparaciones orales líquidas, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, aromatizantes, conservantes, colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, cápsulas de gel y comprimidos, vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, disgregantes y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma de dosificación unitaria oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse de azúcar o recubrirse entericamente por técnicas convencionales. Para la vía parenteral, el vehículo comprenderá normalmente agua estéril, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, para fines tales como ayudar en la solubilidad o para su conservación.

25 También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. Las composiciones farmacéuticas del 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 del 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, las dosificaciones, pueden variarse dependiendo de los requerimientos de los pacientes, la gravedad de la afección que está tratándose y el compuesto empleado. Se puede emplear el uso de cualquier administración diaria o dosificación posperiódica.

35 Adecuadamente, estas composiciones están en formas de dosificación unitaria tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosol dosificado o pulverizadores líquidos, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración parenteral oral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o insuflación. De forma alternativa, 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 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 quiere decir 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. A continuación, esta composición de preformulación sólida se subdivide en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de 0,1 a aproximadamente 500 mg de cada principio activo o combinaciones de las mismas de la presente invención.

50 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 una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interna y uno de dosificación externa, estando el último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados 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 se retrase su liberación. Se puede usar una diversidad 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 soluciones acuosas, jarabes aromatizados de forma adecuada, 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, además de elixires y vehículos farmacéuticos similares. Agentes de dispersión o suspensión adecuados para suspensión acuosa incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, goma arábiga, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

5 La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,01 mg y 100 mg, adecuadamente aproximadamente 5 a 50 mg, de cada compuesto, y puede constituirse en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Vehículos incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, que incluyen, pero sin quedar limitados 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 soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Formas útiles para administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones estériles.

10 De forma ventajosa, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una monodosis 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 cutáneos transdérmicos muy conocidos por los expertos habituales en la técnica. Para administrarse en forma de sistema de liberación transdérmica, la administración de la dosificación será, naturalmente, continua en vez de intermitente durante toda la pauta de dosificación.

15 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 colorantes. Aglutinantes adecuados incluyen 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 de sodio, cloruro de sodio y similares. Disgregantes incluyen almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

20 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 soluciones estériles. Cuando se desea administración intravenosa se emplean preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservantes adecuados.

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

30 Los 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 dirigibles a una diana. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxiopropilmetacrilamidafenol, polihidroxiethylaspartamidafenol, 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 polihidroxiúrico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloques de hidrogeles reticulados o anfipáticos.

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

40 La dosificación diaria de los productos puede variar en un amplio intervalo de 0,01 a 1.000 mg por mamífero por día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan adecuadamente 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 se va a tratar. 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. Adecuadamente, 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.

45 Dosificaciones óptimas que se van a administrar se pueden determinar fácilmente por los expertos en la técnica, y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la concentración de la preparación, el modo de administración y el avance de la condición de enfermedad. Además, factores asociados al paciente particular que se está

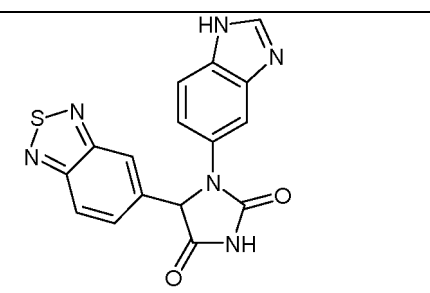
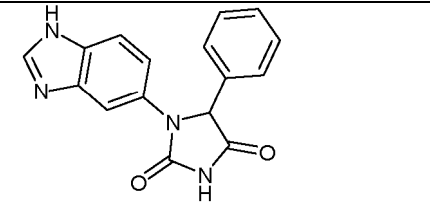
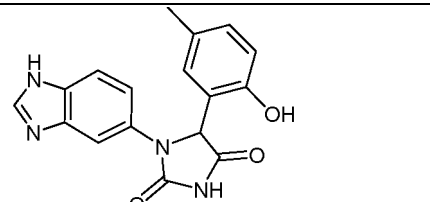
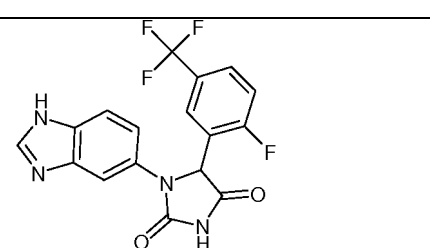
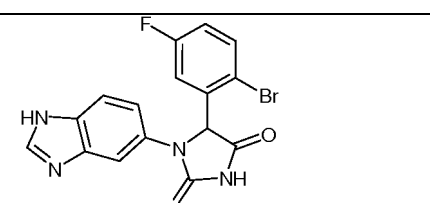
tratando, que incluyen la edad del paciente, el peso, la dieta y el tiempo de administración, producirá la necesidad de ajustar dosificaciones.

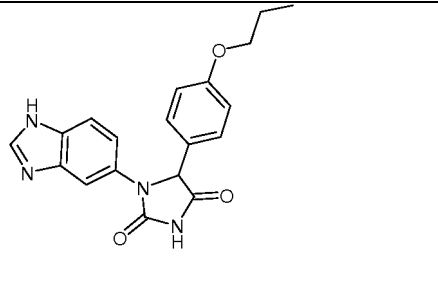
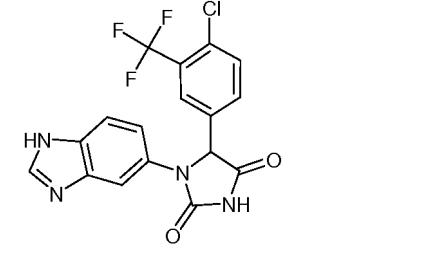
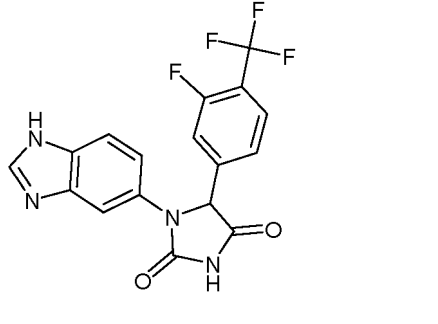
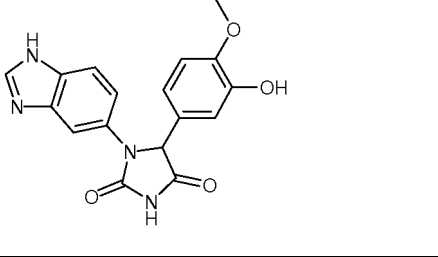
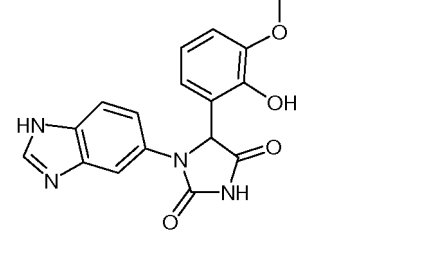
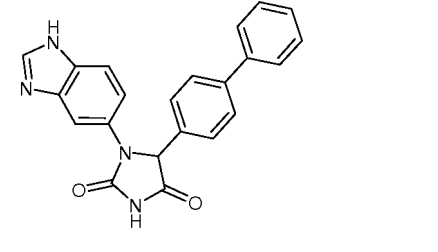
5 En otro aspecto, la invención también proporciona un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) opcionalmente en combinación con al menos uno de los otros agentes anteriormente mencionados y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

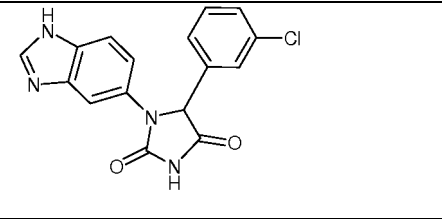
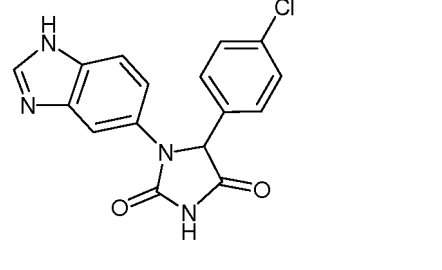
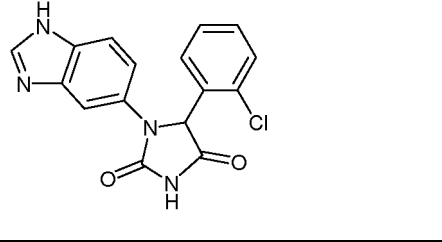
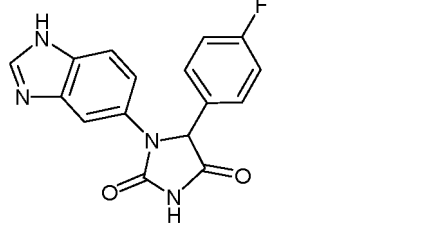
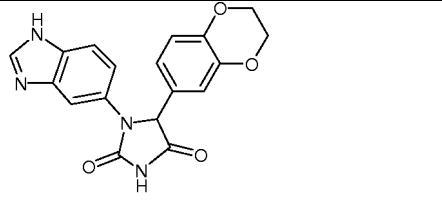
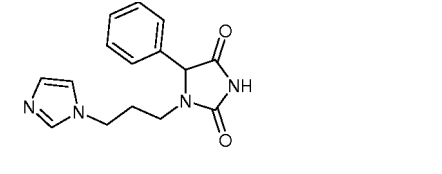
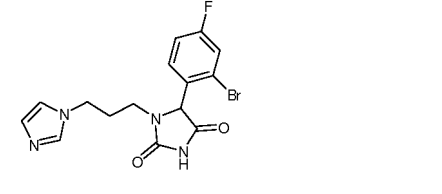
Las composiciones están adecuadamente en una forma de dosificación unitaria en una cantidad apropiada para la dosificación diaria relevante.

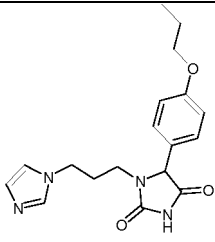
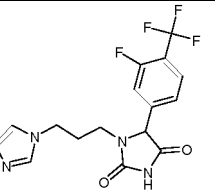
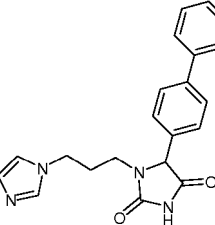
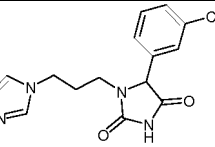
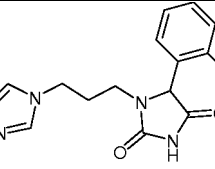
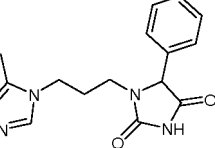
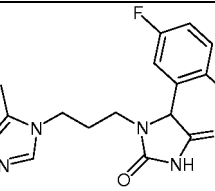
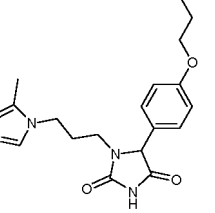
10 Dosificaciones adecuadas, incluyendo en especial dosificaciones unitarias de los compuestos de la presente invención, incluyen las dosificaciones conocidas que incluyen dosis unitarias para estos compuestos como se describen o se citan en los textos de referencia tales como las Farmacopeas Británica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

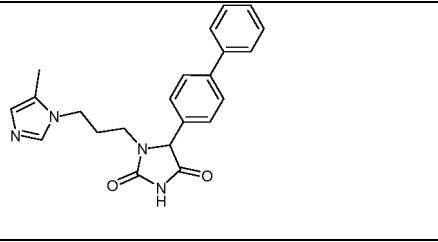
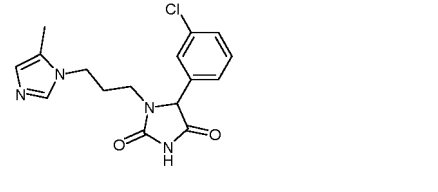
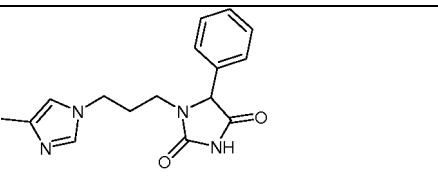
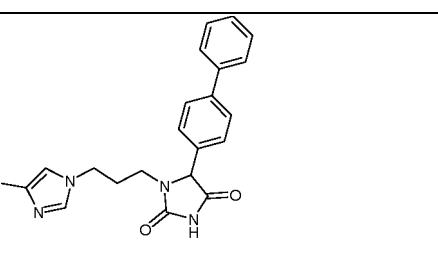
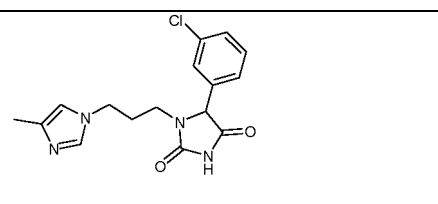
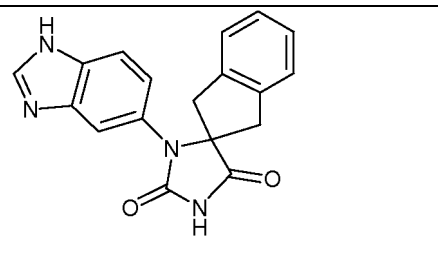
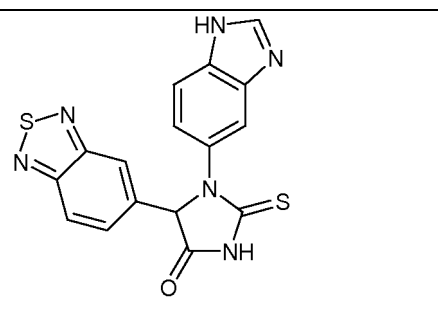
### Ejemplos

