

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 744 339**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/14** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.07.2015 PCT/CN2015/084607**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.01.2016 WO16011931**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2015 E 15824385 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2019 EP 3172208**

54 Título: **Compuestos**

30 Prioridad:

**22.07.2014 WO PCT/CN2014/000695**

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

**24.02.2020**

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY  
DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)  
980 Great West Road, Brentford  
Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**WAN, ZEHONG;  
ZHANG, XIAOMIN y  
WANG, JIAN**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 744 339 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

Compuestos

## Solicitud relacionada

5 La presente solicitud reivindica prioridad de la solicitud internacional de patente PCT N° PCT/CN2014/000695, presentada el 22 de julio de 2014 en la Oficina Estatal de Propiedad Intelectual de la República Popular de China.

## Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos tricíclicos de imidazo-pirimidinona, procedimientos para su preparación, compuestos intermedios útiles en su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen, y su uso en terapia para el tratamiento de enfermedades mediadas por Lp-PLA<sub>2</sub>.

## 10 Antecedentes de la invención

15 La fosfolipasa asociada a lipoproteínas A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>), conocida previamente como acetilhidrolasa del factor activador de las plaquetas (PAF-AH), es una enzima fosfolipasa A<sub>2</sub> implicada en la hidrólisis de lípidos o fosfolípidos de lipoproteínas. La Lp-PLA<sub>2</sub> viaja con lipoproteína de baja densidad (LDL) y escinde rápidamente moléculas de fosfatidilcolina oxidada derivadas de la oxidación de LDL. (Véase p.ej., Zalewski A, et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 25, 5, 923–31(2005)). La Lp-PLA<sub>2</sub> hidroliza el éster sn-2 de las fosfatidilcolinas oxidadas para dar mediadores lípidos, liso-fosfatidilcolina (lysoPC) y ácidos grasos no esterificados oxidados (NEFAs). Se ha observado que lysoPC y NEFAs provocan respuestas inflamatorias. (Véase p.ej., Zalewski A, et al. (2005)).

20 Se han descrito previamente varios inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> y/o usos de los mismos. (Véanse, por ejemplo, las solicitudes de patente publicadas nos. WO96/13484, WO96/19451, WO97/02242, WO97/12963, WO97/21675, WO97/21676, WO 97/41098, WO97/41099, WO99/24420, WO00/10980, WO00/66566, WO00/66567, WO00/68208, WO01/60805, WO02/30904, WO02/30911, WO03/015786, WO03/016287, WO03/041712, WO03/042179, WO03/042206, WO03/042218, WO03/086400, WO03/87088, WO08/048867, US 2008/0103156, US 2008/0090851, US 2008/0090852, y WO08/048866). Los usos descritos incluyen tratar una enfermedad que implica o está asociada con disfunción endotelial, una enfermedad que implica oxidación de lípidos junto con actividad de Lp-PLA<sub>2</sub> (p.ej., asociada con la formación de lisofosfatidilcolina y ácidos grasos libres oxidados), y una enfermedad que implica monocitos, macrófagos o linfocitos activados o que está asociada con un aumento de la implicación de monocitos, macrófagos o linfocitos. Los ejemplos de enfermedades incluyen aterosclerosis (p.ej. aterosclerosis vascular periférica y aterosclerosis cerebrovascular), diabetes, hipertensión, angina de pecho, después de isquemia y reperfusión, artritis reumatoide, apoplejía, afecciones inflamatorias del cerebro tales como enfermedad de Alzheimer, 25 diversas enfermedades neuropsiquiátricas tales como esquizofrenia, infarto de miocardio, isquemia, lesión por reperfusión, sepsis, inflamación aguda y crónica y psoriasis.

30 También se reportan inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> y/o usos de los mismos, por ejemplo, en las publicaciones PCT Nos. WO05/003118 (y su miembro de la familia canadiense CA 2530816A1); WO06/063811; WO06/063813 y WO 2008/141176; JP 200188847; y solicitudes de patente de EE.UU. publicadas Nos. US 2008/0279846 A1, US 2010/0239565 A1, y US 2008/0280829 A1.

35 Otros investigadores han estudiado los efectos relacionados con Lp-PLA<sub>2</sub> e inhibidores de los mismos. Por ejemplo, datos de investigación han indicado también que LysoPC promueve el desarrollo de la placa aterosclerótica, que puede conducir en último extremo a la formación de un núcleo necrótico. (Véase p.ej., Wilensky et al., *Current Opinion in Lipidology*, 20, 415–420 (2009)). Además, el efecto de los inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> sobre la composición de la placa aterosclerótica fue demostrado en un modelo porcino diabético e hipercolesterolémico de aterosclerosis coronaria acelerada. (Véase p.ej., Wilensky et al., *Nature Medicine*, 10, 1015-1016 (2008)). Estos resultados de investigación proporcionaron pruebas adicionales de que se pueden usar inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> para tratar la aterosclerosis.

40 Estudios adicionales indican que una actividad de Lp-PLA<sub>2</sub> alta está asociada con alto riesgo de demencia, incluyendo enfermedad de Alzheimer (AD) (véase p.ej., Van Oijen, et al. *Annals of Neurology*, 59,139 (2006)). También se han observado niveles más altos de LDL oxidada en pacientes de AD (véase p.ej., Kassner et al. *Current Alzheimer Research*, 5, 358-366 (2008); Dildar, et al., *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 24, April–June ( 2010); Sinem, et al. *Current Alzheimer Research*, 7, 463-469 (2010)). Además, estudios muestran que está presente neuroinflamación en pacientes de AD y que citocinas inflamatorias citotóxicas múltiples están reguladas en ascenso en pacientes de AD. (Véase p.ej., Colangelo, et al., *Journal of Neuroscience Research*, 70, 462–473 (2002); Wyss-Coray, *Nature Medicine*, 12, Sept. (2006)). La investigación ha mostrado que la función de LysoPC es un factor proinflamatorio que induce la liberación de citocinas inflamatorias citotóxicas múltiples (Véase Shi, et al. *Atherosclerosis*, 191, 54–62 (2007)). Por lo tanto, estos estudios proporcionan pruebas adicionales de que los inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> se pueden usar para tratar la AD inhibiendo la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub> y reduciendo la producción de lysoPC.

45 Además, el uso de un inhibidor de Lp-PLA<sub>2</sub> en un modelo porcino diabético e hipercolesterolémico demostró que las

filtraciones en la barrera hematoencefálica y la carga de proteína cerebral amiloide beta ( $A\beta$ ), los distintivos patológicos de la enfermedad de Alzheimer, fueron reducidas. (Véase la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. N° 2008/0279846). Esta publicación describe varios usos de inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> para tratar enfermedades asociadas con filtraciones en la barrera hematoencefálica, que incluyen, p.ej., enfermedad de Alzheimer y demencia vascular.

Además, la neuroinflamación, incluyendo liberación de citocinas citotóxicas múltiples, es un rasgo común de todas las enfermedades neurodegenerativas, incluyendo esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, etc. (Véase p.ej., Perry, *Acta Neuropathol*, 120, 277–286 (2010)). Como se discutió anteriormente, los inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> pueden reducir la inflamación, por ejemplo, reducir la liberación de citocinas múltiples suprimiendo la producción de lysoPC. (Véase p.ej., Shi, et al. *Atherosclerosis* 191, 54–62 (2007)). Por tanto, inhibir la Lp-PLA<sub>2</sub> es un tratamiento terapéutico potencial para enfermedades neurodegenerativas, que incluyen esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, etc.

Además del efecto inflamatorio, la LysoPC ha sido implicada en la activación de leucocitos, inducción de apoptosis y mediación de disfunción endotelial (Véase, p.ej., Wilensky et al., *Current Opinion in Lipidology*, 20, 415–420 (2009)). Por lo tanto, se cree que los inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> se pueden usar para tratar el daño tisular asociado con diabetes reduciendo la producción de lysoPC, lo que puede causar un ciclo continuo de inflamación vascular y un aumento de la producción de especies de oxígeno reactivo (ROS). A la luz de los papeles inflamatorios de la Lp-PLA<sub>2</sub> y la asociación entre procesos inflamatorios localizados y retinopatía diabética, se postula que se puede usar Lp-PLA<sub>2</sub> para tratar la enfermedad ocular diabética.

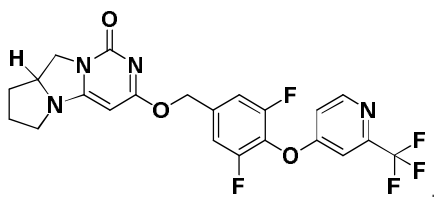
El glaucoma y la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) son enfermedades neurodegenerativas de la retina. Estudios sugieren que la inflamación, incluyendo señalización de TNF-alfa, puede jugar un papel importante en la patogénesis del glaucoma y la AMD (Véase p.ej., Buschini et al., *Progress in Neurobiology*, 95, 14–25 (2011); Tezel, *Progress in Brain Research*, vol. 173, ISSN0079-6123, Capítulo 28). Por tanto, considerando la función de los inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> de bloquear la liberación de citocinas inflamatorias (véase p.ej., Shi, et al. *Atherosclerosis*, 191, 54–62 (2007)), se cree que los inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> pueden proporcionar una aplicación terapéutica potencial tanto para glaucoma como AMD.

El documento WO2013013503 describe compuestos de 2,3-dihidroimidazol[1,2-c]pirimidina-5-(1H)-ona que inhiben Lp-PLA<sub>2</sub>, procesos para su preparación, una composición que los contiene y sus usos en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub>. El documento US2013/178488 describe compuestos de pirimido[6,1-a]isoquinolin-2-ilo que son compuestos que inhiben Lp-PLA<sub>2</sub>, procesos para su preparación, una composición que los contiene y sus usos en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub>.

A la vista del número de respuestas patológicas que son mediadas por Lp-PLA<sub>2</sub>, se han hecho intentos para preparar compuestos que inhiban su actividad. Aunque se han descrito en la técnica varios de tales compuestos, sigue habiendo una continua necesidad de inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> que se puedan usar en el tratamiento de diversas afecciones.

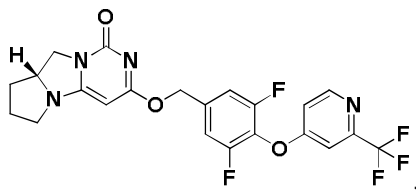
### Compendio de la invención

En un primer aspecto, esta invención se refiere a compuestos que tienen una estructura de



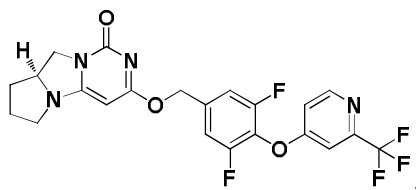
y sales de los mismos (p.ej., sales farmacéuticamente aceptables de los mismos).

En un aspecto adicional, la invención se refiere a compuestos que tienen una estructura de



y sales de los mismos (p.ej., sales farmacéuticamente aceptables de los mismos).

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos que tienen una estructura de



y sales de los mismos (p.ej., sales farmacéuticamente aceptables de los mismos).

Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende compuestos descritos en esta invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 La invención también se refiere a compuestos para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada con la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub>, que comprende administrar a un sujeto necesitado de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención descrito en la presente memoria. La enfermedad puede estar asociada con el aumento de la implicación de monocitos, macrófagos o linfocitos; con la formación de lisofosfatidilcolina y ácidos grasos libres oxidados; con oxidación de lípidos junto con actividad de Lp-PLA<sub>2</sub>; o con disfunción endotelial.

10 Esta invención también proporciona compuestos para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad inhibiendo la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub>. Enfermedades ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de neurodegeneración (p.ej., enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, demencia vascular), aterosclerosis, apoplejía, trastorno óseo metabólico (p.ej., anomalías de la médula ósea), dislipidemia, enfermedades de Paget, diabetes de tipo II, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, e hiperparatiroidismo, trastorno diabético ocular (p.ej., edema macular, retinopatía diabética y uveítis posterior), edema macular, curación de heridas, artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), psoriasis y esclerosis múltiple. Los métodos comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención a un sujeto necesitado de ello. No se pretende que la presente invención se limite a ninguna fase particular de la enfermedad (p.ej. temprana o avanzada).

15 Esta invención también proporciona compuestos para uso en el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer. Los métodos comprenden administrar a un sujeto necesitado de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención.

20 Esta invención también proporciona compuestos para uso en el tratamiento o la prevención de la aterosclerosis. Los métodos comprenden administrar a un sujeto necesitado de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención.

Se describen métodos para disminuir la acumulación de amiloide beta (denominado también "Aβ") en el cerebro de un sujeto. Los métodos comprenden administrar a un sujeto necesitado de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. En cierta realización, el amiloide beta es Abeta-42.

25 Esta invención también proporciona compuestos para uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades oculares administrando un compuesto de esta invención. En cierta realización, esta invención proporciona compuestos para uso en el tratamiento de edema macular, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención. En cierta realización, el edema macular está asociado con enfermedad ocular diabética, por ejemplo, edema macular diabético o retinopatía diabética. En una realización, el edema macular está asociado con uveítis posterior.

Esta invención también proporciona un uso de compuestos de esta invención en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir enfermedades descritas en la presente memoria.

Esta invención también proporciona compuestos de esta invención para uso en el tratamiento o prevención descritos en la presente memoria.

#### 40 Descripción detallada de la invención

45 Como se emplea en la descripción de las realizaciones de la invención y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un/una" y "el/la" pretenden incluir las formas plurales también, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Además, como se emplea en la presente memoria, "y/o" se refiere a abarcar cualesquiera y todas las posibles combinaciones de uno o más de los elementos enumerados asociados. Se entenderá además que los términos "comprende" y/o "que comprende", cuando se usan en esta memoria descriptiva, especifican la presencia de rasgos, números enteros, etapas, operaciones, elementos y/o componentes citados, pero no excluyen la presencia o adición de uno o más otros rasgos, números enteros, etapas, operaciones, elementos, componentes, y/o grupos de los mismos.

De manera general, la nomenclatura usada en la presente memoria y los procedimientos de laboratorio en química

orgánica, química medicinal, biología, descritos en la presente memoria son los bien conocidos y empleados habitualmente en la técnica. A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen generalmente el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto habitual en la técnica a la que pertenece esta descripción. En el caso de que haya una pluralidad de definiciones para un término usado en la presente memoria, prevalecen los de esta sección, a menos que se indique lo contrario.

## A. Definiciones

Como se emplea en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, "enfermedad" se refiere a cualquier alteración en el estado del cuerpo o de algunos de los órganos, que interrumpe o altera el rendimiento de las funciones y/o que causa síntomas tales como incomodidad, disfunción, aflicción, o incluso muerte a la persona aquejada o aquellos en contacto con una persona. Una enfermedad también puede incluir un mal, descomposición, achaque, dolencia, trastorno, malestar, padecimiento, sufrimiento, indisposición y/o afección.

Como se emplea en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, "enfermedad de neurodegeneración" se refiere a un surtido variado de trastornos del sistema nervioso central caracterizados por pérdida gradual y progresiva de tejido neural y/o función del tejido neural. Una enfermedad de neurodegeneración es una clase de enfermedad neurológica donde la enfermedad neurológica se caracteriza por una pérdida gradual y progresiva de tejido neural, y/o función neurológica alterada, típicamente función neurológica reducida como resultado de una pérdida gradual y progresiva de tejido neural. En ciertas realizaciones, las enfermedades de neurodegeneración descritas en la presente memoria incluyen enfermedades de neurodegeneración donde hay una barrera hematoencefálica defectuosa, por ejemplo una barrera hematoencefálica permeable. Los ejemplos de enfermedades de neurodegeneración donde hay una barrera hematoencefálica defectuosa incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, demencia vascular y similares.

Como se emplea en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, "demencia vascular" se denomina también "demencia multi-infarto", que hace referencia a un grupo de síndromes causados por diferentes mecanismos, que dan todos como resultado lesiones vasculares en el cerebro. Los subtipos principales de demencia vascular son, por ejemplo, daño cognitivo vascular leve, demencia multi-infarto, demencia vascular debida a un infarto estratégico único, (que afecta al tálamo, la arteria cerebral anterior, los lóbulos parietales o el giro cingulado), demencia vascular debida a lesiones hemorrágicas, enfermedad de vasos pequeños (que incluye, p.ej. demencia vascular debida a lesiones lacunares y enfermedad de Binswanger), y demencia mixta.

Como se emplea en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, "barrera hematoencefálica" o "BBB" se usan de manera intercambiable en la presente memoria, y se usan para hacer referencia a la barrera permeable que existe en los vasos sanguíneos mientras viajan a través del tejido cerebral, que restringe severamente y regula estrechamente lo que se intercambia entre la sangre y el tejido cerebral. Los componentes de la barrera hematoencefálica incluyen las células endoteliales que forman el recubrimiento más interno de todos los vasos sanguíneos, las uniones herméticas entre células endoteliales adyacentes que están correlacionadas estructuralmente con la BBB, la membrana de basamento de las células endoteliales y el proceso de pie expandido de astrocitos cercanos que cubren casi toda la superficie exterior expuesta del vaso sanguíneo.