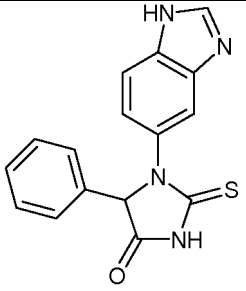
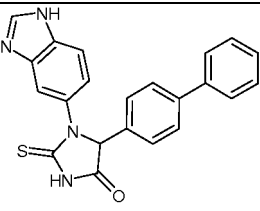
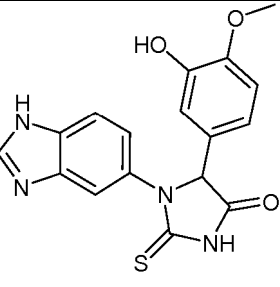
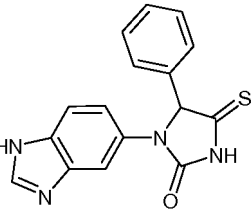
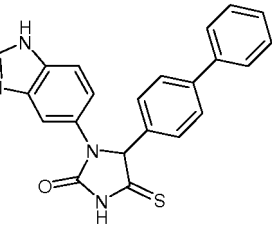
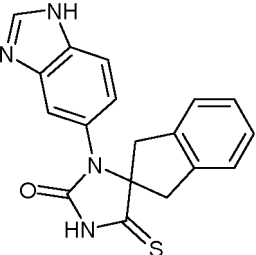
Ejemplo	Estructura	Fórmula	Peso molecular
1		$C_{16}H_{10}N_6O_2S$	350,355
2		$C_{16}H_{12}N_4O_2$	292,292
3		$C_{17}H_{14}N_4O_3$	322,318
4		$C_{17}H_{10}F_4N_4O_2$	378,281
5		$C_{16}H_{10}BrFN_4O_2$	389,179

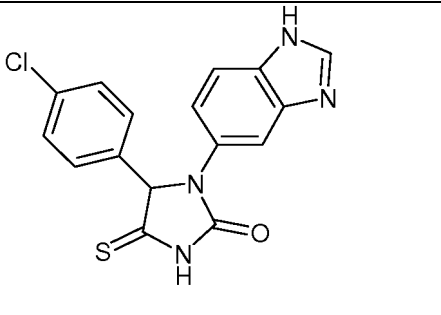
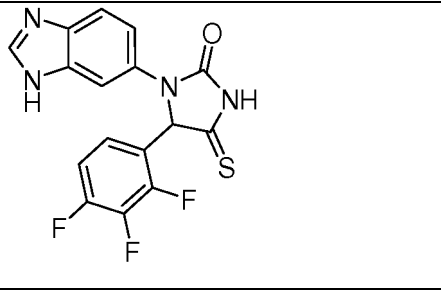
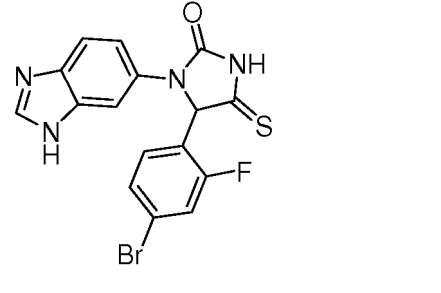
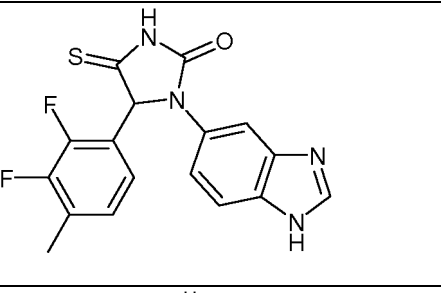
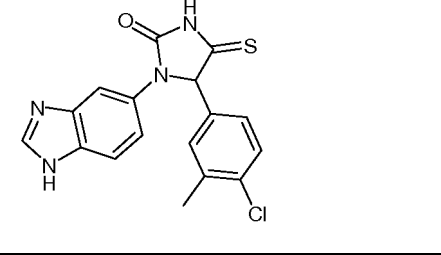
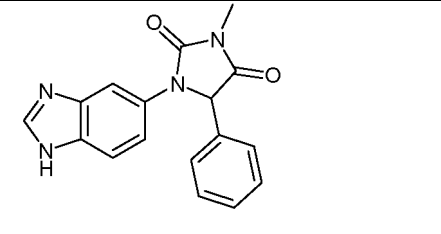
6		$C_{19}H_{18}N_4O_3$	350,371
7		$C_{17}H_{10}ClF_3N_4O_2$	394,735
8		$C_{17}H_{10}F_4N_4O_2$	378,281
9		$C_{17}H_{14}N_4O_4$	338,317
10		$C_{17}H_{14}N_4O_4$	338,317
11		$C_{22}H_{16}N_4O_2$	368,388

12		$C_{16}H_{11}ClN_4O_2$	326,737
13		$C_{16}H_{11}ClN_4O_2$	326,737
14		$C_{16}H_{11}ClN_4O_2$	326,737
15		$C_{16}H_{11}FN_4O_2$	310,283
16		$C_{18}H_{14}N_4O_4$	350,328
17		$C_{15}H_{16}N_4O_2$	284,313
18		$C_{15}H_{14}BrFN_4O_2$	381,2

19		$C_{18}H_{22}N_4O_3$	342,392
20		$C_{16}H_{14}F_4N_4O_2$	370,302
21		$C_{21}H_{20}N_4O_2$	360,409
22		$C_{15}H_{15}ClN_4O_2$	318,758
23		$C_{15}H_{15}ClN_4O_2$	318,758
24		$C_{16}H_{18}N_4O_2$	298,34
25		$C_{16}H_{16}BrFN_4O_2$	395,226
26		$C_{19}H_{24}N_4O_3$	356,419

27		$C_{22}H_{22}N_4O_2$	374,436
28		$C_{16}H_{17}ClN_4O_2$	332,785
29		$C_{16}H_{18}N_4O_2$	298,34
30		$C_{22}H_{22}N_4O_2$	374,436
31		$C_{16}H_{17}ClN_4O_2$	332,785
32		$C_{18}H_{14}N_4O_2$	318,329
33		$C_{16}H_{10}N_6OS_2$	366,42

34		C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> OS	308,358
35		C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> OS	384,454
36		C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	354,383
37		C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> OS	308,358
38		C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> OS	384,454
39		C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> OS	334,395

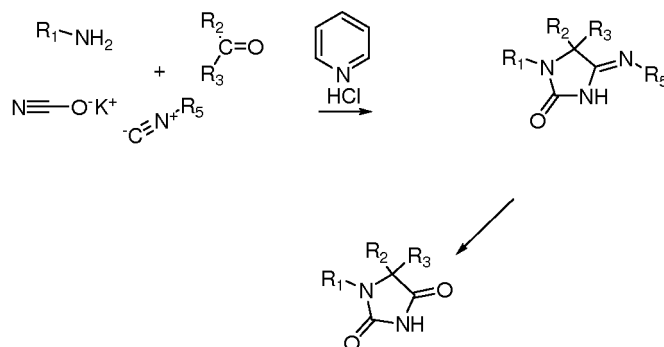
40		$C_{16}H_{11}ClN_4N_4OS$	342,80
41		$C_{16}H_9F_3N_4OS$	362,32
42		$C_{16}H_{10}BrFN_4OS$	405,24
43		$C_{17}H_{12}F_2N_4OS$	358,36
44		$C_{17}H_{13}ClN_4OS$	356,82
45		$C_{17}H_{14}N_4O_2$	306,319

En la tabla anterior, "n.d" significa "no determinado".

**Descripción de la síntesis general:**

Procedimiento 1 (Ejemplos 1-32):



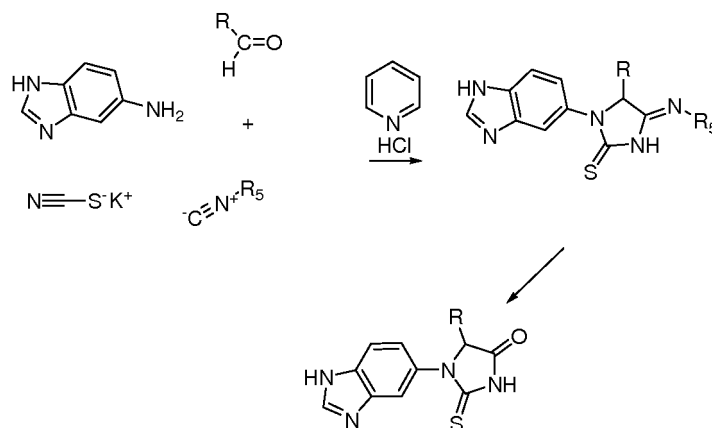


5 La amina correspondiente (1eq) se disolvió en EtOH absoluto (25 ml en el caso de 0,01 mol de material de partida). El aldehído (1eq) o cetona se añadió y la mezcla se agitó durante la noche a 25-30 °C. (Control de la reacción para determinar que se completa la formación de la base de Schiff por TLC, eluyente: 10% v/v metanol en  $CHCl_3$ , en gel de sílice 60 Alugram® SIL G,  $R_f$  0,2mm). Se añadió etilenglicol (25 ml en el caso de 0,01 mol de material de partida) y la solución se enfrió hasta 0-5 °C, luego se añadieron el isonitrilo correspondiente (1 eq), KOCN (1 eq), y cloruro de piridinio (1eq). La mezcla se agitó durante 2,5h a 0-5 °C, luego durante la noche a TA.

10 Después de esto se añadió una solución acuosa de TFA (10% v/v), 150 ml en el caso de 0,01 mol de material de partida y la mezcla se agitó durante la noche a 50-60 °C. Después de esto se evaporaron el EtOH y TFA y la solución acuosa restante se sometió a HPLC semipreparativa.

La base libre del producto se suspendió en agua y se añadió 1 equivalente de NaOH (solución acuosa). La solución se congeló y se sometió a liofilización.

Procedimiento 2 (Ejemplos 33-36):

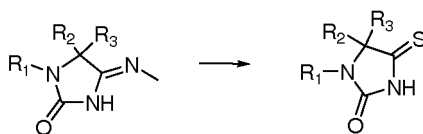


15 Se disolvió 5-aminobenzimidazol (1eq) en EtOH absoluto (25 ml en el caso de 0,01 mol de material de partida). El aldehído (1eq) se añadió y la mezcla se agitó durante la noche a 25-30 °C. (Control de la reacción para determinar que se completa la formación de la base de Schiff por TLC, eluyente: 10% v/v de metanol en  $CHCl_3$ , en gel de sílice 60 Alugram® SIL G,  $R_f$  0,2mm).

20 Se añadió etilenglicol (25 ml en el caso de 0,01 mol de material de partida) y la solución se enfrió hasta 0-5 °C, luego se añadieron el isonitrilo correspondiente (1eq), KSCN (1eq), y cloruro de piridinio (1 eq). La mezcla se agitó durante 2,5h a 0-5 °C, luego durante la noche a TA.

25 Después de esto se añadió una solución acuosa de TFA (10% v/v), 150 ml en el caso de 0,01 mol de material de partida y la mezcla se agitó durante la noche a 50-60 °C. Después de esto se evaporaron el EtOH y TFA y la solución acuosa restante se sometió a HPLC preparativa.

Procedimiento 3 (Ejemplos 37-44):

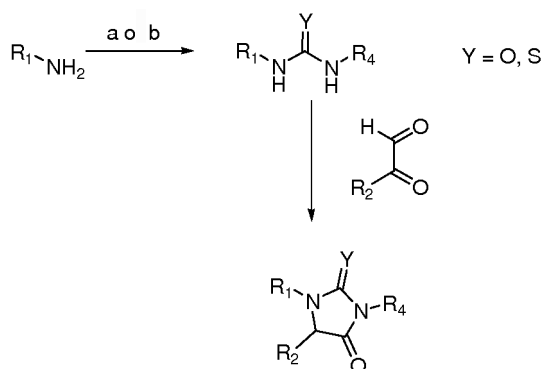


La 4-metilimino-imidazolidin-2-ona resultó de la reacción de amina, aldehído, metil isonitrilo y KOCN como se describe en el Procedimiento 1.

- 5 Se disuelve 1 eq de la 4-metilimino-imidazolidin-2-ona correspondiente en HCl 1,25 M en metanol (seco, 1ml para unos 0,25 mmol de material de partida) y se añaden 1,5 eq. de solución que contiene sulfuro de sodio en un recipiente de microondas sellado. La mezcla de reacción se calienta en un microondas durante 20 min a 140 °C.

Después de evaporar el disolvente, el producto de reacción bruto se extrae con H<sub>2</sub>O/EtOAc. La fase orgánica se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se elimina. El producto de reacción resultante se purifica por medio de HPLC semipreparativa.

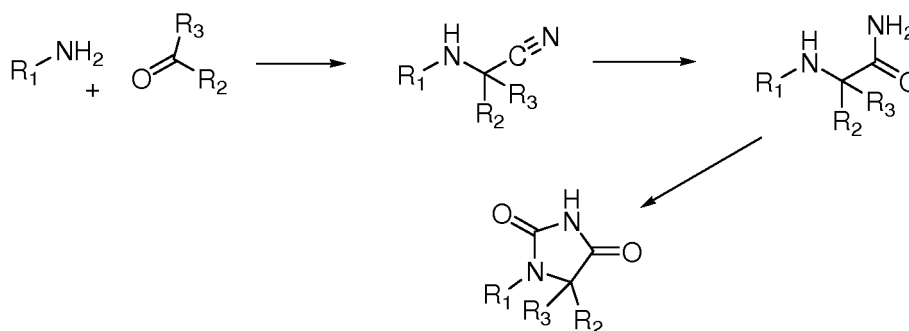
- 10 Procedimiento 4 (Ejemplos 45, 46):



- 15 La amina (1 eq) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se añadió di-(1H-imidazol-1-il)metanona (1eq) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Después de esto se añadió 1 eq de la amina correspondiente (si se aplicaron los clorhidratos, se añadió 1 g de TEA adicionalmente). La mezcla se agitó luego durante otras 12 horas más a TA. El disolvente se eliminó y la urea resultante se sometió a cromatografía.

La urea o tiourea se disolvió en una mezcla de HCl/AcOH (1/40 v/v) y se añadió el glicoxal correspondiente. La cantidad de glicoxal fue 1 eq que corresponde a la cantidad de la urea. La mezcla se mantuvo a reflujo durante 4 horas. Después de esto el disolvente se eliminó y el producto resultante se purificó por medio de HPLC preparativa.

Procedimiento 5:



- 20 Se disolvió 1 equivalente del aldehído en AcOH (5 ml en el caso de 4 mmol de material de partida) y se añadieron 1,1 equivalentes de la amina. En dicha mezcla, se añadió 1 equivalente de TMSCN. La mezcla se agitó durante 1,5 h a TA.