Como se emplea en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, "enfermedad metabólica ósea" se refiere a un surtido variado de enfermedades óseas caracterizadas por una pérdida gradual y progresiva de tejido óseo. Las enfermedades metabólicas óseas descritas en la presente memoria son enfermedades metabólicas óseas donde hay una condición de densidad ósea disminuida difusamente y/o fuerza ósea disminuida. Tales enfermedades son caracterizadas por aparición histológica. Enfermedades metabólicas óseas ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, osteoporosis, que se caracteriza por matriz mineral y ósea disminuida, y osteomalacia, que se caracteriza por matriz mineral disminuida pero matriz ósea intacta.

Como se emplea en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, "enfermedades osteopénicas" o "osteopenia" se usan de manera intercambiable en la presente memoria, y hacen referencia a afecciones con calcificación y/o densidad ósea disminuida, y es un término descriptivo usado para hacer referencia a todos los sistemas esqueléticos en los que se observa calcificación y/o densidad ósea disminuida. Osteopenia también se refiere a una masa ósea reducida debido a síntesis osteoide inadecuada.

Como se emplea en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, "osteoporosis" se refiere a afecciones en las que la matriz mineral y/o ósea están disminuidas y/o la masa ósea está reducida.

Como se emplea en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, "tratar", "tratando" o "tratamiento" en referencia a una enfermedad significa: (1) mitigar la enfermedad o una o más de las manifestaciones biológicas de la enfermedad, (2) interferir con (a) uno o más puntos en la cascada biológica que conduce a o es responsable de la enfermedad o (b) una o más de las manifestaciones biológicas de la enfermedad, (3) aliviar uno o más de los síntomas o efectos asociados con la enfermedad, (4) ralentizar la progresión de la enfermedad o una o más de las manifestaciones biológicas de la enfermedad, y/o (5) disminuir la probabilidad de gravedad de una enfermedad o manifestaciones biológicas de la enfermedad. En una realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento", en referencia a

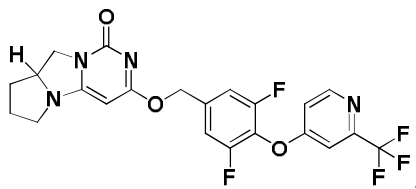
la enfermedad de Alzheimer, significa: ralentizar la progresión del declive de la función cognitiva.

Como se emplea en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, “prevenir”, “previniendo” o “prevención” significa la administración profiláctica de un fármaco para disminuir la probabilidad de comienzo de o retrasar el comienzo de una enfermedad o manifestación biológica de la misma.

- 5 Como se emplea en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, “sujeto” significa un sujeto mamífero (p.ej., perro, gato, caballo, vaca, oveja, cabra, mono, etc.), y particularmente sujetos humanos, que incluyen sujetos tanto masculinos como femeninos, y que incluyen sujetos neonatales, infantiles, juveniles, adolescentes, adultos y geriátricos, y que incluyen además diversas razas y etnias, que incluyen, pero no se limitan a, blanca, negra, asiática, india americana e hispana.
- 10 Como se emplea en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales que conservan la actividad biológica deseada del compuesto principal y exhiben mínimos efectos toxicológicos indeseados. Estas sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento final y purificación del compuesto, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o base libre con una base o ácido adecuado, respectivamente.
- 15 Como se emplea en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, el término “cantidad terapéuticamente eficaz” significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido tal cantidad, da como resultado el tratamiento o prevención de una enfermedad, pero lo suficientemente baja para evitar efectos secundarios serios (en una relación beneficio/riesgo razonable) dentro del alcance del juicio médico sensato. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto variará con el compuesto particular elegido (p.ej. considerando la potencia, eficacia y semivida del compuesto); la ruta de administración elegida; la enfermedad que se trata; la gravedad de la enfermedad que se trata; la edad, tamaño, peso y condición física del paciente que se trata; la historia médica del paciente que se trata; la duración del tratamiento; la naturaleza de la terapia concurrente; el efecto terapéutico deseado; y factores similares, pero puede ser, no obstante, determinada de manera rutinaria por el experto en la materia.

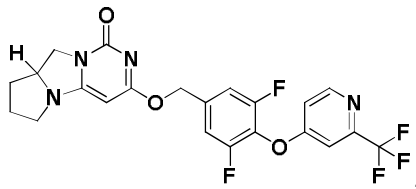
## 25 B. Compuestos

Un aspecto de la presente invención proporciona compuestos que tienen la estructura de 3-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrollo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona



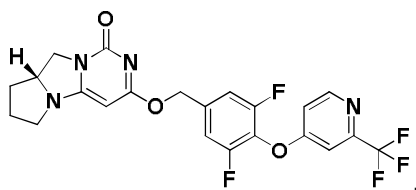
y sales de los mismos.

- 30 Otro aspecto de la presente invención proporciona compuestos que tienen la estructura de 3-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrollo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona



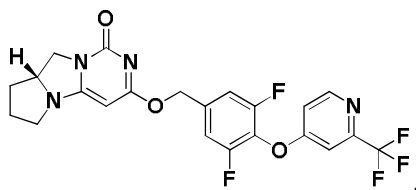
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 35 En una realización, esta invención se refiere a compuestos que tienen la estructura de (R)-3-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrollo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona



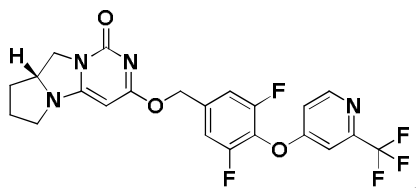
y sales de los mismos.

En una realización, esta invención se refiere a compuestos que tienen la estructura de (*R*)-3-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirroló[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona

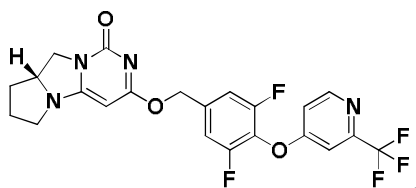


y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

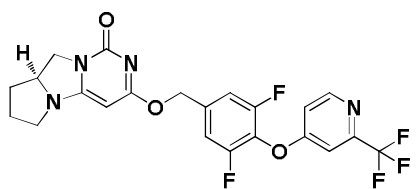
- 5 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto que tiene la estructura de (*R*)-3-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirroló[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona



- 10 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto que tiene la estructura de una sal farmacéuticamente aceptable de (*R*)-3-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirroló[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona

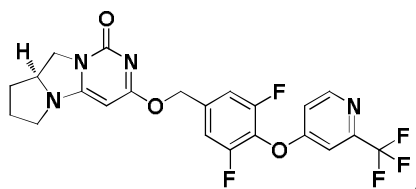


En otra realización, la invención se refiere a un compuesto que tiene la estructura de (*S*)-3-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi) bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirroló[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona



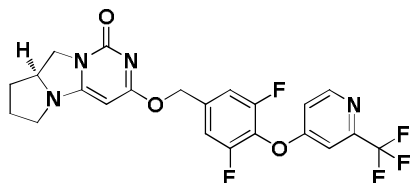
- 15 y sales del mismo.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto que tiene la estructura de (*S*)-3-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi) bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirroló[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona

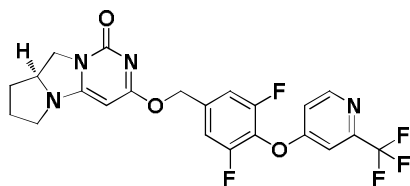


y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto que tiene la estructura de (S)-3-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi) bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona



5 En una realización, la invención se refiere a un compuesto que tiene la estructura de una sal farmacéuticamente aceptable de (S)-3-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi) bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona



10 Los compuestos descritos anteriormente, sales (p.ej., sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos pueden existir en formas estereoisoméricas (p.ej., contiene uno o más átomos de carbono asimétricos). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereómeros) y mezclas de éstos están incluidos dentro del alcance de la presente invención. El alcance de la presente invención incluye enantiómeros purificados o mezclas enriquecidas enantioméricamente/diastereoméricamente. Las diferentes formas isoméricas pueden ser separadas o resueltas una de la otra por métodos convencionales (p.ej. HPLC quiral), o se puede obtener cualquier isómero dado por métodos de síntesis convencionales, p.ej. síntesis estereoespecíficas o asimétricas.

15 La invención también incluye diversas formas deuteradas de los compuestos descritos anteriormente, y sales (p.ej., sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos. Cada átomo de hidrógeno disponible unido a un átomo de carbono puede ser reemplazado independientemente por un átomo de deuterio. Un experto habitual en la técnica sabrá cómo sintetizar formas deuteradas de los compuestos descritos anteriormente, y sales (p.ej., sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos. Se pueden emplear materiales de partida deuterados disponibles en el mercado en la preparación de formas deuteradas de los compuestos descritos anteriormente, y sales (p.ej., sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos, o se pueden sintetizar usando técnicas convencionales que emplean reactivos deuterados (p.ej. deuteruro de litio y aluminio).

25 Además de la base libre de los compuestos descritos en la presente memoria, la forma de sal de los compuestos está también dentro del alcance de la presente invención. Las sales o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente memoria se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento final y purificación del compuesto, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de base libre con una base o ácido adecuados, respectivamente. Para revisiones sobre sales farmacéuticas adecuadas, véase Berge *et al*, J. Pharm, Sci., 66, 1-19, 1977; P L Gould, International Journal of Pharmaceutics, 33 (1986), 201-217; y Bighley *et al*, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker Inc, Nueva York 1996, Volumen 13, páginas 453-497.

30 En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden contener un grupo básico, y son por lo tanto capaces de formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables por tratamiento con un ácido adecuado. Los ácidos adecuados incluyen ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables y ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables. Estas sales pueden ser cristalinas o amorfas. Sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables ilustrativas incluyen hidrocloreto, hidrobromuro, nitrato, metilnitrato, sulfato, bisulfato, sulfamato, fosfato, acetato, hidroxiacetato, fenilacetato, propionato, butirato, isobutirato, valerato, maleato, 35 hidroximaleato, acrilato, fumarato, malato, tartrato, citrato, salicilato, *p*-aminosalicilato, glicolato, lactato, heptanoato, ftalato, oxalato, succinato, benzoato, *o*-acetoxibenzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, mandelato, tannato, formato, estearato, ascorbato, palmitato, oleato, piruvato, pamoato, malonato, laurato, glutarato, glutamato, estolato, metanosulfonato (mesilato), etanosulfonato (esilato), 2-hidroxietanosulfonato, bencenosulfonato (besilato), *p*-aminobencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato (tosilato), y naftaleno-2-sulfonato. En algunas realizaciones, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen el L-tartrato, etanodisulfonato (edisilato), sulfato, fosfato, *p*-toluenosulfonato (tosilato), sal de hidrocloreto, metanosulfonato, citrato, fumarato, bencenosulfonato, maleato, hidrobromato, L-lactato, malonato, y S-camfor-10-sulfonato. Alguna de estas sales forma solvatos, algunas son cristalinas.

45 Los compuestos descritos en la presente memoria, sus sales (p.ej., sales farmacéuticamente aceptables), formas deuteradas, solvatos o hidratos de las mismas, pueden existir en una o más formas polimórficas. Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención proporciona un polimorfo de un compuesto definido en la presente memoria, sus sales (p.ej., sales farmacéuticamente aceptables), o un polimorfo de un solvato o hidrato de un compuesto descrito



en la presente memoria o una sal (p.ej., sal farmacéuticamente aceptable) del mismo.

Los compuestos descritos anteriormente y sales (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos pueden estar en la forma de un solvato. Para solvatos de los compuestos descritos anteriormente, incluyendo solvatos de sales de los compuestos descritos anteriormente que estén en forma cristalina, el experto en la materia apreciará que se pueden formar solvatos farmacéuticamente aceptables, en los que se incorporan moléculas de disolvente en el retículo cristalino durante la cristalización. Los solvatos pueden implicar disolventes no acuosos tales como etanol, isopropanol, dimetilsulfóxido, ácido acético, etanolamina y acetato de etilo, o pueden implicar agua como el disolvente que se incorpora en el retículo cristalino. Los solvatos en los que el agua es el disolvente que se incorpora en el retículo cristalino se denominan típicamente "hidratos". Los solvatos incluyen solvatos estequiométricos así como composiciones que contienen cantidades variables del (de los) disolvente(s) incorporado(s), p.ej. un hidrato incluye hidratos estequiométricos y composiciones que contienen cantidades variables de agua.

La invención también incluye compuestos y sales marcados isotópicamente, que son idénticos a los compuestos descritos anteriormente o sales de los mismos, excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado más comúnmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en los compuestos descritos anteriormente o sales de los mismos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, flúor, tales como  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$ . Tales compuestos marcados isotópicamente descritos anteriormente o sales de los mismos son útiles en ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Por ejemplo, los isótopos  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$  son útiles en PET (tomografía de emisión de positrones). La PET es útil en la obtención de imágenes del cerebro. Los compuestos marcados isotópicamente descritos anteriormente o sales de los mismos se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos más adelante, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible. En una realización, los compuestos descritos anteriormente o sales de los mismos no están marcados isotópicamente.

Como se usan en la presente memoria, los términos "compuesto(s) de la invención" o "compuesto(s) de la presente invención" significan un compuesto descrito anteriormente, como se define en la presente memoria, en cualquier forma, es decir, cualquier forma de sal o no de sal (p.ej., como una forma de base libre, o como una sal, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), forma deuterada y cualquier forma física del mismo (p.ej., incluyendo formas no sólidas (p.ej., formas líquidas o semisólidas), y formas sólidas (p.ej., formas amorfas o cristalinas, formas polimórficas específicas, formas de solvato, incluyendo formas de hidrato (p.ej., mono-, di- y hemi- hidratos)), y mezclas de diversas formas. En el contexto de la composición farmacéutica y métodos de tratamiento descritos en la presente memoria, los términos de "compuestos de la invención" significan un compuesto descrito anteriormente, en la forma de cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo o forma no de sal (p.ej., como una forma de base libre), forma deuterada y cualquier forma física del mismo (p.ej., incluyendo formas no sólidas (p.ej., formas líquidas o semisólidas), y formas sólidas (p.ej., formas amorfas o cristalinas, formas polimórficas específicas, formas de solvato, incluyendo formas de hidrato (p.ej., mono-, di- y hemi- hidratos)), y mezclas de diversas formas.

Por consiguiente, un compuesto de la invención incluye un compuesto descrito anteriormente, o una sal del mismo, por ejemplo una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Compuestos representativos de esta invención incluyen los compuestos específicos descritos.

Todas las temperaturas se reportan en grados Celsius. Todas las demás abreviaturas son como se describe en el ACS Style Guide (American Chemical Society, Washington, DC, 1986) a menos que las abreviaturas se definan específicamente a continuación.

Condiciones de LCMS:

1) Condiciones ácidas:

Fase móvil: agua que contiene 0,05 % de TFA / 0,05% de acetonitrilo

Columna: Agilent SB-C18 4,6 x 30 mm-1,8 micrómetros

Detección: detector de MS y matriz de fotodiodos (PDA)

2) Condiciones básicas:

Fase móvil: agua que contiene 10 mmol de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  / acetonitrilo

Columna: XBridge<sup>TM</sup> C18 4,6 x 50 mm-3,5 micrómetros

Detección: detector de MS y matriz de fotodiodos (PDA)

El nombre químico de los compuestos descritos en la presente solicitud sigue el principio de la nomenclatura de la IUPAC.

55

**Abreviaturas y fuentes de recursos**

En la presente memoria se usan en lo sucesivo las siguientes abreviaturas y recursos:

sistema ISCO – Teledyne ISCO (<http://www.isco.com/html/seFlashChromatography.html>)

r.t/rt/RT – temperatura ambiente

5 ACN – acetonitrilo

Aq. – acuoso

CV – volúmenes de columna

DCM – diclorometano

DMF – *N,N*-dimetilformamida

10 DMP – periodinano de Dess-Martin

DMSO – dimetilsulfóxido

EtOH – etanol

EA/ EtOAc – acetato de etilo

FC – cromatografía de desarrollo rápido (usualmente realizada sobre columna de gel de sílice)

15 sat. – saturada

TEA or Et<sub>3</sub>N – trietilamina

THF – tetrahidrofurano

PE – éter de petróleo

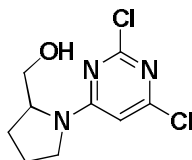
**Ejemplos**

20 Los siguientes procedimientos de síntesis y ejemplos se proporcionan para ilustrar más específicamente la invención. Estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la invención, sino por el contrario proporcionar una guía al experto en la técnica para preparar y usar los compuestos, composiciones y métodos de la invención.

En general, los compuestos de la presente invención se pueden preparar por técnicas estándar conocidas en la técnica y por procedimientos conocidos análogos a las mismas. Se exponen a continuación métodos generales para preparar los compuestos de la presente invención. Todos los materiales de partida y reactivos descritos en los esquemas experimentales generales siguientes están disponibles en el mercado.

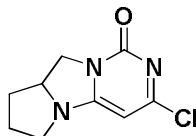
En los procedimientos que siguen, después de cada material de partida, se proporciona típicamente una referencia a un compuesto intermedio. Esta se proporciona meramente como ayuda al químico experto. El material de partida puede no haber sido preparado necesariamente a partir del lote referido.