- 25 Después de esto, la mezcla se vertió en hielo/amoniaco (que contenía 12 ml de una solución al 25% de NH<sub>3</sub> en el caso de 4 mmol de material de partida). La fase acuosa se extrajo 3 veces por medio de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, las fases orgánicas se reunieron, se secaron, se filtraron y el disolvente se eliminó. El resto se volvió a disolver en HCl concentrado y se mantuvo a 40 °C durante la noche. Se añadió agua y la solución se neutralizó añadiendo NaOH. La fase acuosa se extrajo tres veces por medio de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Después de esto se reunieron y secaron las fases orgánicas.

El disolvente se eliminó y el aceite que quedó se sometió a uno de los siguientes procedimientos alternativos:

- a) El producto se recogió en  $\text{CHCl}_3$  seco y se añadieron  $\text{EtO}(\text{CO})\text{Cl}$  y trietilamina. La mezcla se mantuvo bajo reflujo durante 12 horas. Después de esto el disolvente se eliminó y el aceite que quedó se disolvió en  $\text{EtOH}$  seco y se añadió  $\text{NaOEt}$ . La solución se mantuvo a reflujo durante 10h; o
- 5 b) El producto se disolvió en tolueno y se añadieron carbonildiimidazol y trietilamina. La solución se mantuvo a reflujo durante 18h o
- c) El producto se recogió en formamida y se mantuvo a 200 °C durante 2h.

#### Procedimiento de HPLC semipreparativa

- 10 El sistema consistía en un dispositivo Merck-Hitachi (modelo LaChrom) equipado con una columna semipreparativa C-18 SP250/21 Luna<sup>®</sup> 100-7 (Phenomenex. longitud: 250 mm, diámetro: 21 mm). Los compuestos se purificaron usando un gradiente a un caudal de 6 ml/min; por lo que el eluyente (A) fue acetonitrilo, el eluyente (B) fue agua, conteniendo ambos ácido trifluoroacético al 0,1 % (v/v) aplicando el siguiente gradiente: 0 min - 40 min. 40 -95 % (A)

#### Síntesis de los ejemplos

##### Ejemplo 1: 5-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-6-il)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)imidazolidin-2,4-diona

- 15 El compuesto se sintetizó partiendo de 5-aminobenzimidazol 5,32 g (40 mmol), benzo[c][1,2,5]tiadiazol-6-il-carbaldehído 6,56 g (40 mmol), n-butilisonitrilo 4,24 ml (40 mmol) y  $\text{KOCN}$  3,28 g (40 mmol) como se describe en el Procedimiento 1.

Rendimiento: 2,7 g (14,5%); EM m/z 351,1 (M+H)<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 6,19 (s, 1H), 7,67 - 7,75 (m, 3H), 8,00 - 8,02 (d, 1 H, J = 9,13 Hz) 8,08 - 8,13 (m, 2H), 9,09 (s, 1 H), HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 8,87 min (96%).

- 20 **Ejemplo 2: 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-fenilimidazolidin-2,4-diona**

El compuesto se sintetizó partiendo de 5-aminobenzimidazol 1,331 g (10 mmol), benzaldehído 1,02 ml (10 mmol), bencil isonitrilo 1,22 ml (10 mmol) y  $\text{KOCN}$  0,84 g (10 mmol) como se describe en el Procedimiento 1.

- 25 Rendimiento: 1,01 g (34,4%); EM m/z 293,0 (M+H)<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 6,04 (s, 1 H), 7,24-7,45 (m, 5 H), 7,51 (dd, <sup>3</sup>J=8,7 Hz, <sup>4</sup>J=2,1 Hz, 1 H), 7,63 (d, <sup>3</sup>J=8,8 Hz, 1 H), 7,87 (d, <sup>4</sup>J=2,0 Hz, 1 H), 8,14 (s ancho, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 11,45 (s, 1 H), HPLC (A = 214 nm, [A]): tr 8,34 min (100%).

##### Ejemplo 3: 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2-hidroxi-5-metilfenil)imidazolidin-2,4-diona

El compuesto se sintetizó partiendo de 5-aminobenzimidazol 0,4 g (3,0 mmol), 2-hidroxi-5-metilfenilcarbaldehído 0,409 g (3,0 mmol), n-butilisonitrilo 0,316ml (3,0 mmol) y  $\text{KOCN}$  0,244 g (0,2 mmol) como se describe en el Procedimiento 1.

- 30 Rendimiento: 0,188 g (19%); EM m/z 323,2 (M+H)<sup>+</sup>; (RMN de <sup>1</sup>H: DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 2,06 - 2,11 (s, 3H<sub>2</sub>), 5,89 - 6,01 (s, 1 H), 6,56 - 6,67 (d, 1 H, <sup>3</sup>J = 7,88Hz), 6,83 - 6,90 (m, 1 H), 7,01 - 7,10 (s, 1 H), 7,49 - 7,54 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8,71 Hz), 7,64 - 7,68 (d, 1 H, <sup>3</sup>J = 8,71 Hz), 7,82 - 7,85 (s, 1 H), 9,09 - 9,13 (s, 1H), 9,68 - 9,73, (s, 1H), 11,27 - 11,31, (s, 1H); HPLC (A = 214 nm, [A]): tr 8,23 min (98%).

##### Ejemplo 4: 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)imidazolidin-2,4-diona

- 35 El compuesto se sintetizó partiendo de 5-aminobenzimidazol 0,213 g (1,6 mmol), 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilcarbaldehído 0,362 ml (1,6 mmol), n-butilisonitrilo 0,169 ml (1,6 mmol), cloruro de piridinio 0,185 g (1,6 mmol) y  $\text{KOCN}$  0,13 g (1,6 mmol) como se describe en el Procedimiento 1.

- 40 Rendimiento: 0,172 g (28%); EM m/z 379,3 (M+H)<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,23 (s, 1 H, CH-N), 7,33-7,36 (m, 1H), 7,63 - 7,65 (m, 1 H), 7,67-7,72 (m, 1 H), 7,73 - 7,76 (m, 1 H), 7,81-7,84 (m, 1 H), 7,95- 7,96 (m, 1H), 9,16.(s, 1 H), HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 10,24 min (100%).

##### Ejemplo 5: 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2-bromo-5-fluorofenil)imidazolidin-2,4-diona

El compuesto se sintetizó partiendo de 5-aminobenzimidazol 0,213 g (1,6 mmol), 2-bromo-5-fluorofenilcarbaldehído 0,325 (1,6 mmol), n-butilisonitrilo 0,169 ml (1,6 mmol), cloruro de piridinio 0,185 g (1,6 mmol) y  $\text{KOCN}$  0,13 g (1,6 mmol) como se describe en el Procedimiento 1.

- 45 Rendimiento: 0,047 g (7,5%); EM m/z 391,1 (M+H)<sup>+</sup> 389,1 (M+H isótopo)<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H: (DMSO D<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 6,21 - 6,35 (s, 0,3H), 6,35 - 6,44 (s, 0,7 H), 7,10 - 7,17 (m, 1 H), 7,36 - 7,67 (m, 2H), 7,67-7,76 (m, 2H), 7,80-7,85 (s, 1H), 9,10-9,15 (s, 1H), 11,54- 11,63 (s, 0,7H, amida), 11,65 - 11,82 (s, 0,3H, amida) HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 9,80 min (99%).

**Ejemplo 6: 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-propoxifenil)imidazolidin-2,4-diona**

El compuesto se sintetizó partiendo de 5-aminobenzimidazol 0,213 g (1,6 mmol), 4-propoxifenilcarbaldehído 0,253 ml (1,6 mmol), n-butilisonitrilo 0,169 ml (1,6 mmol), cloruro de piridinio 0,185 g (1,6 mmol) y KOCN 0,13 g (1,6 mmol) como se describe en el Procedimiento 1.

- 5 Rendimiento: 0,285 g (50%); EM m/z 351,2 (M+H)<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,94-0,98 (t, 3H), 1,66-1,75 (m, 2H), 3,81-3,85 (m, 2H), 5,81 (s, 1H), 6,81 - 6,86 (m, 2H), 7,25 - 7,28 (m, 2 H), 7,68 - 7,69 (d, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 9,18 (s, 1 H), HPLC (A = 214 nm, [A]): tr 10,71 min (100%).

**Ejemplo 7: 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)imidazolidin-2,4-diona**

- 10 El compuesto se sintetizó partiendo de 5-aminobenzimidazol 0,213 g (1,6 mmol), 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilcarbaldehído 0,23 ml (1,6 mmol), n-butilisonitrilo 0,169 ml (1,6 mmol), cloruro de piridinio 0,185 g (1,6 mmol) y KOCN 0,13 g (1,6 mmol) como se describe en el Procedimiento 1.

Rendimiento: 0,242 g (38%); EM m/z 395,1 (M+H)<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,09 (s, 1 H), 7,56 - 7,78 (m, 5 H), 7,51 (d, 1 H), 8,06 (d, 1 H), 9,107 (d, 1 H), HPLC (A = 214 nm, [A]): tr 11,82 min (99%).

**Ejemplo 8: 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)imidazolidin-2,4-diona**

- 15 El compuesto se sintetizó partiendo de 5-aminobenzimidazol 0,133 g (1 mmol), 3-fluoro-4-(trifluorometil)fenilcarbaldehído 0,192 g (1 mmol), n-butilisonitrilo 0,083 g (1 mmol), cloruro de piridinio 0,185 g (1,6 mmol) y KOCN 0,081 g (1 mmol) como se describe en el Procedimiento 1.

Rendimiento: 0,151 g (40%); EM m/z 379,2 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 9: 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-hidroxi-4-metoxifenil)imidazolidin-2,4-diona**

- 20 El compuesto se sintetizó partiendo de 5-aminobenzimidazol 0,213 g (1,6 mmol), 3-hidroxi-4-metoxifenilcarbaldehído 0,244 g (1,6 mmol), n-butilisonitrilo n-butilisonitrilo 0,169 ml (1,6 mmol), cloruro de piridinio 0,185 g (1,6 mmol) y KOCN 0,13 g (1,6 mmol) como se describe en el Procedimiento 1.

- 25 Rendimiento: 0,107 g (19%); EM m/z 339,2 (M+H)<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H: (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) δ: 3,73 - 3,80 (s, 3H), 5,71 - 5,77 (s, 1H), 6,77 - 6,92 (m, 3H), 7,68 - 7,75 (m, 2H), 8,00 - 8,05 (s, 1 H), 9,16 - 9,22 (s, 1 H), HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 6,09 min (98%).

**Ejemplo 10: 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2-hidroxi-3-metoxifenil)imidazolidin-2,4-diona**

El compuesto se sintetizó partiendo de 5-aminobenzimidazol 0,133 g (1 mmol), 2-hidroxi-3-metoxifenilcarbaldehído 0,153 g (1 mmol), n-butilisonitrilo 0,106 ml (1 mmol) y KOCN 0,082 g (1 mmol) como se describe en el Procedimiento 1.

- 30 Rendimiento: 0,050 g (14%); EM m/z 339,2 (M+H)<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 3,77 (s, 3H), 5,98 (s, 1 H), 6,69 - 7,73 (m, 1 H), 6,82 - 6,85 (m, 2H), 7,68 - 7,69 (m, 2H), 7,95 (s, 1 H), 9,18 (s, 1 H), HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 6,60 min (98%).

**Ejemplo 11: 1-(1H-benzimidazol-5-il)-5-(1,1'-bifenil-4-il)imidazolidin-2,4-diona**

- 35 El compuesto se sintetizó partiendo de 5-aminobenzimidazol 0,133 g (1 mmol), 1,1'-bifenil-4-ilcarbaldehído 0,183 (1 mmol), n-butilisonitrilo n-butilisonitrilo 0,106 ml (1 mmol) y KOCN 0,082 g (1 mmol) como se describe en el Procedimiento 1.

- 40 Rendimiento: 0,117 g (31%); EM m/z 369,0 (M+H)<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 5,96 (s, 1 H), 7,30-7,31 (m, 0,3 H), 7,31 - 7,32 (m, 0,3 H), 7,36-7,37 (m, 0,5H), 7,38 - 7,39 (m, 1 H), 7,39-7,41 (m, 0,5H), 7,45- 7,48 (m, 2H), 7,51 - 7,54 (m, 2H), 7,58 - 7,62 (m, 2H), 7,71 - 7,76 (m, 2,4 H), 8,07-8,08 (m, 1H), 9,14 (s, 1 H), HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 12,41 min (98%).

**Ejemplo 12: 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-clorofenil)imidazolidin-2,4-diona**

El compuesto se sintetizó partiendo de 5-aminobenzimidazol 2,13 g (16 mmol), 3-clorobenzaldehído 2,24 g (16 mmol), n-butilisonitrilo 1,69 ml (16 mmol), KOCN 1,3 g (16 mmol) y cloruro de piridinio 1,85 g (16 mmol) como se describe en el Procedimiento 1.

- 45 Rendimiento: 2,0 g (38%); EM m/z 327,2 (M+H)<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H: (500MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 6,08 (s, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,49 (s, 1 H), 7,52 - 7,55 (m, 1 H), 7,66 - 7,68 (m, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 9,10 (s, 1 H), 11,53 (s, 1 H), HPLC (λ = 214nm, [A]): tr 9,76min (100 %).

**Ejemplo 13: 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-clorofenil)imidazolidin-2,4-diona**

El compuesto se sintetizó partiendo de 5-aminobenzimidazol 0,213 g (1,6 mmol), 4-clorobenzaldehído 0,224 g (1,6 mmol), n-butylisonitrilo 0,169 ml (1,6 mmol) cloruro de piridinio 0,185 g (1,6 mmol) y KOCN 0,130 g (1,6 mmol) como se describe en el Procedimiento 1.

5 Rendimiento: 0,327 g (62%); EM m/z 327,2 (M+H)<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H: RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 5,93 (s, 1 H), 7,32 - 7,39 (m, 4H), 7,67 - 7,73 (m, 2H), 8,04 (s, 1 H), 9,21 (s, 1 H), HPLC (A = 214 nm, [A]): tr 8,43 min (99%).