30 **D1**

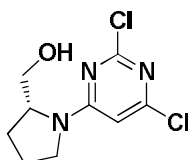
**(1-(2,6-Dicloropirimidin-4-il)pirrolidin-2-il)metanol**

35 A la disolución de 2,4,6-tricloropirimidina (2,176 g, 11,86 mmol) y trietilamina (2,76 ml, 19,77 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se añadió gota a gota pirrolidin-2-ilmetanol (1,0 g, 9,89 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se recogió la disolución por filtración, se concentró a vacío y el residuo se purificó por columna rápida de sílice. Después de retirar el disolvente, se obtuvo un sólido pálido de (1-(2,6-dicloropirimidin-4-il)pirrolidin-2-il)metanol (1,4 g, 5,64 mmol, 57,1 % de rendimiento).

LC-MS (ESI): m/z 248 [M + H]<sup>+</sup>; 2,42 min (tiempo de ret.).

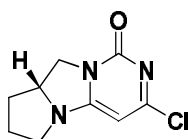
**D2****3-Cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**

- 5 A la disolución de (1-(2,6-dicloropirimidin-4-il)pirrolidin-2-il)metanol (300 mg, 1,209 mmol) y trietilamina (0,506 ml, 3,63 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,141 ml, 1,814 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó 10 min adicionales a 0 °C. La mezcla resultante se concentró a vacío y al residuo se añadió acetonitrilo (20,00 ml) y carbonato de potasio (836 mg, 6,05 mmol). La suspensión se llevó a reflujo durante 4 h y se filtró a vacío, el filtrado se concentró a vacío y dio el producto bruto de 3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona (256 mg, 1,209 mmol, 100 % de rendimiento).

10 **D3****(R)-(1-(2, 6-dicloropirimidin-4-il)pirrolidin-2-il)metanol**

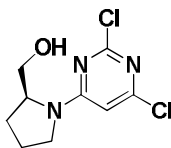
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para (1-(2,6-dicloropirimidin-4-il)pirrolidin-2-il)metanol partiendo de D-prolinol y 2,4,6-tricloropirimidina.

- 15 Se proporciona una síntesis ilustrativa: A la disolución de 2,4,6-tricloropirimidina (3,26 g, 17,80 mmol) y trietilamina (4,13 ml, 2,7 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se añadió gota a gota D-prolinol (1,456 ml, 14,83 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se recogió la disolución por filtración, se concentró a vacío y el residuo se purificó por columna rápida de sílice. Después de retirar el disolvente, se obtuvo un sólido pálido de (R)-(1-(2, 6-dicloropirimidin-4-il)pirrolidin-2-il)metanol (2,5 g, 10,08 mmol, 67,9 % de rendimiento).
- 20 LC-MS (ESI): m/z 248 [M + H]<sup>+</sup>; 2,43 min (tiempo de ret.).

**D4****(R)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**

- 25 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para 3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona partiendo de (R)-(1-(2, 6-dicloropirimidin-4-il)pirrolidin-2-il)metanol.
- 30 Se proporciona a continuación una síntesis ilustrativa: A la disolución de (R)-(1-(2, 6-dicloropirimidin-4-il)pirrolidin-2-il)metanol (1,95 g, 7,86 mmol) y trietilamina (3,9 ml, 23,58 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,919 ml, 11,79 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a 0 °C. La mezcla resultante se concentró a vacío y se añadió acetonitrilo (20,00 ml) y carbonato de potasio (3,26 g, 23,58 mmol) al residuo. La suspensión se llevó a reflujo durante 4 h y se filtró a vacío. El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título (1,663 mg, 7,86 mmol, 100 % de rendimiento).

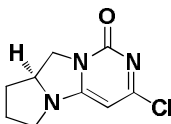
LC-MS (ESI): m/z 212 [M + H]<sup>+</sup>; 1,33 min (tiempo de ret.).

**D5****(S)-(1-(2, 6-dicloropirimidin-4-il)pirrolidin-2-il)metanol**

5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para (1-(2,6-dicloropirimidin-4-il)pirrolidin-2-il)metanol partiendo de L-prolinol y 2,4,6-tricloropirimidina.

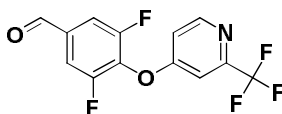
Se proporciona un procedimiento ilustrativo: A la disolución de 2,4,6-tricloropirimidina (3,26 g, 17,80 mmol) y trietilamina (4,13 ml, 29,7 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se añadió gota a gota L-prolinol (1,456 ml, 14,83 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se recogió la disolución por filtración, se concentró a vacío y el residuo se purificó por columna rápida de sílice. Se obtuvo el compuesto del título (2,5 g, 10,08 mmol, 67,9 % de rendimiento) como un sólido pálido.

LC-MS (ESI): m/z 248 [M + H]<sup>+</sup>; 2,43 min (tiempo de ret.).

**D6****(S)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrol[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**

15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para 3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrol[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona partiendo de (S)-(1-(2, 6-dicloropirimidin-4-il)pirrolidin-2-il)metanol.

Se proporciona un procedimiento ilustrativo: A la disolución de (S)-(1-(2,6-dicloropirimidin-4-il)pirrolidin-2-il)metanol (400 mg, 1,612 mmol) y trietilamina (0,674 ml, 4,84 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,188 ml, 2,418 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a 0 °C. La mezcla resultante se concentró a vacío y al residuo se añadió acetonitrilo (20,00 ml) y carbonato de potasio (668 mg, 4,84 mmol). La suspensión se llevó a reflujo durante 4 h y se filtró a vacío. El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título (341 mg, 1,612 mmol, 100 % de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa directamente.

**D7****3, 5-Difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)benzaldehído**

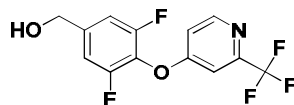
30 A una disolución de 2-(trifluorometil)piridin-4-ol (1,019 g, 6,25 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,727 g, 12,49 mmol) en acetonitrilo (250 ml) agitada en atmósfera de nitrógeno a 20 °C se añadió una disolución de 3,4,5-trifluorobenzaldehído (1 g, 6,25 mmol) en acetonitrilo (50 ml) gota a gota durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (2×20 ml), salmuera saturada (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (2,0 g, 6,02 mmol, 96 % de rendimiento) como una goma marrón.

LC-MS (ESI): m/z 304 [M + H]<sup>+</sup>; 3,64 min (tiempo de ret.).

35 Se proporciona un procedimiento ilustrativo: A una disolución de 3,4,5-trifluorobenzaldehído (2.356 mg, 14,72 mmol) y 2-(trifluorometil)piridin-4-ol (2.000 mg, 12,26 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml), se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.390 mg, 24,53 mmol). La mezcla fue irradiada con un microondas a 110 °C y agitada durante 3 h, y se concentró. El producto bruto se lavó con EtOAc, y después se filtró. La fase orgánica se concentró para dar el compuesto del título (4.000 mg, 13,19 mmol, 55,9% de rendimiento) como un aceite.

40 LC-MS (ESI): m/z 304 [M + H]<sup>+</sup>; 1,06 min (tiempo de ret.).

## D8

**(3,5-Difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)fenil)metanol**

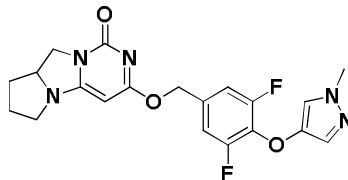
5 A una disolución de 3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)benzaldehído (50 g, 165 mmol) en metanol (400 ml) se añadió NaBH<sub>4</sub> (3,12 g, 82 mmol) a 0 °C durante 10 min. El progreso de la reacción se monitorizó por TLC y la fase móvil fue 30% de EtOAc en PE. La mezcla de reacción se calmó con agua helada (200 ml) y se evaporó a presión reducida para retirar el metanol, y el product bruto se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml), la capa orgánica se separó y se lavó con disolución de salmuera (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se evaporó completamente y dio 50 g de product bruto, se lavó con PE y se secó para dar el compuesto del título (45 g, 144 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z 306 [M + H]<sup>+</sup>; 2,13 min (tiempo de ret.).

15 Se proporciona un procedimiento ilustrativo: A una disolución de 3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)benzaldehído (4 g, 13,19 mmol) en metanol (30 ml) se añadió NaBH<sub>4</sub> (0,25 g, 6,60 mmol) a 0 °C durante 10 min en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 0,5 h, se concentró y se disolvió en agua, después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró. El product bruto se purificó por columna de gel de sílice (PE/EtOAc 5:1 a 1:1) para dar el compuesto del título (3,9 g, 12,61 mmol, 96 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z 306 [M + H]<sup>+</sup>; 1,65 min (tiempo de ret.).