**Ejemplo 14:1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2-clorofenil)imidazolidin-2,4-diona**

El compuesto se sintetizó partiendo de 5-aminobenzimidazol 0,213 g (1,6 mmol), 2-clorobenzaldehído 0,225mg (1,6 mmol), n-butylisonitrilo 0,169 ml (1,6 mmol) cloruro de piridinio 0,185 g (1,6 mmol) y KOCN 0,130 g (1,6 mmol) como se describe en el Procedimiento 1.

10 Rendimiento: 0,260 g (50%); EM m/z 327,2 (M+H)<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 5,93 (s, 1H), 7,32 - 7,40 (m, 4 H.), 7,67 - 7,73 (m, 2H), 8,04 -8,05 (m, 1 H), 9,20 (s, 1 H), HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 9,33 min (97%).

**Ejemplo 15:1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-fluorofenil)imidazolidin-2,4-diona**

15 El compuesto se sintetizó partiendo de 5-aminobenzimidazol 0,134 g (1 mmol), 4-fluorobenzaldehído 0,125 g (1 mmol), n-butylisonitrilo 0,106 ml (1 mmol), cloruro de piridinio 0,116 g (1 mmol) y KOCN 0,082 g (1 mmol) como se describe en el Procedimiento 1.

Rendimiento: 0,332 g (100%); EM m/z 311,1 (M+H)<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 5,91 (s, 1H, CH-N), 7,02 - 7,08 (m, 2 H), 7,38 - 7,43 (m, 2H), 7,67 - 7,72 (m, 2H), 8,04 (s, 1 H), 9,22 (s, 1 H), HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 9,20 min (97%).

**Ejemplo 16: 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-7-il)imidazolidin-2,4-diona**

20 El compuesto se sintetizó partiendo de 5-aminobenzimidazol 0,134 g (1 mmol), 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-7-icarbaldehído 0,165 g (1 mmol), n-butylisonitrilo 0,106 ml (1 mmol), cloruro de piridinio 0,116 g (1 mmol) y KOCN 0,082 g (1 mmol) como se describe en el Procedimiento 1.

Rendimiento: 0,185 g (52%); EM m/z 351,0 (M+H)<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 4,16 (s, 4H), 5,76 (s, 1H), 6,77 - 6,84 (m, 3H), 7,71 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 8,37min (100%).

25 **Ejemplo 17:1-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-5-fenilimidazolidin-2,4-diona**

El compuesto se sintetizó partiendo de 3-(1H-imidazol-1-il)propilamina 1,0 g (7,98 mmol), benzaldehído 0,807 ml (7,98 mmol), bencilisonitrilo 0,972 ml (7,98 mmol), cloruro de piridinio 0,920 y KOCN 0,648 g (7,98 mmol) como se describe en el Procedimiento 1.

30 Rendimiento: 0,557 g (25%); EM m/z 285,4 (M+H)<sup>+</sup>;RMN de <sup>1</sup>H: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,84-2,08 (m, 2H), 2,90-3,01 (m, 1 H), 3,45-3,54 (m, 1 H), 4,15-4,28 (m, 2H), 5,14 (s, 1H), 7,29-7,37 (m, 2H), 7,39-7,45 (m, 3H), 7,51 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H); HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 6,64 min (100%).

**Ejemplo 18: 1-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-5-(2-bromo-4-fluorofenil)imidazolidin-2,4-diona**

35 El compuesto se sintetizó partiendo de 3-(1H-imidazol-1-il)propilamina 0,358 ml (3 mmol), 2-bromo 4-fluorobenzaldehído 0,610 g (3 mmol), bencilisonitrilo 0,365 ml (3 mmol), cloruro de piridinio 0,347 g (3 mmol) y KOCN 0,243 g (3 mmol) como se describe en el Procedimiento 1.

Rendimiento: 0,057 g (4,9%); EM m/z 381,2 (M+H)<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,84-2,08 (m, 2H), 2,90-3,01 (m, 1 H), 3,45-3,54 (m, 1 H), 4,15-4,28 (m, 2H), 6,89-7,37 (m, 2H), 7,51 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 8,08 min (99%).

**Ejemplo 19:1-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-5-(4-propoxifenil)imidazolidin-2,4-diona**

40 El compuesto se sintetizó partiendo de 3-(1H-imidazol-1-il)propilamina 0,358 ml (3 mmol), 4-propoxifenilcarbaldehído 0,492 g (3 mmol), n-butylisonitrilo 0,315 ml (3 mmol), cloruro de piridinio 0,347 g (3 mmol) y KOCN 0,243 g (3 mmol) como se describe en el Procedimiento 1.

45 Rendimiento: 0,065 g (6,3%); EM m/z 342,9 (M+H)<sup>+</sup>;RMN de <sup>1</sup>H: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,99-1,03 (m, 3H), 1,74-1,79 (m, 2H), 1,84-2,08 (m, 2H), 2,90-3,01 (m, 1 H), 3,45-3,54 (m, 1 H), 3,90-3,93 (m, 2H), 4,15-4,28 (m, 2H), 5,06 (s, 1 H), 6,94-6,96 (m, 2H), 7,18-7,20 (m, 2H), 7,51 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 10,35min (98%).

**Ejemplo 20:1-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-5-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)imidazolidin-2,4-diona**

El compuesto se sintetizó partiendo de 3-(1H-imidazol-1-il)propilamina 0,358 ml (3 mmol), 3-fluoro-4-(trifluorometil)fenilcarbaldehído 0,576 g (3 mmol), n-butylisonitrilo 0,315 ml (3 mmol), cloruro de piridinio 0,347 g (3

mmol) y KOCN 0,243 g (3 mmol) como se describe en el Procedimiento 1.

Rendimiento: 0,017 g (1,5%); EM m/z 371,1 (M+H)<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,84-2,08 (m, 2H), 2,90-3,01 (m, 1 H), 3,45-3,54 (m, 1 H), 4,15-4,28 (m, 2H), 5,31 (s, 1 H), 7,34-7,40 (m, 2H), 7,51 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,66-7,67 (m, 1 H), 8,85 (s, 1 H), HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 10,96 min (95%).

5 **Ejemplo 21: 1-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-5-(4-bifenil)imidazolidin-2,4-diona**

El compuesto se sintetizó partiendo de 3-(1H-imidazol-1-il)propilamina 0,358 ml (3 mmol), 4-fenilbenzaldehído 0,546 g (3 mmol), n-butilisonitrilo 0,315 ml (3 mmol), cloruro de piridinio 0,347 g (3 mmol) y KOCN 0,243 g (3 mmol) como se describe en el Procedimiento 1.

10 Rendimiento: 0,23 g (21%); EM m/z 361,2 (M+H)<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,84-2,08 (m, 2H), 2,90-3,01 (m, 1 H), 3,45-3,54 (m, 1 H), 4,15-4,28 (m, 2H), 5,31 (s, 1 H), 7,31-7,44 (m, 5H), 7,53 (s, 1 H), 7,59-7,61 (m, 3H), 7,67-7,69 (m, 2H), 8,85 (s, 1 H), HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 11,65 min (100%).

**Ejemplo 22: 1-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-5-(3-clorofenil)imidazolidin-2,4-diona**

15 El compuesto se sintetizó partiendo de 3-(1H-imidazol-1-il)propilamina 0,358 ml (3 mmol), 3-clorofenilcarbaldehído 0,42 g (3 mmol), n-butilisonitrilo 0,315 ml (3 mmol), cloruro de piridinio 0,347 g (3 mmol) y KOCN 0,243 g (3 mmol) como se describe en el Procedimiento 1.

Rendimiento: 0,220 g (23%); EM m/z 319,1 (M+H)<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,84-2,08 (m, 2H), 2,90-3,01 (m, 1 H), 3,45-3,54 (m, 1 H), 4,15-4,28 (m, 2H), 5,16 (s, 1 H), 7,23-7,26 (m, 1 H), 7,35(s, 1 H), 7,41-7,42 (m, 2H) 7,54 (s, 1 H), 7,62-7,63 (m, 1 H), 8,90 (s, 1 H), HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 8,53 min (99%).

**Ejemplo 23: 1-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-5-(2-clorofenil)imidazolidin-2,4-diona**

20 El compuesto se sintetizó partiendo de 3-(1H-imidazol-1-il)propilamina 0,358 ml (3 mmol), 2-clorobenzaldehído 0,420 g (3 mmol), n-butilisonitrilo 0,315 ml (3 mmol) cloruro de piridinio 0,347 g (3 mmol) y KOCN 0,243 g (3 mmol) como se describe en el Procedimiento 1.

25 Rendimiento: 0,15 g (15%); EM m/z 351,0 (M+H)<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,84-2,08 (m, 2H), 2,90-3,01 (m, 1H), 3,45-3,54 (m, 1H), 4,15-4,28 (m, 2H), 5,31 (s, 1H), 7,39-7,49 (m, 4H), 7,53(s, 1 H) 7,60 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H) HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 7,31 min (94%).

**Ejemplo 24: 1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-5-fenilimidazolidin-2,4-diona**

El compuesto se sintetizó partiendo de (3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)amina 0,278 g (2 mmol), benzaldehído 0,202 ml (2 mmol), bencilisonitrilo 0,245 ml (2 mmol) cloruro de piridinio 0,231 g (2 mmol) y KOCN 0,165 g (2 mmol) como se describe en el Procedimiento 1.

30 Rendimiento: 0,095 g (15%); EM m/z 299,3 (M+H)<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,87-1,99 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 3,02-3,09 (m, 1 H), 3,50-3,57 (m, 1 H), 4,08-4,18 (m, 2H), 5,15 (s, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,31-7,33 (m, 2H), 7,39-7,44 (m, 3H), 8,82 (s, 1 H) HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 7,20 min (98%).

**Ejemplo 25: 5-(2-bromo-5-fluorofenil)-1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)imidazolidin-2,4-diona**

35 El compuesto se sintetizó partiendo de (3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)amina 0,278 g (2 mmol), 2-bromo-5-fluorofenilcarbaldehído 0,406 g (2 mmol), bencilisonitrilo 0,245 ml (2 mmol) cloruro de piridinio 0,231 g (2 mmol) y KOCN 0,165 g (2 mmol) como se describe en el Procedimiento 1.

Rendimiento: 0,015 g (1,8%); EM m/z 395,2 (M+H)<sup>+</sup>; 397,2 (M+H, isótopo)<sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup>H: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,87-1,99 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 3,02-3,09 (m, 1 H), 3,50-3,57 (m, 1 H), 4,08-4,18 (m, 2H), 5,31 (s, 0,5H), 5,76 (s, 0,5H), 7,01-7,16 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 8,86 (s, 1 H) HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 8,80 min (100%).

40 **Ejemplo 26: 1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-5-(4-propoxifenil)imidazolidin-2,4-diona**

El compuesto se sintetizó partiendo de (3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)amina 0,278 g (2 mmol), 4-propoxifenilcarbaldehído 0,316 ml (2 mmol), bencilisonitrilo 0,245 ml (2 mmol), cloruro de piridinio 0,231 g (2 mmol) y KOCN 0,165 g (2 mmol) como se describe en el Procedimiento 1.

45 Rendimiento: 0,08 g (11%); EM m/z 357,3 (M+H)<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,01-1,05 (m, 3H), 1,77-1,81 (m, 2H), 1,86-1,96 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 3,02-3,09 (m, 1 H), 3,45-3,51 (m, 1 H), 3,92-3,95 (m, 2H), 4,10-4,15 (m, 2H), 5,08 (s, 1 H), 6,96-6,98 (m, 2H), 7,21-7,32 (m, 2H), 7,28 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 10,85 min (96%).

**Ejemplo 27: 1-[3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-5-(4-fenilfenil)imidazolidin-2,4-diona**

El compuesto se sintetizó partiendo de (3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)amina 0,278 g (2 mmol), 4-

fenilbenzaldehído 0,364 g (2 mmol), bencilisonitrilo 0,245 ml (2 mmol) cloruro de piridinio 0,231 g (2 mmol) y KOCN 0,165 g (2 mmol) como se describe en el Procedimiento 1.

5 Rendimiento: 0,115 g (15%); EM m/z 375,2 (M+H)<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,87-1,99 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 3,02-3,09 (m, 1 H), 3,50-3,57 (m, 1 H), 4,08-4,18 (m, 2H), 5,15 (s, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,33-7,46 (m, 5H), 7,60-7,63 (m, 2H), 7,69-7,72 (m, 2H), 8,85 (s, 1 H) HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 12,11 min (97%).

**Ejemplo 28: 5-(3-clorofenil)-1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)imidazolidin-2,4-diona**

El compuesto se sintetizó partiendo de (3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)amina 0,278 g (2 mmol), 3-clorofenilcarbaldehído 0,226 ml (2 mmol), bencilisonitrilo 0,245 ml (2 mmol) cloruro de piridinio 0,231 g (2 mmol) y KOCN 0,165 g (2 mmol) como se describe en el Procedimiento 1.

10 Rendimiento: 0,113 g (17,2%); EM m/z 333,0 (M+H)<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,87-1,99 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 3,02-3,09 (m, 1 H), 3,50-3,57 (m, 1 H), 4,08-4,18 (m, 2H), 5,15 (s, 1H), 7,28-7,29 (m, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,42-7,46 (m, 2H), 8,84 (s, 1 H), HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 8,96 min (96%).

**Ejemplo 29: 1-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-5-fenilimidazolidin-2,4-diona**

15 El compuesto se sintetizó partiendo de 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil amina 0,250 g (1,8 mmol), benzaldehído 0,182 ml (1,8 mmol), bencilisonitrilo 0,220 ml (1,8 mmol) cloruro de piridinio 0,210 g (1,8 mmol) y KOCN 0,150 g (1,8 mmol) como se describe en el Procedimiento 1.

Rendimiento: 0,065 g (12%); EM m/z 299,2 (M+H)<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,84-1,91 (m, 1H), 1,97-2,04 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,93-2,99 (m, 1H), 3,47-3,59 (m, 1H), 4,09-4,18 (m, 2H), 5,15 (s, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,27-7,38 (m, 3H), 7,40-7,45 (m, 2H), 8,71 (s, 1 H), HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 6,93 min (99%).

20 **Ejemplo 30: 1-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-5-(4-bifenil)imidazolidin-2,4-diona**

El compuesto se sintetizó partiendo de 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil amina 0,250 g (1,8 mmol), 4-fenilbenzaldehído 0,220 g (1,8 mmol), bencilisonitrilo 0,220 ml (1,8 mmol), cloruro de piridinio 0,210 g (1,8 mmol) y KOCN 0,150 g (1,8 mmol) como se describe en el Procedimiento 1.

25 Rendimiento: 0,135 g (19,9%); EM m/z 375,1 (M+H)<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,84-1,91 (m, 1 H), 1,97-2,04 (m, 1 H), 2,30 (s, 3H), 2,93-2,99 (m, 1 H), 3,47-3,59 (m, 1 H), 4,09-4,18 (m, 2H), 5,15 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,33-7,46 (m, 5H), 7,61-7,63 (m 2H), 7,69-7,71 (m 2H), 8,75 (s, 1 H), HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 11,55 min (98%).

**Ejemplo 31: 5-(3-clorofenil)-1-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)imidazolidin-2,4-diona**

30 El compuesto se sintetizó partiendo de 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propilamina 0,250 g (1,8 mmol), 3-clorofenilcarbaldehído 0,204 ml (1,8 mmol), bencilisonitrilo 0,220 ml (1,8 mmol) cloruro de piridinio 0,210 g (1,8 mmol) y KOCN 0,150 g (1,8 mmol) como se describe en el Procedimiento 1.

Rendimiento: 0,10 g (17%); EM m/z 333,0 (M+H)<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,84-1,91 (m, 1H), 1,97-2,04 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,93-2,99 (m, 1H), 3,47-3,59 (m, 1H), 4,09-4,18 (m, 2H), 5,15 (s, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 8,75 (s, 1H) HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 8,64 min (92%).

**Ejemplo 32: 3-(1H-benzimidazol-5-il)-1',3'-dihidro-2H,5H-espiro[imidazolidin-4,2'-indene]-2,5-diona**

35 El compuesto se sintetizó partiendo de 5-aminobenzimidazol 0,4 g (3 mmol), indan-2-ona 0,4 g (3 mmol), n-butilisonitrilo 0,316 ml (3 mmol), cloruro de piridinio 0,347 g (3 mmol) y KOCN 0,244 g (3 mmol) como se describe en el Procedimiento 1.

40 Rendimiento: 0,044 g (4,6%); EM m/z 319,3 (M+H)<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 3,46-3,50 (d, 2H, J<sub>1</sub> = 17,2 Hz), 3,63 - 3,68 (d, 2H, 17,22), 6,97 - 7,02 (m, 4H), 7,47 - 7,59 (d, 1 H, J<sub>1</sub> = 7,2 Hz), 7,59 - 7,63 (d, 1 H, 7,2 Hz), 7,71 (s, 1 H), 9,2 (s, 1H), HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 9,20 min (97 %).

**Ejemplo 33: 5-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-6-il)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2-tioxoimidazolidin-4-ona**

El compuesto se sintetizó partiendo de 5-aminobenzimidazol 0,013 g (0,1 mmol), benzo[c][1,2,5]tiadiazol-6-ilcarbaldehído 0,016 g (0,1 mmol), n-butilisonitrilo 0,010 ml (0,1 mmol), cloruro de piridinio 0,012 g (0,1 mmol) y KSCN 0,01 g (0,1 mmol) como se describe en el Procedimiento 2.

45 Rendimiento: 0,0045 g (12%); EM m/z 367,2 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC (λ = 220 nm, [B]): tr 1,91 min (94%).

**Ejemplo 34: 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-fenil-2-tioxoimidazolidin-4-ona**

El compuesto se sintetizó partiendo de 5-aminobenzimidazol 0,013 g (0,1 mmol), benzaldehído 0,01 ml (0,1 mmol), n-butilisonitrilo 0,010 ml (0,1 mmol), cloruro de piridinio 0,012 g (0,1 mmol) y KSCN 0,01 g (0,1 mmol) como se describe en el Procedimiento 2.

Rendimiento: 0,0069 g (22%); EM m/z 309,3 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC ( $\lambda$  = 220 nm, [B]): tr 1,52 min (96%).

**Ejemplo 35: 1-(1H-benzimidazol-5-il)-5-(1,1'-bifenil-4-il)-2-tioxoimidazolidin-4-ona**

5 El compuesto se sintetizó partiendo de 5-aminobenzimidazol 0,013 g (0,1 mmol), 4-fenilbenzaldehído 0,018 g (0,1 mmol), n-butylisocianuro 0,010 ml (0,1 mmol), cloruro de piridinio 0,012 g (0,1 mmol) y KSCN 0,01 g (0,1 mmol) como se describe en el Procedimiento 2.

Rendimiento: 0,00346 g (8,9%); EM m/z 385,5 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC ( $\lambda$  = 220 nm, [B]): tr 2,93 min (96%).

**Ejemplo 36: 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-tioxoimidazolidin-4-ona**

10 El compuesto se sintetizó partiendo de 5-aminobenzimidazol 0,013 g (0,1 mmol), 3-hidroxi-4-metoxifenilcarbaldehído 0,015 g (0,1 mmol), n-butylisocianuro 0,010 ml (0,1 mmol), cloruro de piridinio 0,012 g (0,1 mmol) y KSCN 0,01 g (0,1 mmol) como se describe en el Procedimiento 2.

Rendimiento: 0,00162 g (3,5%); EM m/z 355,3 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC ( $\lambda$  = 220 nm, [B]): tr 0,81 min (92%).

**Ejemplo 37: 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-fenil-4-tioxoimidazolidin-2-ona**

El compuesto se sintetizó partiendo de 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(metilimino)-5-fenilimidazolidin-2-ona 0,076 g (0,25 mmol), y Na<sub>2</sub>S 0,029 g (0,375 mmol) como se describe en el Procedimiento 3.

15 Rendimiento: 0,0092 g (12%); EM m/z 309,5 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC ( $\lambda$  = 220 nm, [B]): tr 2,61 min (64%).

**Ejemplo 38: 1-(1H-benzimidazol-5-il)-5-(1,1'-bifenil-4-il)-4-tioxoimidazolidin-2-ona**

El compuesto se sintetizó partiendo de 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(metilimino)-5-(1,1'-bifenil-4-ilo)imidazolidin-2-ona 0,095 g (0,25 mmol) Na<sub>2</sub>S 0,029 g (0,375 mmol) como se describe en el Procedimiento 3.

Rendimiento: 0,00036 g (0,37%); EM m/z 385,4 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC ( $\lambda$  = 220 nm, [B]): tr 3,02 min (97%).

20 **Ejemplo 39: 3-(1H-benzimidazol-5-il)-5-tioxo-1',3'-dihidro-2H-espiro[imidazolidin-4,2'-inden]-2-ona**

El compuesto se sintetizó partiendo de 3-(1H-benzimidazol-5-il)-4-(metilimino)-1',3'-dihidro-2H-espiro[imidazolidin-4,2'-inden]-2-ona 0,082 g (0,25 mmol) y Na<sub>2</sub>S 0,029 g (0,375 mmol) como se describe en el Procedimiento 3.

Rendimiento: 0,0016 g (1,9%); EM m/z 335,2 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC ( $\lambda$  = 220 nm, [D]): tr 2,81 min (84%).

**Ejemplo 40: 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-clorofenil)-4-tioxoimidazolidin-2-ona**

25 El compuesto se sintetizó partiendo de 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-clorofenil)-4-(metilimino)imidazolidin-2-ona 0,084 g (0,25 mmol) y Na<sub>2</sub>S 0,029 g (0,375 mmol) como se describe en el Procedimiento 3.

Rendimiento: 0,00088 g (1,0%); EM m/z 343,8 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC ( $\lambda$  = 220 nm, [D]): tr 2,73 min (99%).

**Ejemplo 41: 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2,3,4-trifluorofenil)-4-tioxoimidazolidin-2-ona**

30 El compuesto se sintetizó partiendo de 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2,3,4-trifluorofenil)-4-(metilimino)imidazolidin-2-ona 0,090 g (0,25 mmol) y Na<sub>2</sub>S 0,029 g (0,375 mmol) como se describe en el Procedimiento 3.

Rendimiento: 0,00613 g (6,7%); EM m/z 363,2 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC ( $\lambda$  = 220 nm, [D]): tr 2,02 min (97%).

**Ejemplo 42: 1-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-tioxoimidazolidin-2-ona**

35 El compuesto se sintetizó partiendo de 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-(metilimino)imidazolidin-2-ona 0,100 g (0,25 mmol) y Na<sub>2</sub>S 0,029 g (0,375 mmol) como se describe en el Procedimiento 3.

Rendimiento: 0,00071 g (0,6%); EM m/z 406,2 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC ( $\lambda$  = 220 nm, [D]): tr 2,94 min (90%).

**Ejemplo 43: 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-4-tioxoimidazolidin-2-ona**

40 El compuesto se sintetizó partiendo de 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-4-(metilimino)imidazolidin-2-ona 0,088 g (0,25 mmol) y Na<sub>2</sub>S 0,029 g (0,375 mmol) como se describe en el Procedimiento 3.

Rendimiento: 0,0055 g (6,1%); EM m/z 359,2 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC ( $\lambda$  = 220 nm, [D]): tr 3,12 min (97%).

**Ejemplo 44: 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-cloro-3-metilfenil)-4-tioxoimidazolidin-2-ona**



El compuesto se sintetizó partiendo de 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-cloro-3-metilfenil)-4-(metilimino)imidazolidin-2-ona 0,088 g (0,25 mmol) y Na<sub>2</sub>S 0,029 g (0,375 mmol) como se describe en el Procedimiento 3.

Rendimiento: 0,00221 g (2,4%); EM m/z 357,2 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC (λ = 220 nm, [D]): tr 3,21 min (80%).

#### Ejemplo 45: 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-metil-5-fenilimidazolidin-2,4-diona

5 El compuesto se sintetizó partiendo de 5-aminobenzimidazol 0,266 g (2 mmol), di-(1H-imidazol-1-il)metanona 0,324 g (2 mmol), cloruro de metilamina 0,135 g (2 mmol) TEA 0,255 ml (2 mmol) e hidrato de fenilgloxal 0,102 g (0,67 mmol) de acuerdo con el Procedimiento 4.

10 Rendimiento: 0,045 g (7,5%); EM m/z 307,4 (M+H)<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz): δ 3,00 (s, 3H); 6,05 (s, H); 7,23-7,32 (m, 3H); 7,36-7,39 (m, 2H); 7,54-7,56 (dd, H, <sup>3</sup>J=8,9 Hz <sup>4</sup>J=1,9 Hz); 7,65-7,68 (d, H, <sup>3</sup>J=8,9 Hz); 7,91 (d, H, <sup>4</sup>J=1,9 Hz); 9,05 (s, H), HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 8,45 min (99 %).

#### Procedimientos analíticos

HPLC:

15 Procedimiento [A]: El sistema de HPLC analítico consistía en un dispositivo Merck-Hitachi (modelo LaChrom®) que usa una columna analítica LUNA<sup>®</sup> RP 18 (5 μm) (longitud: 125 mm, diámetro: 4 mm) y un detector de haz de diodos (DAD) con λ = 214 nm como longitud de onda comunicada en el informe. Los compuestos se analizaron usando un gradiente a un caudal de 1 ml/min; en el que el eluyente (A) era acetonitrilo, el eluyente (B) era agua, conteniendo ambos ácido trifluoroacético al 0,1 % (v/v) aplicando el gradiente siguiente: 0 min - 5 min → 5% de (A), 5 min - 17 min → 5 - 15% de (A), 15 min - 27 min → 15 - 95% de (A), 27 min - 30 min → 95% de (A), Procedimiento [B]: 0 min - 20 min → 5-60 % de (A), 15 min - 20 min → 60 - 95 % de (A), 20 min - 23 min → 95 % de (A), Procedimiento [C]: 0 min-20 min → 5 - 60 % de (A), 20 min - 25 min → 60 - 95 % de (A), 25 min - 30 min → 95 % de (A).

25 Procedimiento [B]: El sistema de HPLC analítico consistía en un dispositivo Agilent MSD 1100 que usa una columna analítica Waters SunFire RP 18 (2,5 μm), (longitud: 50 mm, diámetro: 2,1 mm), y un detector de haz de diodos (DAD) con λ = 254 nm como longitud de onda comunicada en el informe. Los compuestos se analizaron usando un gradiente a un caudal de 0,6 ml/min; en el que el eluyente (A) era acetonitrilo, el eluyente (B) era agua y el eluyente (C) era ácido fórmico al 2% en acetonitrilo aplicando el gradiente siguiente:

Tiempo (minutos)	% de disolvente B	% de disolvente C
0	90	5
2,5	10	5
4	10	5
4,5	90	5
6	90	5

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

Espectrometría de masas, espectroscopía de RMN:

30 Los espectros de masas de IEP se obtuvieron con un espectrómetro SCIEX API 365 (Perkin Elmer) utilizando el modo de ionización positivo.

35 Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz) se registraron en un BRUKER AC 500. El disolvente fue DMSO-D<sub>6</sub>, a menos que se indique lo contrario. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm) hacia abajo a partir de tetrametilsilano. Los patrones de desdoblamiento se han designado como sigue: s (singlete), d (doblete), dd (doblete de dobletes), t (triplete), m (multiplete) y ancho (señal ancha).

#### Espectrometría de masas MALDI-TOF

40 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 estaba equipado con un láser de nitrógeno de 337 nm, una fuente de aceleración de potencial (5 kV) y un tubo de vuelo de 1,0 m. La operación del detector fue en el modo positivo y las señales se registran y se filtran usando el osciloscopio de almacenamiento digital LeCroy 9350M conectado a un ordenador personal. Se mezclaron muestras (5 μl) con volúmenes iguales de la solución

de matriz. Para la solución 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 ( $\approx 1 \mu\text{l}$ ) de la mezcla de matriz-analito se transfirió a una punta de la sonda y se evaporó inmediatamente en una cámara de vacío (accesorio de preparación de muestras Hewlett-Packard G2024A) para garantizar la rápida y homogénea cristalización de muestras.

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

### Separación de enantiómeros

Los enantiómeros del compuesto del ejemplo 6 se separaron por HPLC de Fase Inversa (RP-HPLC) eluyendo con agua que contiene mezcla de disolvente.