## D9

**3-((3,5-Difluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)encil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrollo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**

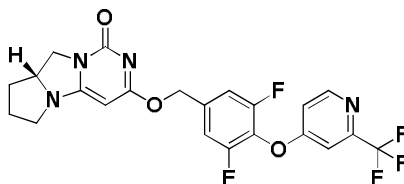
25 A la disolución de 3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrollo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona (85 mg, 0,402 mmol) y (3,5-difluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)encil)metanol (96 mg, 0,402 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml), se añadió hidruro de sodio (48,2 mg, 1,205 mmol) a 0 °C y se agitó 10 min adicionales. La mezcla resultante se calmó y se purificó por medio de una columna rápida C-18, se retiró el disolvente para dar un sólido blanco de 3-((3,5-difluoro-4-((1-metil-1 H-pirazol-4-il)oxi)encil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrollo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1 (6H)-ona (55 mg, 0,126 mmol, 31,3 % de rendimiento).

LC-MS (ESI): m/z 416 [M + H]<sup>+</sup>; 3,55 min (tiempo de ret.).

30 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,61 (s, 1H), 7,32-7,27 (m, 3H), 5,34 (s, 1H), 5,30-5,23 (q, 2H), 4,10-4,01 (m, 2H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,40-3,28 (m, 2H), 2,03-1,87 (m, 3H), 1,49-1,42 (m, 1H).

## Ejemplos

## E1

**(R)-3-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)encil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrollo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**

A una disolución de (R)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrollo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona (85 mg, 0,402 mmol) y (3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)encil)metanol (123 mg, 0,402 mmol) en DMF (10 ml) se añadió

hidruro de sodio (48,2 mg, 1,205 mmol) a 0 °C y se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se calmó y la purificación por medio de columna rápida C-18 dio el compuesto del título (50 mg, 0,099 mmol, 24,62 % de rendimiento) como un sólido blanco.

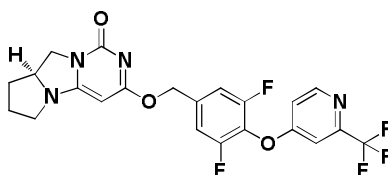
LC-MS (ESI): m/z 481 [M + H]<sup>+</sup>; 2,83 min (tiempo de ret.).

5 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,70-8,68 (d, 1H), 7,67-7,66 (d, 1H), 7,47-7,45 (d, 2H), 7,33-7,31 (dd, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,37-5,30 (q, 2H), 4,10-4,02 (m, 2H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,33-3,27 (m, 2H), 2,04-1,85 (m, 3H), 1,50-1,42 (m, 1H).

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) : - 66,65, - 126,83.

## E2

10 **(S)-3-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolol[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**



15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para 3-((3,5-difluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolol[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona partiendo de (S)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolol[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)fenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 481 [M + H]<sup>+</sup>; 3,04 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,70-8,68 (d, 1H), 7,68-7,67 (d, 1H), 7,47-7,45 (d, 2H), 7,33-7,31 (dd, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,33 (s, 1H), 4,08-4,02 (m, 2H), 3,889-3,86 (m, 1H), 3,33-3,27 (m, 2H), 2,04-1,85 (m, 3H), 1,50-1,45 (m, 1H).

20 Se proporciona un procedimiento ilustrativo: a una disolución de (S)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolol[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona (57 mg, 0,269 mmol) y (3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)fenil)metanol (82 mg, 0,269 mmol) en DMF (10 ml) se añadió hidruro de sodio (32,3 mg, 0,808 mmol) a 0 °C y se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se calmó y la purificación por medio de columna rápida C-18 dio el compuesto del título (45,8 mg, 0,091 mmol, 33,6 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z 481 [M + H]<sup>+</sup>; 3,04 min (tiempo de ret.).

25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,70-8,68 (d, 1H), 7,68-7,67 (d, 1H), 7,47-7,45 (d, 2H), 7,33-7,31 (dd, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,33 (s, 1H), 4,08-4,02 (m, 2H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,31-3,29 (m, 2H), 2,04-1,85 (m, 3H), 1,50-1,45 (m, 1H).

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) : - 66,62, - 126,82.

## C. Ensayos biológicos y datos

30 Los compuestos de la presente invención son inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub>, y pueden ser útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades mediadas por Lp-PLA<sub>2</sub>. Las actividades biológicas de los compuestos de la presente invención pueden ser determinadas usando cualquier ensayo adecuado para determinar la actividad de un compuesto como inhibidor de Lp-PLA<sub>2</sub>, así como modelos de tejidos e in vivo.

35 Los datos de actividad biológica para cada compuesto fueron reportados en al menos un experimento o bien la media de experimentos múltiples. Se entiende que los datos descritos en la presente memoria pueden tener variaciones razonables dependiendo de las condiciones y procedimientos específicos usados por la persona que realiza los experimentos.

### Ensayo bioquímico de fosfolipasa asociada a lipoproteínas A2 (Lp-PLA<sub>2</sub>)

#### (1) Ensayos de Lp-PLA<sub>2</sub> humana recombinante (rhLp-PLA<sub>2</sub>)-ensayo PED6

40 La N-((6-(2,4-dinitrofenil)amino)-hexanoil)-2-(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-3-pentanoil)-1-hexadecanoil-*sn*-glicero-3-fosfoetanolamina, sal de trietilamonio (PED6) es un fosfolípido marcado de manera fluorescente disponible en el mercado, que está disponible en el mercado en Invitrogene y Molecular Probes. Hay un grupo inactivador para-nitrofenilo (PNP) en la posición sn3 y un grupo Bodipy fluorescente (FL) en la posición sn2. Tras la escisión con Lp-PLA<sub>2</sub>, el grupo Bodipy FL es liberado y puede dar como resultado entonces un aumento en la fluorescencia. Los inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub>, por lo tanto, impiden esta escisión y no se observa aumento de

45 fluorescencia.

El ensayo PED6 fue ejecutado como un ensayo de 10  $\mu$ l no inactivado. La placa fuente que contiene los compuestos a ser ensayados se prepara haciendo una dilución en serie 1:3 (en volumen) de los compuestos con DMSO en microplaca de 384 pocillos. Después, se transfirieron 0,01  $\mu$ l de los compuestos en la placa fuente de compuestos a placas Greiner 784076 (negras) de 384 pocillos usando un dispensador de líquidos ECHO. Se añadieron a cada pocillo de la placa 5  $\mu$ l de enzima Lp-PLA<sub>2</sub> humana recombinante (rhLp-PLA<sub>2</sub> 4 nM (o 110  $\mu$ M) en tampón de ensayo de HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, CHAPS 1 mM). Se centrifugaron las placas durante 10 s a 500 rpm. Después de 30 minutos de preincubación, se añadieron 5  $\mu$ l de sustrato (PED6 4  $\mu$ M (o 5  $\mu$ M) [de disolución madre en DMSO 5 mM] en tampón de ensayo de HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, CHAPS 1 mM) a placas Greiner 784076 (negras) de 384 pocillos. Se centrifugaron las placas durante 10 s a 500 rpm. Se cubrió la placa para protegerla de la luz y se incubó durante 20 min a temperatura ambiente. Se leyeron las placas en cuanto a intensidad de fluorescencia a ex: 480 / em: 540 usando un lector de microplacas ViewLux para espectrofluorímetros Envision. Los datos de pIC<sub>50</sub>, curva y análisis QC se realizaron usando un módulo XLFit en Excel.

Los Ejemplos 1 y 2 se ensayaron en el ensayo PED6. El valor de pIC<sub>50</sub> para los compuestos ensayados se reportan en al menos un experimento o bien la media de experimentos múltiples.

Por ejemplo, los valores de pIC<sub>50</sub> del ensayo de Lp-PLA<sub>2</sub> humana recombinante para los siguientes ejemplos son:

Ejemplo N°	rhLp-PLA <sub>2</sub> (pIC <sub>50</sub> )
1	9,8
2	9,5

## (2) Ensayo PLA2 VIIB

La PLA2 VIIB (también conocida como Nueva Lipasa Dependiente de Serina, NSDL) es una serina hidrolasa con un 40% de identidad de aminoácidos con la Lp-PLA<sub>2</sub> humana. Comparaciones de secuencia indican que las posiciones de triadas catalíticas de sitio activo de la PLA VIIB son similares a las de la Lp-PLA<sub>2</sub>. Similar a Lp-PLA<sub>2</sub>, es capaz de hidrolizar fosfolípidos modificados oxidativamente, y puede ser ensayada usando sustratos de Lp-PLA<sub>2</sub> conocidos.

Tras la escisión por una fosfolipasa, la PLA2 VIIB libera un grupo Bodipy fluorescente. Se usa PLA2 VIIB humana recombinante como fuente de fosfolipasa en este ensayo, y se criban los compuestos para ensayar su grado de inhibición en este ensayo. El ensayo se usa para determinar el grado de selectividad de los compuestos de ensayo entre PLA2 VIIB y Lp-PLA<sub>2</sub>.

El ensayo PLA2 VIIB se aplicó como un ensayo de 10  $\mu$ l no inactivado. La placa fuente que contiene los compuestos a ser ensayados se prepara haciendo una dilución en serie 1:3 (en volumen) de los compuestos con DMSO puro en microplaca de 384 pocillos. Se transfirieron 0,01  $\mu$ l de los compuestos en la placa fuente de compuestos a placas Greiner 784076 (negras) de 384 pocillos mediante un dispensador de líquidos ECHO. Se añadieron a cada pocillo 5  $\mu$ l de enzima Nueva Lipasa Dependiente de Serina (NSDL) (NSDL 5 nM en tampón de ensayo de HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, CHAPS 1 mM). Alternativamente, en algunos casos, esta etapa se llevó a cabo añadiendo 10  $\mu$ l de PLA2 VIIB humana recombinante (rhPLA<sub>2</sub> VIIB 200  $\mu$ M en tampón de ensayo de HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, CHAPS 1 mM) a cada pocillo. Se centrifugaron las placas durante 10 s a 500 rpm. Después de 30 minutos de preincubación, se añadieron 5  $\mu$ l de sustrato (PED6 5  $\mu$ M [de disolución madre 5 mM en DMSO] en tampón de ensayo de HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, CHAPS 1 mM) a placas Greiner 784076 (negras) de bajo volumen de 384 pocillos. Las placas se leyeron cinéticamente iniciando la lectura inmediatamente después de la adición de PED6 a ex: 480 / em: 540 usando un lector de microplacas ViewLux o espectrofluorímetros Envision. Los datos de IC<sub>50</sub> (que pueden ser convertidos en datos de PIC<sub>50</sub>), curva y análisis QC se realizaron usando un módulo XLFit en Excel.

Los Ejemplos 1 y 2 se ensayaron en el ensayo PLA2 VIIB descrito anteriormente. Ambos ejemplos tuvieron al menos una selectividad multiplicada por 100 entre Lp-PLA<sub>2</sub> humana recombinante y PLA2 VIIB.

## (3) Ensayo de plasma humano de fosfolipasa A2 (Lp-PLA<sub>2</sub>) asociada a lipoproteínas-ensayo Tio-PAF

El ensayo de plasma humano utiliza un análogo de tioéster de PAF (fosfatidilcolina), donde la hidrólisis conduce a la formación de un fosfolípido que contiene un grupo tiol libre. La cantidad de tiol es cuantificada continuamente por reacción con CPM (7-dietilamino-3-(4'-maleimidilfenil)-4-metilcumarina), una maleimida que aumenta en fluorescencia después de una adición de Michael de tioles. Este ensayo puede detectar la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub> en plasma humano, determinada por inhibición específica por inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub>.

El ensayo tio-PAF fue ejecutado como un ensayo de 15  $\mu$ l inactivado. La placa fuente de los compuestos se preparó haciendo una dilución en serie 1:3 (en volumen) de los compuestos en DMSO puro en microplaca de 384 pocillos.

Se transfirieron 0,01  $\mu$ l de los compuestos en la placa fuente de compuestos a placas Greiner 784076 (negras) de bajo volumen de 384 pocillos mediante un dispensador de líquidos ECHO. Se añadieron 8  $\mu$ l de plasma humano reunido, que estaba separado previamente en alícuotas y congelado. Se centrifugaron las placas durante 10 s a 500 rpm. Después de 30 minutos de preincubación, 2  $\mu$ l de disolución sustrato que comprendía 2-tio-PAF 2,5 mM [de una disolución madre en etanol], CPM 32  $\mu$ M [de una disolución madre en DMSO] y NEM (N-etilmaleimida) 3,2 mM [preparada nueva diariamente en DMSO] en tampón de ensayo de HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, CHAPS 1 mM se añadieron a placas Greiner 784076 (negras) de bajo volumen de 384 pocillos mediante una estación de manipulación de líquidos BRAVO. Después de 2 min, la reacción fue inactivada con 5  $\mu$ l de ácido trifluoroacético (TFA) acuoso al 5%. Se cubrieron las placas para protegerlas de la luz y se incubaron durante 40 min a temperatura ambiente. Las placas se leyeron a ex: 380 / em: 485 usando un lector de microplacas Envision. Los datos de pIC<sub>50</sub>, curva y análisis QC se realizaron usando un módulo XLFit en Excel.

Los Ejemplos 1 y 2 se ensayaron en el ensayo Tio-PAF descrito anteriormente. Los valores de pIC<sub>50</sub> para los compuestos ensayados se reportan en al menos un experimento o bien la media de experimentos múltiples. El valor de pIC<sub>50</sub> en los ensayos de plasma humano de Lp-PLA<sub>2</sub> para el Ejemplo 1 fue 8.1. El valor de pIC<sub>50</sub> en los ensayos de plasma humano de Lp-PLA<sub>2</sub> para el Ejemplo 2 fue 7.7.

#### D. Métodos de uso

Los compuestos de la invención son inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub>. Por lo tanto, estos compuestos se pueden usar en terapia, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades asociadas con la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub>, que comprende tratar un sujeto necesitado de ello con una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de Lp-PLA<sub>2</sub>. Por consiguiente, un aspecto de la invención está dirigido a compuestos para uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades asociadas con la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub>. Como apreciarán los expertos en la técnica, una enfermedad particular o su tratamiento puede implicar uno o más mecanismos subyacentes asociados con la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub>, incluyendo uno o más de los mecanismos descritos en la presente memoria.

En algunas realizaciones, se puede usar un inhibidor de Lp-PLA<sub>2</sub> según la invención en el tratamiento o prevención de cualquiera de las enfermedades descritas en las siguientes solicitudes de patente publicadas: WO96/13484, WO96/19451, WO97/02242, WO97/12963, WO97/21675, WO97/21676, WO 97/41098, WO97/41099, WO99/24420, WO00/10980, WO00/66566, WO00/66567, WO00/68208, WO01/60805, WO02/30904, WO02/30911, WO03/015786, WO03/016287, WO03/041712, WO03/042179, WO03/042206, WO03/042218, WO03/086400, WO03/87088, WO08/048867, US 2008/0103156, US 2008/0090851, US 2008/0090852, WO08/048866, WO05/003118 CA 2530816A1), WO06/063811, WO06/063813, WO 2008/141176, JP 200188847, US 2008/0279846 A1, US 2010/0239565 A1, y US 2008/0280829 A1.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar o prevenir cualquier enfermedad que implique disfunción endotelial, por ejemplo, aterosclerosis, (p.ej. aterosclerosis vascular periférica y aterosclerosis cerebrovascular), diabetes, hipertensión, angina de pecho y después de isquemia y reperfusión.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar o prevenir cualquier enfermedad que implique oxidación de lípidos junto con actividad enzimática, por ejemplo, además de afecciones tales como aterosclerosis y diabetes, otras afecciones tales como artritis reumatoide, apoplejía, afecciones inflamatorias del cerebro tales como enfermedad de Alzheimer, diversos trastornos neuropsiquiátricos tales como esquizofrenia, infarto de miocardio, isquemia, lesión por reperfusión, sepsis e inflamación aguda y crónica.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención se pueden usar para disminuir las posibilidades de tener un evento cardiovascular (tal como un ataque al corazón, infarto de miocardio o apoplejía) en un paciente con enfermedad cardíaca coronaria.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar o prevenir enfermedades que implican monocitos, macrófagos o linfocitos activados, ya que todos estos tipos de células expresan Lp-PLA<sub>2</sub>, incluyendo enfermedades que implican macrófagos activados tales como macrófagos M1, dendríticos y/o otros, que generan estrés oxidativo. Enfermedades ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, psoriasis, artritis reumatoide, curación de heridas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), cirrosis del hígado, dermatitis atópica, enfisema pulmonar, pancreatitis crónica, gastritis crónica, aneurisma de aorta, aterosclerosis, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, y enfermedades autoinmunes tales como lupus.