Columna: Nucleocel Alpha RP-S, 250\*4,6mm (5 $\mu\text{m}$ )

Eluyente: A: agua

B: acetonitrilo

30-70% B en 40min

Caudal: 0,3 ml/min, 30°C

Detección: 220 nm

Retención: E1: 26,99 min

E2: 28,67min

La potencia inhibidora de los enantiómeros separados se determinó como sigue:

	K <sub>i</sub> racemato [nM]		K <sub>i</sub> enantiómeros [nM]			
			E2		E1	
	hQC (pH8)	IsoQC (pH8)	hQC (pH8)	hQC (pH6)	hQC (pH8)	hQC (pH6)
Ejemplo 6	38	4	4,87	15,9	537	n.d.

Las potencias inhibitoras se obtuvieron usando el procedimiento de ensayo de inhibidor expuesto en los ejemplos biológicos siguientes.

20

### Ejemplos biológicos

#### Evaluación de la 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  $\mu\text{l}$ . 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  $\mu\text{mol}$  de pGlu- $\beta$ NA a partir de H-Gln- $\beta$ NA por minuto bajo las condiciones descritas.

30

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

#### Ensayo espectrofotométrico de QC

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

#### Ensayo de inhibidor

- 20 Para el ensayo de inhibidor, la composición de muestra fue la misma que se ha descrito anteriormente, excepto que se añadió el compuesto inhibidor supuesto. Para una prueba rápida de inhibición de QC, las muestras contenían 4 mM del inhibidor respectivo y una concentración de sustrato a 1  $K_M$ . Para investigaciones detalladas de la inhibición y 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 fidedigna 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.
- 25

#### Resultados

Ejemplo	$CI_{50}$ [ $\mu$ M]	$K_i$ [ $\mu$ M]
1	0,0697	0,00607
2	0,741	0,0413
3	0,0349	0,048
4	0,56	0,0516
5	0,182	0,0348
6	0,234	0,0038
7	0,43	0,0655
9	0,00308	0,00324
11	0,048	0,00413
12	0,523	0,036
13	0,298	0,0428
14	0,173	0,0217
15	0,54	0,0585
16	0,128	0,0136
32	0,821	0,159
40	0,256	0,0459

41	0,485	0,0853
42	0,024	0,00649
43	0,326	0,0177

**Evaluación de logBB**

5 La evaluación del nivel de compuesto en cerebro y el logBB se realizó en ratones. El compuesto se aplicó mediante una única inyección i.v. Se aplicó a cada animal una dosis de 10 mg/ml de PBS que contenía DMSO al 10 % y Tween80 al 10 %. Se analizaron por compuesto al menos tres animales. Los animales se sacrificaron 1 h después de la aplicación del compuesto y se recogió sangre por punción cardíaca. El suero se preparó a partir de la sangre. Los animales se perfundieron con PBS y se recogieron los cerebros.

Se determinó el nivel de compuesto en suero y cerebro por análisis de HPLC-EM/EM. Los LogBB se calcularon como sigue:

10 
$$\text{LogBB} = \log \frac{C_{\text{cerebro}}}{C_{\text{suero}}}$$

Resultados:

Ejemplo N°.	logBB de ratón 1 h después de inyección i.v.	Concentración en cerebro 1 h después de la aplicación (ng/g)
1	-0,67	117,7
3	-1,42	17,1
6	-1,6	126,1
7	-2,5	38,2
13	-1,4	31,4
14	-1,6	20,2
32	-1,2	11,7

**Tratamiento de ratones Aβ-transgénicos**

15 Con el fin de demostrar la eficacia *in vivo* de los compuestos de la presente invención, se trataron por vía oral con el compuesto del ejemplo 6 ((1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-propoxifenil)imidazolidin-2,4-diona) ratones transgénicos (tg), que sobreexpresan AβQ3-42 específicamente en neuronas, que se cicla por QC a AβpE3-42, y cuyos ratones desarrollan un grave fenotipo neurodegenerativo. El compuesto del ejemplo 6 se implementó en la dieta y los animales transgénicos se trataron por vía oral. El tratamiento se especifica en la tabla siguiente. Los ratones usados en este estudio se produjeron como se describe en el documento WO 2009/034158.

Grupo	Tratamiento	Especificación	Análisis
1.) control negativo	vehículo	ratones tg de 1 mes que reciben ssniff R/M, 10 mm; 19% de proteína durante dos meses <i>ad libitum</i>	Evaluación de la concentración de pGlu-Aβ en fracciones de homogeneizado de cerebro en SDS y ácido fórmico
2.) inhibidor de QC baja dosis	Compuesto del Ejemplo 6	ratones tg de 1 mes que reciben ssniff R/M, 10 mm; 19% de proteína que contiene 4,8 g/kg de compuesto del ejemplo 6 durante dos meses <i>ad libitum</i>	Evaluación de la concentración de pGlu-Aβ en fracciones de homogeneizado de cerebro en SDS y ácido fórmico

20 Después del tratamiento, se sacrificaron los ratones tg, se extirparon los cerebros del cráneo, se lavaron con

solución salina enfriada con hielo y se colocaron poco después en papel de filtro. Los tejidos cerebrales sin cerebelo se homogeneizaron (homogeneizador Dounce) en 2,5 ml de SDS al 2 % en agua destilada (fracción de lavado de SDS), se sometieron a ultrasonidos y centrifugaron a 75.000 x g durante 1 hora a 4 °C. El líquido sobrenadante se eliminó y el sedimento se resuspendió en 0,5 ml de ácido fórmico al 70 % (fracción de ácido fórmico) y neutralizó mediante la adición de 9,5 ml de solución Tris 1M. El ácido fórmico (AF) se considera como el homogeneizado que contiene los péptidos A $\beta$  altamente insolubles, incluyendo las especies pGlu-A $\beta$  (Kawarabayashi y col., (2001), J. Neurosci. 21, 372-381). Se llevaron a cabo ensayos ELISA específicos para A $\beta$ <sub>x-40</sub>, A $\beta$ <sub>x-42</sub> y A $\beta$ <sub>3(pE)-42</sub> (todos de IBL, Hamburgo, Alemania) según el manual del fabricante. Las muestras se diluyeron para ajustarse en el intervalo de la curva patrón que usa el tampón EIA, que se suministra con los kits ELISA.

El análisis de los homogeneizados cerebrales de la fracción de ácido fórmico se muestra en la Figura 1. El tratamiento con el inhibidor condujo a una reducción en la concentración de pGlu-A $\beta$  por debajo del límite de cuantificación, representando así un efecto de tratamiento significativo del compuesto. El experimento de tratamiento por tanto muestra claramente que:

1. El inhibidor de QC pasa la barrera hematoencefálica en ratones, puesto que el transgen, A $\beta$ , es expresado únicamente en neuronas y solo se analizó tejido cerebral,
2. El inhibidor de QC reduce la concentración de pGlu-A $\beta$  mediante la inhibición de QC en el tejido cerebral, debido a que la concentración de A $\beta$  modificado por pGlu se redujo de forma significativa y
3. El inhibidor de QC inhibe QC en las células, puesto que se ha demostrado que la modificación de A $\beta$  por pGlu es un proceso intracelular (Cynis, H. y col. (2008) Biochemistry 47, 7405-13)

Mediante el uso del esquema de tratamiento presentado, es posible probar la eficacia de inhibidores de QC para la preparación de un medicamento para tratar trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Alzheimer. El esquema de tratamiento podría aplicarse en general para la reducción de la producción de péptidos amiloidogénicos, tales como A $\beta$ pE3-40 y A $\beta$ pE3-42 en modelos de enfermedad de Alzheimer esporádica y neurodegeneración en síndrome de Down, así como otros péptidos amiloidogénicos modificados por pGlu, por ejemplo, ADan o ABri, en modelos de demencia familiar británica o familiar danesa.

Los primeros inhibidores de QC se divulgaron en los documentos WO 2004/098591 y WO 2005/075436. Otros inhibidores de QC se describen en los documentos 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 y WO 2008/128987.

Los compuestos y combinaciones de la invención pueden tener la ventaja de que son, por ejemplo, más potentes, más selectivos, tienen menos efectos secundarios, tienen mejor formulación y propiedades de estabilidad, tienen mejores propiedades farmacocinéticas, tienen mayor biodisponibilidad, son capaces de cruzar la barrera hematoencefálica y son más eficaces en el cerebro de mamíferos, son más compatibles o eficaces en combinación con otros fármacos o se sintetizan más fácilmente que otros compuestos de la técnica anterior.

A lo largo de toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera otra cosa, la palabra 'comprenden', y variaciones tales como 'comprende' y 'que comprende', se entenderá que implican la inclusión de un número entero, etapa, grupo de números enteros o grupo de etapas establecidos, pero no la exclusión de cualquier otro número entero, etapa, grupo de números enteros o grupo de etapas.

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

#### **Ejemplo 44: 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-cloro-3-metilfenil)-4-tioxoimidazolidin-2-ona**

El compuesto se sintetizó partiendo de 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-cloro-3-metilfenil)-4-(metilimino)imidazolidin-2-ona 0,088 g (0,25 mmol) y Na<sub>2</sub>S 0,029 g (0,375 mmol) como se describe en el Procedimiento 3.

Rendimiento: 0,00221 g (2,4%); EM m/z 357,2 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC ( $\lambda$  = 220 nm, [D]): tr 3,21 min (80%).

#### **Ejemplo 45: 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-metil-5-fenilimidazolidin-2,4-diona**

El compuesto se sintetizó partiendo de 5-aminobenzimidazol 0,266 g (2 mmol), di-(1H-imidazol-1-il)metanona 0,324 g (2 mmol), cloruro de metilamina 0,135 g (2 mmol) TEA 0,255 ml (2 mmol) e hidrato de fenilglioxal 0,102 g (0,67 mmol) de acuerdo con el Procedimiento 4.

Rendimiento: 0,045 g (7,5%); EM m/z 307,4 (M+H)<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz):  $\delta$  3,00 (s, 3H); 6,05 (s, H); 7,23-7,32 (m, 3H); 7,36-7,39 (m, 2H); 7,54-7,56 (dd, H, <sup>3</sup>J=8,9 Hz <sup>4</sup>J=1,9 Hz); 7,65-7,68 (d, H, <sup>3</sup>J=8,9 Hz); 7,91 (d, H, <sup>4</sup>J=1,9 Hz); 9,05 (s, H), HPLC ( $\lambda$  = 214 nm, [A]): tr 8,45 min (99 %).

#### **Ejemplo 46: 1-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-fenilimidazolidin-2,4-diona**

El compuesto se sintetizó partiendo de 1-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)urea 0,03 g (0,170 mmol) y hidrato de fenilglicoxal 0,028 g (0,20 mmol) de acuerdo con el Procedimiento 4.

5 Rendimiento: 0,021 g (42%); EM m/z 293,2 (M+H)<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz): δ 6,05 (s, 1H), 7,31-7,51 (m, 5H), 7,58-7,67 (m, 1 H), 7,89 - 7,94 (m, 1 H), 7,97-8,00 (m, 1 H), 8,09 - 8,13 (m, 1 H), 8,69 - 8,76 (m, 1 H), 11,92 (s, 1 H), HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 8,36 min (95%).

### Procedimientos analíticos

HPLC:

10 Procedimiento [A]: El sistema de HPLC analítico consistía en un dispositivo Merck-Hitachi (modelo LaChrom®) que usa una columna analítica LUNA® RP 18 (5 μm) (longitud: 125 mm, diámetro: 4 mm) y un detector de haz de diodos (DAD) con λ = 214 nm como longitud de onda comunicada en el informe. Los compuestos se analizaron usando un gradiente a un caudal de 1 ml/min; en el que el eluyente (A) era acetonitrilo, el eluyente (B) era agua, conteniendo ambos ácido trifluoroacético al 0,1 % (v/v) aplicando el gradiente siguiente: 0 min - 5 min → 5% de (A), 5 min - 17 min → 5 - 15% de (A), 15 min - 27 min → 15 - 95% de (A), 27 min - 30 min → 95% de (A), Procedimiento [B]: 0 min - 15 min → 5-60 % de (A), 15 min - 20 min → 60 - 95 % de (A), 20 min - 23 min → 95 % de (A), Procedimiento [C]: 0 min-20 min → 5 - 60 % de (A), 20 min - 25 min → 60 - 95 % de (A), 25 min - 30 min → 95 % de (A).

20 Procedimiento [B]: El sistema de HPLC analítico consistía en un dispositivo Agilent MSD 1100 que usa una columna analítica Waters SunFire RP 18 (2,5 μm), (longitud: 50 mm, diámetro: 2,1 mm), y un detector de haz de diodos (DAD) con λ = 254 nm como longitud de onda comunicada en el informe. Los compuestos se analizaron usando un gradiente a un caudal de 0,6 ml/min; en el que el eluyente (A) era acetonitrilo, el eluyente (B) era agua y el eluyente (C) era ácido fórmico al 2% en acetonitrilo aplicando el gradiente siguiente:

Tiempo (minutos)	% de disolvente B	% de disolvente C
0	90	5
2,5	10	5
4	10	5
4,5	90	5
6	90	5

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

Espectrometría de masas, espectroscopía de RMN:

25 Los espectros de masas de IEP se obtuvieron con un espectrómetro SCIEX API 365 (Perkin Elmer) utilizando el modo de ionización positivo.

30 Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz) se registraron en un BRUKER AC 500. El disolvente fue DMSO-D<sub>6</sub>, a menos que se indique lo contrario. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm) hacia abajo a partir de tetrametilsilano. Los patrones de desdoblamiento se han designado como sigue: s (singlete), d (doblete), dd (doblete de dobletes), t (triplete), m (multiplete) y ancho (señal ancha).

### Espectrometría de masas MALDI-TOF

35 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 estaba equipado con un láser de nitrógeno de 337 nm, una fuente de aceleración de potencial (5 kV) y un tubo de vuelo de 1,0 m. La operación del detector fue en el modo positivo y las señales se registran y se filtran usando el osciloscopio de almacenamiento digital LeCroy 9350M conectado a un ordenador personal. Se mezclaron muestras (5 μl) con volúmenes iguales de la solución de matriz. Para la solución 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 (≈ 1 μl) de la mezcla de matriz-analito se transfirió a una punta de la sonda y se evaporó inmediatamente en una cámara de vacío (accesorio de preparación de muestras Hewlett-Packard G2024A) para garantizar la rápida y homogénea cristalización de muestras.

40 Para la prueba a largo plazo de ciclación de Glu<sup>1</sup>, se incubaron péptidos derivados de Aβ en 100 μl de tampón acetato de sodio 0,1 M, pH 5,2 o tampón bis-Tris 0,1 M, pH 6,5 a 30 °C. Los péptidos se aplicaron en concentraciones de [Aβ(3-

5 11)a] 0,5 mM o [A $\beta$ (3-21)a] 0,15 mM y se añadieron 0,2 U de QC cada 24 horas. En el caso de A $\beta$ (3-21)a, los ensayos contenían 1 % de DMSO. A diferentes tiempos, las muestras se sacan del tubo de ensayo, los péptidos se extraen usando ZipTips (Millipore) según las recomendaciones del fabricante, se mezclan con solución de matriz (1:1 v/v) y posteriormente se registran los espectros de masas. Los controles negativos no contienen QC o enzima desactivada por calor. Para los estudios de inhibidores, la composición de muestra fue la misma que se ha descrito anteriormente, con excepción del compuesto inhibidor añadido (5 mM o 2 mM de un compuesto de prueba de la invención).

#### Separación de enantiómeros

Los enantiómeros del compuesto de ejemplo 6 se separaron por HPLC de Fase Inversa (RP-HPLC) eluyendo con agua que contiene mezcla de disolvente.

Columna: Nucleocel Alpha RP-S, 250\*4,6mm (5 $\mu$ m)

Eluyente: A: agua

B: acetonitrilo

30-70% B en 40min

Caudal: 0,3 ml/min, 30°C

Detección: 220 nm

Retención: E1: 26,99 min

E2: 28,67min

10 **La potencia inhibidora de los enantiómeros separados se determinó como sigue:**

	K <sub>i</sub> racemato [nM]		K <sub>i</sub> enantiómeros [nM]			
			E2		E1	
	hQC (pH8)	IsoQC (pH8)	hQC (pH8)	hQC (pH6)	hQC (pH8)	hQC (pH6)
Ejemplo 6	38	4	4,87	15,9	537	n.d.

Las potencias inhibidoras se obtuvieron usando el procedimiento de ensayo de inhibidor expuesto en los ejemplos biológicos siguientes.

#### Ejemplos biológicos

15 **Evaluación de la actividad**

##### Ensayos fluorométricos

20 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.

25 En un segundo ensayo fluorométrico, 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

5 Este ensayo novedoso se usó para determinar los parámetros cinéticos para la mayoría de los sustratos de QC. La actividad de QC se analizó espectrofotométricamente usando un procedimiento continuo, que se derivó adaptando un ensayo discontinuo previo (Bateman, R. C. J. 1989 J Neurosci Methods 30, 23-28) utilizando glutamato deshidrogenasa como enzima auxiliar. Las muestras consistieron en el sustrato de QC respectivo, NADH 0,3 mM, ácido  $\alpha$ -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 el lector SPECTRAFluor Plus o el Sunrise (ambos de TECAN) para microplacas. Los datos cinéticos se evaluaron usando el software GraFit.

#### 10 Ensayo de inhibidor

15 Para el ensayo de inhibidor, la composición de muestra fue la misma que se ha descrito anteriormente, excepto que se añadió el compuesto inhibidor supuesto. Para una prueba rápida de inhibición de QC, las muestras contenían 4 mM del inhibidor respectivo y una concentración de sustrato a 1  $K_M$ . Para investigaciones detalladas de la inhibición y 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 fidedigna de la inhibición de QC. La constante inhibidora se evaluó ajustando el conjunto de curvas de progreso a la ecuación general para la inhibición competitiva usando el software GraFit.

#### Resultados

Ejemplo	$CI_{50}$ [ $\mu$ M]	$K_i$ [ $\mu$ M]
1	0,0697	0,00607
2	0,741	0,0413
3	0,0349	0,048
4	0,56	0,0516
5	0,182	0,0348
6	0,234	0,0038
7	0,43	0,0655
9	0,00308	0,00324
11	0,048	0,00413
12	0,523	0,036
13	0,298	0,0428
14	0,173	0,0217
15	0,54	0,0585
16	0,128	0,0136
32	0,821	0,159
40	0,256	0,0459
41	0,485	0,0853
42	0,024	0,00649
43	0,326	0,0177

#### 20 Evaluación de logBB



La evaluación del nivel de compuesto en cerebro y el logBB se realizó en ratones. El compuesto se aplicó mediante una única inyección i.v. Se aplicó a cada animal una dosis de 10 mg/ml de PBS que contenía DMSO al 10 % y Tween80 al 10 %. Se analizaron por compuesto al menos tres animales. Los animales se sacrificaron 1 h después de la aplicación del compuesto y se recogió sangre por punción cardíaca. El suero se preparó a partir de la sangre. Los animales se perfundieron con PBS y se recogieron los cerebros.

Se determinó el nivel de compuesto en suero y cerebro por análisis de HPLC-EM/EM. Los LogBB se calcularon como sigue:

$$\text{LogBB} = \log \frac{C_{\text{cerebro}}}{C_{\text{suero}}}$$

10 Resultados:

Ejemplo N°.	logBB de ratón 1 h después de inyección i.v.	Concentración en cerebro 1 h después de la aplicación (ng/g)
1	-0,67	117,7
3	-1,42	17,1
6	-1,6	126,1
7	-2,5	38,2
13	-1,4	31,4
14	-1,6	20,2
32	-1,2	11,7

**Tratamiento de ratones Aβ-transgénicos**

Con el fin de demostrar la eficacia *in vivo* de los compuestos de la presente invención, se trataron por vía oral con el compuesto del ejemplo 6 ((1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-propoxifenil)imidazolidin-2,4-diona) ratones transgénicos (tg), que sobreexpresan AβQ3-42 específicamente en neuronas, que se cicla por QC a AβE3-42, y cuyos ratones desarrollan un grave fenotipo neurodegenerativo. El compuesto del ejemplo 6 se implementó en la dieta y los animales transgénicos se trataron por vía oral. El tratamiento se especifica en la tabla siguiente. Los ratones usados en este estudio se produjeron como se describe en el documento WO 2009/034158.

Grupo	Tratamiento	Especificación	Análisis
1.) control negativo	vehículo	ratones tg de 1 mes que reciben ssniff R/M, 10 mm; 19% de proteína durante dos meses <i>ad libitum</i>	Evaluación de la concentración de pGlu-Aβ en fracciones de homogeneizado de cerebro en SDS y ácido fórmico
2.) inhibidor de QC baja dosis	Compuesto del Ejemplo 6	ratones tg de 1 mes que reciben ssniff R/M, 10 mm; 19% de proteína que contiene 4,8 g/kg de compuesto del ejemplo 6 durante dos meses <i>ad libitum</i>	Evaluación de la concentración de pGlu-Aβ en fracciones de homogeneizado de cerebro en SDS y ácido fórmico

Después del tratamiento, se sacrificaron los ratones tg, se extirparon los cerebros del cráneo, se lavaron con solución salina enfriada con hielo y se colocaron poco después en papel de filtro. Los tejidos cerebrales sin cerebelo se homogeneizaron (homogeneizador Dounce) en 2,5 ml de SDS al 2 % en agua destilada (fracción de lavado de SDS), se sometieron a ultrasonidos y centrifugaron a 75.000 x g durante 1 hora a 4 °C. El líquido sobrenadante se eliminó y el sedimento se resuspendió en 0,5 ml de ácido fórmico al 70 % (fracción de ácido fórmico) y neutralizó mediante la adición de 9,5 ml de solución Tris 1M. El ácido fórmico (AF) se considera como el homogeneizado que contiene los péptidos Aβ altamente insolubles, incluyendo las especies pGlu-Aβ (Kawarabayashi y col., (2001), J. Neurosci. 21, 372-381). Se llevaron a cabo ensayos ELISA específicos para Aβ<sub>x-40</sub>, Aβ<sub>x-42</sub> y Aβ<sub>3(pE)-42</sub> (todos de IBL, Hamburgo, Alemania) según el manual del fabricante. Las muestras se diluyeron para ajustarse en el intervalo de la

curva patrón que usa el tampón EIA, que se suministra con los kits ELISA.

El análisis de los homogeneizados cerebrales de la fracción de ácido fórmico se muestra en la Figura 1. El tratamiento con el inhibidor condujo a una reducción en la concentración de pGlu-A $\beta$  por debajo del límite de cuantificación, representando así un efecto de tratamiento significativo del compuesto. El experimento de tratamiento por tanto muestra claramente que:

- 5 1. El inhibidor de QC pasa la barrera hematoencefálica en ratones, puesto que el transgen, A $\beta$ , es expresado únicamente en neuronas y solo se analizó tejido cerebral,
2. El inhibidor de QC reduce la concentración de pGlu-A $\beta$  mediante la inhibición de QC en el tejido cerebral, debido a que la concentración de A $\beta$  modificado por pGlu se redujo de forma significativa y
- 10 3. El inhibidor de QC inhibe QC en las células, puesto que se ha demostrado que la modificación de A $\beta$  por pGlu es un proceso intracelular (Cynis, H. y col. (2008) *Biochemistry* 47, 7405-13)

Mediante el uso del esquema de tratamiento presentado, es posible probar la eficacia de inhibidores de QC para la preparación de un medicamento para tratar trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Alzheimer.

15 El esquema de tratamiento podría aplicarse en general para la reducción de la producción de péptidos amiloidogénicos, tales como A $\beta$ pE3-40 y A $\beta$ pE3-42 en modelos de enfermedad de Alzheimer esporádica y neurodegeneración en síndrome de Down, así como otros péptidos amiloidogénicos modificados por pGlu, por ejemplo, ADan o ABri, en modelos de demencia familiar británica o familiar danesa.

20 Los primeros inhibidores de QC se divulgaron en los documentos WO 2004/098591 y WO 2005/075436. Otros inhibidores de QC se describen en los documentos 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 y WO 2008/128987.

25 Los compuestos y combinaciones de la invención pueden tener la ventaja de que son, por ejemplo, más potentes, más selectivos, tienen menos efectos secundarios, tienen mejor formulación y propiedades de estabilidad, tienen mejores propiedades farmacocinéticas, tienen mayor biodisponibilidad, son capaces de cruzar la barrera hematoencefálica y son más eficaces en el cerebro de mamíferos, son más compatibles o eficaces en combinación con otros fármacos o se sintetizan más fácilmente que otros compuestos de la técnica anterior.

30 A lo largo de toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera otra cosa, la palabra 'comprenden', y variaciones tales como 'comprende' y 'que comprende', se entenderá que implican la inclusión de un número entero, etapa, grupo de números enteros o grupo de etapas establecidos, pero no la exclusión de cualquier otro número entero, etapa, grupo de números enteros o grupo de etapas.

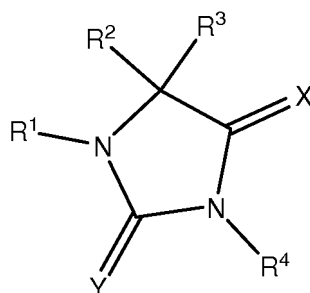
Todas las patentes y solicitudes de patente citadas a lo largo de la memoria descriptiva de la presente invención se incorporan a la presente memoria en su totalidad por referencia.

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

35

REIVINDICACIONES

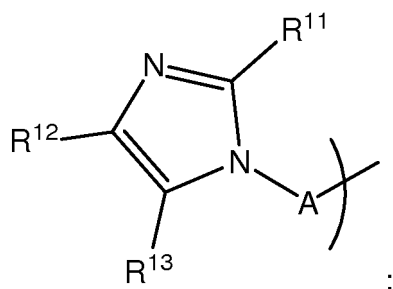
1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

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

R<sup>1</sup> representa 1H-benzimidazolilo o



en la que A representa una cadena de alquileo C<sub>1-6</sub> no ramificada o ramificada; y

R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> representan independientemente H o alquilo C<sub>1-2</sub>;

10 R<sup>2</sup> representa arilo, heteroarilo, fenilo sustituido con fenilo, fenilo condensado con heterociclilo o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> están unidos formando un anillo carbociclilo que está condensado con fenilo; estando el arilo, heteroarilo, fenilo, heterociclilo y carbociclilo anteriormente citados opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -tioalquilo C<sub>1-6</sub>, -SOalquilo C<sub>1-4</sub>, -SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -O-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, -SO<sub>2</sub>cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, -SOCicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquenilo C<sub>3-6</sub>, alquinilo C<sub>3-6</sub>,  
 15 -C(O)alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)Oalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, nitro, halógeno, ciano, hidroxilo, -C(O)OH, -NH<sub>2</sub>, -NHalquilo C<sub>1-4</sub>, -N(alquil C<sub>1-4</sub>)(alquilo C<sub>1-4</sub>), -C(O)N(alquil C<sub>1-4</sub>)(alquilo C<sub>1-4</sub>), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) y -C(O)NH(cicloalquilo C<sub>3-10</sub>);

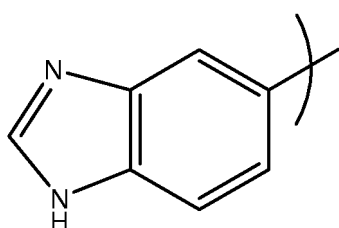
R<sup>3</sup> representa H o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> están unidos formando un anillo carbociclilo que está condensado con fenilo;

R<sup>4</sup> representa H;

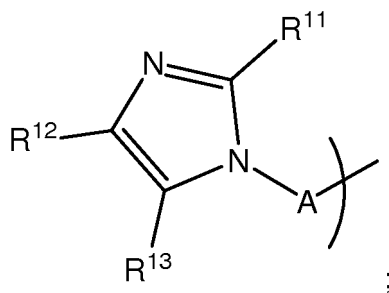
20 X representa O u S; y

Y representa O u S.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> representa:



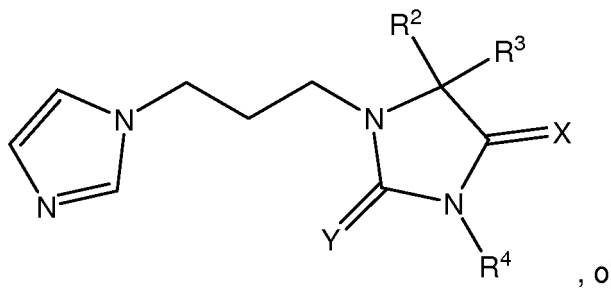
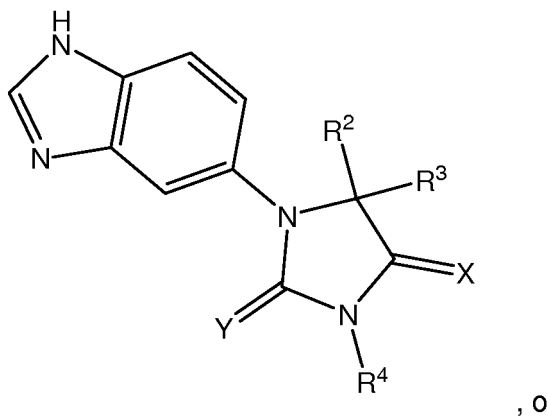
3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> representa:

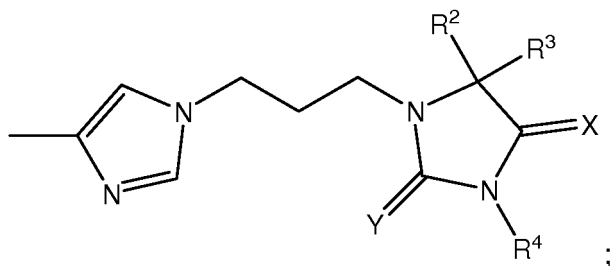
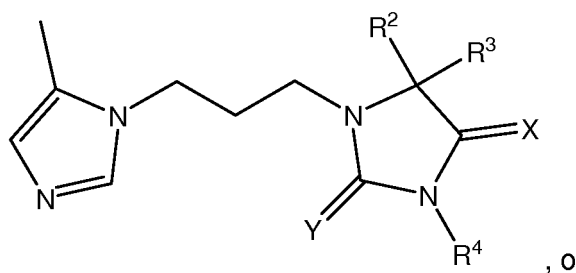


en la que A representa una cadena de alquileo C<sub>1-6</sub> no ramificada o ramificada y

R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> representan independientemente H o alquilo C<sub>1-2</sub>.

5 4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 representado por la fórmula:





en las que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , X e Y son como se define en la reivindicación 1.

5 5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que  $R^2$  representa fenilo sustituido con fenilo, estando los grupos fenilo anteriormente citados opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o distintos y están elegidos de halo, OH, alquilo  $C_{1-3}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-3}$ , haloalcoxi  $C_{1-3}$ ;

o en el que  $R^2$  es -bifenil-4-ilo;

o

en el que  $R^2$  representa fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes que pueden ser iguales o distintos y están elegidos de halo, OH, alquilo  $C_{1-3}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-3}$ , haloalcoxi  $C_{1-3}$ ;

10 o

en el que  $R^2$  es fenilo sustituido con n-propiloxi.

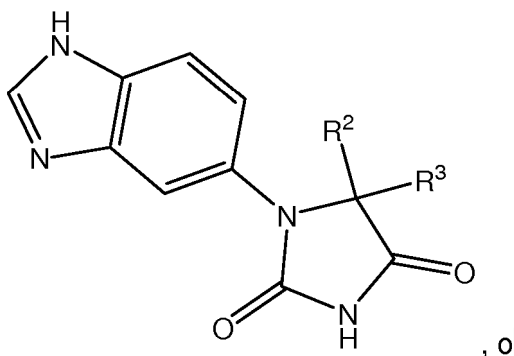
6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que  $R^3$  representa H.

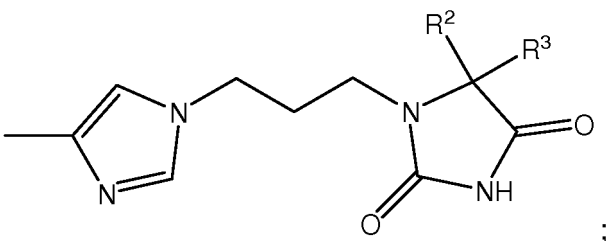
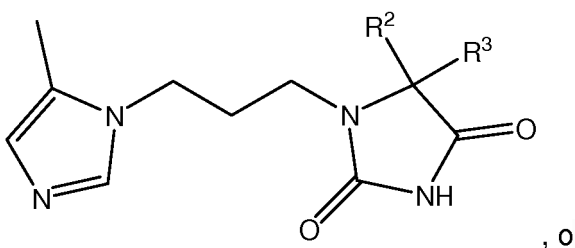
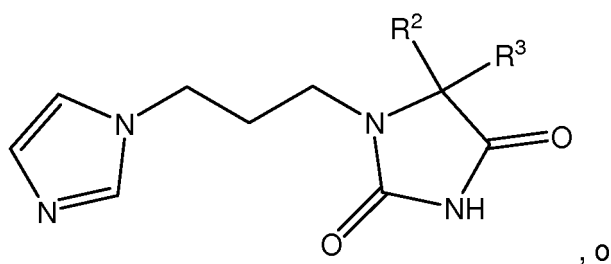
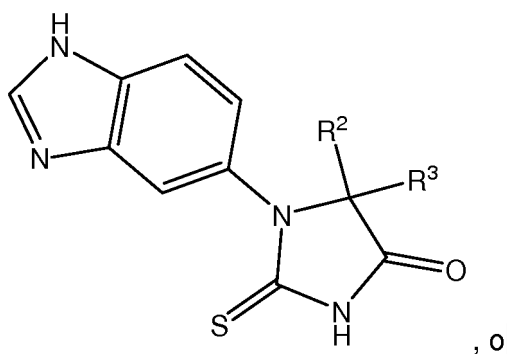
7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que  $R^2$  y  $R^3$  están unidos formando un anillo carbocíclico que está condensado con fenilo.

15 8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que X representa O.

9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que Y representa O.

10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el compuesto de fórmula (I) está representado por





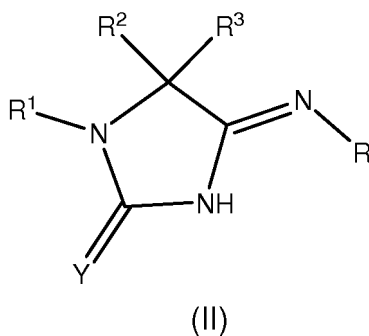
en las que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se define en la reivindicación 1.

- 5 11. Un compuesto de fórmula (I) seleccionado de:
- 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-fenilimidazolidin-2,4-diona;
- 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2-hidroxi-5-metilfenil)imidazolidin-2,4-diona;
- 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2-fluoro-5-trifluorometil)fenil)imidazolidin-2,4-diona;
- 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2-bromo-5-fluorofenil)imidazolidin-2,4-diona;
- 10 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-propoxifenil)imidazolidin-2,4-diona;
- 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-cloro-3-trifluorometil)fenil)imidazolidin-2,4-diona;
- 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-fluoro-4(trifluorometil)fenil)imidazolidin-2,4-diona;
- 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-hidroxi-4-metoxifenil)imidazolidin-2,4-diona;
- 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2-hidroxi-3-metoxifenil)imidazolidin-2,4-diona;
- 15 1-(1H-benzimidazol-5-il)-5-(1,1'-bifenil-4-il)imidazolidin-2,4-diona;

- 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-clorofenil)imidazolidin-2,4-diona;  
 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-clorofenil)imidazolidin-2,4-diona;  
 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2-clorofenil)imidazolidin-2,4-diona;  
 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-fluorofenil)imidazolidin-2,4-diona;
- 5 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-7-il)imidazolidin-2,4-diona;  
 1-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-5-fenilimidazolidin-2,4-diona;  
 1-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-5-(2-bromo-4-fluorofenil)imidazolidin-2,4-diona;  
 1-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-5-(4-propoxifenil)imidazolidin-2,4-diona;  
 1-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-5-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)imidazolidin-2,4-diona;
- 10 1-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-5-(4-bifenil)imidazolidin-2,4-diona;  
 1-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-5-(3-clorofenil)imidazolidin-2,4-diona;  
 1-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-5-(2-clorofenil)imidazolidin-2,4-diona;  
 1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-5-fenilimidazolidin-2,4-diona;  
 5-(2-bromo-5-fluorofenil)-1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)imidazolidin-2,4-diona;
- 15 1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-5-(4-propoxifenil)imidazolidin-2,4-diona;  
 1-[3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-5-(4-fenilfenil)imidazolidin-2,4-diona;  
 5-(3-clorofenil)-1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)imidazolidin-2,4-diona;  
 1-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-5-fenilimidazolidin-2,4-diona;  
 1-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-5-(4-bifenil)imidazolidin-2,4-diona;
- 20 5-(3-clorofenil)-1-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)imidazolidin-2,4-diona;  
 3-(1H-benzimidazol-5-il)-1',3'-dihidro-2H,5H-espiro[imidazolidin-4,2'-indene]-2,5-diona;  
 5-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-6-il)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2-tioxoimidazolidin-4-ona;  
 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-fenil-2-tioxoimidazolidin-4-ona;  
 1-(1H-benzimidazol-5-il)-5-(1,1'-bifenil-4-il)-2-tioxoimidazolidin-4-ona;
- 25 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-tioxoimidazolidin-4-ona;  
 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-fenil-4-tioxoimidazolidin-2-ona;  
 1-(1H-benzimidazol-5-il)-5-(1,1'-bifenil-4-il)-4-tioxoimidazolidin-2-ona;  
 3-(1H-benzimidazol-5-il)-5-tioxo-1',3'-dihidro-2H-espiro[imidazolidin-4,2'-inden]-2-ona;  
 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-clorofenil)-4-tioxoimidazolidin-2-ona;
- 30 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2,3,4-trifluorofenil)-4-tioxoimidazolidin-2-ona;  
 1-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-tioxoimidazolidin-2-ona;  
 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-4-tioxoimidazolidin-2-ona;  
 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-cloro-3-metilfenil)-4-tioxoimidazolidin-2-ona;  
 y 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-metil-5-fenilimidazolidin-2,4-diona;
- 35 o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluyendo todos los tautómeros y estereoisómeros de los mismos.
12. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1

a 11, comprendiendo el procedimiento:

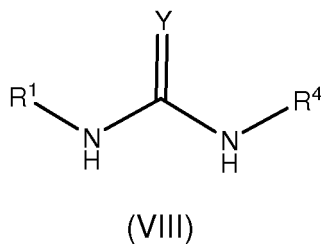
a) o bien hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



5 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e Y son como se define en la reivindicación 1 y R representa alquilo (por ejemplo, butilo) convirtiendo la imina en un carbonilo en condiciones acuosas (por ejemplo, ácido trifluoroacético acuoso) para dar un compuesto de fórmula (I) en la que X es O y R<sup>4</sup> es H; o

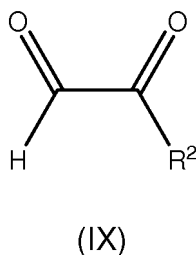
b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) como se define antes con una fuente de iones sulfuro, por ejemplo sulfuro de sodio, para dar un compuesto de fórmula (I) en la que X es S y R<sup>4</sup> es H; o

c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII)



10

en la que R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> son como se define en la reivindicación 1; con un compuesto de fórmula (IX):

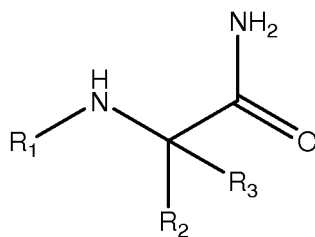


en la que R<sup>2</sup> es como se define en la reivindicación 1;

15 para dar un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e Y son como se define en la reivindicación 1, R<sup>3</sup> representa H, R<sup>4</sup> representa H, y X representa O; o

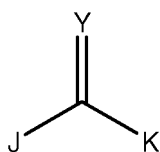
d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIII)





(XIII)

en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se define en la reivindicación 1; con un compuesto de fórmula (XIV)



(XIV)

- 5 en la que o J y K representan ambos H o J y K representan ambos grupos salientes (por ejemplo, J y K representan ambos imidazolilo o J representa alcoxi (tal como etoxi) y K representa halógeno (por ejemplo, cloro); para dar un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  e Y son como se han definido antes y X representa O.
13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso como un medicamento.
14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en combinación con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 10 15. Una composición farmacéutica según la reivindicación 14 que comprende adicionalmente al menos un compuesto, seleccionado del grupo que consiste en neuroprotectores, fármacos antiparkinsonianos, inhibidores del depósito de proteína amiloide, inhibidores de la síntesis de beta-amiloide, antidepresivos, fármacos ansiolíticos, fármacos antipsicóticos y fármacos contra la esclerosis múltiple.
- 15 16. Una composición farmacéutica según la reivindicación 14 o la reivindicación 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 del tipo DP IV, inhibidores de acetilcolinesterasa (ACE), potenciadores de PIMT, inhibidores de beta-secretasas, inhibidores de gamma-secretasas, inhibidores de endopeptidasa neutra, inhibidores de fosfodiesterasa-4 (PDE-4), inhibidores de TNFalfa, antagonistas del receptor muscarínico M1, antagonistas del receptor de NMDA, inhibidores del receptor sigma 1, antagonistas de histamina H3, inmunomoduladores, inmunodepresores o un agente seleccionado del grupo que consiste en antegren (natalizumab), Neurelan (fampridina-SR), campat (alemtuzumab), IR 208, NBI 5788/MSP 771 (tiplimotida), paclitaxel, Anergix.MS (AG284), SH636, Differin (CD 271, adapaleno), BAY 361677 (interleucina-4), inhibidores de metaloproteínasa de matriz, interferón-tau (trofoblastina) y SAIK-MS.
- 25 17. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una composición farmacéutica según 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 del huésped inflamatorias, cáncer, metástasis maligna, melanoma, psoriasis, alteración en las respuestas humorales e inmunitarias mediadas por la célula, procesos de adhesión y migración de leucocitos en el endotelio, alteraciones en el consumo de alimento, alteraciones en el ciclo sueño/vigilia, alteración en la regulación homeostática del metabolismo de la energía, alteración en la función autónoma, alteración en el equilibrio hormonal o alteración en la regulación de fluidos corporales, esclerosis múltiple, 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.
- 30
- 35

Figura 1