En otras realizaciones, los compuestos de la presente invención se pueden usar para la prevención primaria o secundaria de eventos coronarios agudos, p.ej. causados por aterosclerosis; terapia adjunta en la prevención de restenosis; o retrasar la progresión de insuficiencia renal diabética o hipertensiva. La prevención incluye tratar a un sujeto en riesgo de tener tales afecciones.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad neurológica asociada con una función anormal de la barrera hematoencefálica (BBB), inflamación, y/o activación de la microglía en un sujeto necesitado de ello. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para uso en el tratamiento de una enfermedad neurológica asociada con una función anormal de la barrera hematoencefálica (BBB), inflamación, y/o activación de la microglía en un sujeto



necesitado de ello. Los usos comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. En una realización adicional, la BBB anormal es una BBB permeable. En aún otra realización adicional, la enfermedad es una enfermedad de neurodegeneración. Tales enfermedades de neurodegeneración son, por ejemplo, pero no se limitan a, demencia vascular, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington. En una realización, la presente invención proporciona compuestos para uso en la prevención de enfermedades asociadas con un sujeto con filtraciones en la barrera hematoencefálica (BBB). En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con un sujeto con filtraciones en la barrera hematoencefálica (BBB). Enfermedades ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, hemorragia cerebral, angiopatía amiloide cerebral. En una realización, la enfermedad de neurodegeneración es enfermedad de Alzheimer. En una cierta realización, la enfermedad de neurodegeneración es demencia vascular. En una realización, la enfermedad de neurodegeneración es esclerosis múltiple (MS).

En una realización, los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar o prevenir una enfermedad de neurodegeneración en un sujeto. Los métodos comprenden administrar a un sujeto necesitado de ello un compuesto de la invención, p.ej., como una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención. En una realización, los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar una enfermedad de neurodegeneración en un sujeto. Enfermedades de neurodegeneración ilustrativas incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, demencia vascular, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington. En una cierta realización, la enfermedad de neurodegeneración descrita en la presente memoria está asociada con una barrera hematoencefálica anormal. En una realización, el sujeto al que se administra un agente que inhibe la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub> es un ser humano.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos para uso en el tratamiento o la prevención de un sujeto con o en riesgo de demencia vascular. Los métodos comprenden administrar al sujeto un compuesto de la invención, p.ej., como una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. En una realización, la presente invención proporciona compuestos para uso en el tratamiento de un sujeto con o en riesgo de demencia vascular. En una cierta realización, la demencia vascular está asociada con la enfermedad de Alzheimer.

Se describen métodos para disminuir la acumulación de beta amiloide, denominada "A $\beta$ " en el cerebro de un sujeto. Los métodos comprenden administrar a un sujeto necesitado de ello una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. En una realización adicional, el beta amiloide es Abeta-42.

En ciertas realizaciones, cuando se administra a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, los métodos pueden comprender además administrar al sujeto otro agente terapéutico que puede ser útil en tratar la enfermedad neurodegenerativa por la que el sujeto está siendo tratado, o que puede ser una comorbilidad. En una realización, la presente invención proporciona métodos para ralentizar o retrasar la progresión del declive cognitivo y funcional en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve. En cierta realización, los compuestos de la presente invención descritos en la presente memoria se pueden usar como un adjunto a un agente usado para proporcionar tratamiento sintomático para pacientes con enfermedad de Alzheimer. Por ejemplo, cuando la enfermedad neurodegenerativa es o es similar a la enfermedad de Alzheimer, el sujeto puede ser tratado con otros agentes que tienen como objetivo la enfermedad de Alzheimer, tales como ARICEPT® o donepezilo, COGNEX® o tacrina, EXELON® o rivastigmina, REMINYL® o galantamina, vacuna anti-amiloide, terapias reductoras de Abeta, ejercicio o estimulación mentales. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para ralentizar o retrasar la progresión del declive cognitivo o funcional en un paciente con enfermedad de Alzheimer leve o moderada y/o enfermedad cerebrovascular (CVD), que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención al paciente al que se ha administrado un agente usado para proporcionar tratamiento sintomático para la enfermedad de Alzheimer (p.ej., ARICEPT® o memantina) durante 6 meses o más.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a compuestos para uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades metabólicas óseas administrando al sujeto necesitado de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades metabólicas óseas administrando al sujeto necesitado de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. Enfermedades metabólicas óseas ilustrativas incluyen enfermedades asociadas con pérdida de masa y densidad ósea que incluyen, pero no se limitan a, osteoporosis y enfermedades osteopénicas relacionadas. Osteoporosis y enfermedades osteopénicas ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, anomalías de la médula ósea, dislipidemia, enfermedades de Paget, diabetes de tipo II, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, hiperparatiroidismo y enfermedades relacionadas. En una realización adicional, el sujeto necesitado de ello es un ser humano.

Se cree que los métodos para prevenir la osteoporosis y/o enfermedades osteopénicas descritos en la presente memoria pueden ser efectuados inhibiendo la expresión de Lp-PLA<sub>2</sub> y/o inhibiendo la actividad proteica de Lp-PLA<sub>2</sub>. Se describen aquí métodos para inhibir Lp-PLA<sub>2</sub> bloqueando la actividad enzimática. También se describen métodos para inhibir Lp-PLA<sub>2</sub> reduciendo y/o regulando en descenso la expresión de ARN de Lp-PLA<sub>2</sub>. En una realización

adicional, prevenir y/o reducir la pérdida de masa ósea y/o pérdida de densidad ósea conduce a prevenir o reducir síntomas asociados con enfermedades metabólicas óseas tales como osteoporosis y/o enfermedades osteopélicas.

5 Los métodos descritos comprenden además administrar a un sujeto necesitado de ello agentes terapéuticos adicionales usados en el tratamiento de enfermedades metabólicas óseas. Por ejemplo, cuando la enfermedad metabólica ósea es osteoporosis se pueden usar agentes terapéuticos adicionales tales como bisfosfatos (p.ej., alendronato, hibandromato, risedronato, calcitonina, raloxifeno), un modulador de estrógenos selectivo (SERM), terapia de estrógenos, terapia de sustitución de hormonas (ET/HRT) y teriparatida.

10 Se describen métodos para tratar y/o prevenir enfermedades oculares administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. Se describen métodos para tratar enfermedades oculares administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. Las enfermedades oculares aplicables en la presente invención pueden estar asociadas con la rotura de la barrera hemato-retinal interior (iBRB). Enfermedades oculares ilustrativas se refieren a enfermedades oculares diabéticas, que incluyen edema macular, retinopatía diabética, uveítis posterior, oclusión de la vena retinal y similares. Se describen métodos para tratar enfermedades oculares administrando un compuesto de la presente invención para inhibir Lp-PLA<sub>2</sub>.  
15 Enfermedades oculares ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, oclusión de la vena retinal central, oclusión de la vena retinal ramificada, síndrome de Irvine-Gass (post-catarata y post-quirúrgico), retinitis pigmentosa, pars planitis, retinocoroidopatía en perdigonada, membrana epirretinal, tumores coroidales, edema macular quístico, telangiectasis parafoveal, maculopatías traccionales, síndromes de tracción vitreomacular, desprendimiento de retina, neuroretinitis, edema macular idiopático, y similares. Se proporcionan más detalles del uso de un inhibidor de Lp-PLA<sub>2</sub> para tratar enfermedades del ojo en la solicitud de patente internacional WO2012/080497.  
20

Además, se describen métodos para tratar o prevenir el edema macular diabético en un sujeto. Se describen métodos para tratar el edema macular diabético en un sujeto. El método comprende administrar al sujeto necesitado de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

25 En ciertas realizaciones, la presente invención comprende compuestos para uso en el tratamiento o la prevención de un sujeto con o en riesgo de edema macular. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para uso en el tratamiento de un sujeto con o en riesgo de edema macular. Los métodos comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. En una realización adicional, el edema macular está asociado con enfermedad ocular diabética, por ejemplo, edema macular diabético o retinopatía diabética. En aún otra realización, el edema macular está asociado con uveítis posterior.

30 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para uso en el tratamiento de glaucoma o degeneración macular. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para uso en el tratamiento de glaucoma o degeneración macular. Los métodos comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

35 En una realización, la presente invención proporciona compuestos para uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con la rotura de la barrera hemato-retinal interior en un sujeto necesitado de ello. En una realización, la presente invención proporciona compuestos para uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con la rotura de la barrera hemato-retinal interior en un sujeto necesitado de ello. Los métodos comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

40 En una realización, enfermedades inflamatorias sistémicas tales como artritis reumatoide juvenil, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Kawasaki, esclerosis múltiple, sarcoidosis, poliarteritis, artritis psoriática, artritis reactiva, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, enfermedad de Lyme, enfermedad de Bechet, espondilitis anquilosante, enfermedad granulomatosa crónica, entesitis, pueden ser la causa subyacente de uveítis posterior que afecta a la retina, y que puede dar como resultado edema de la mácula. La presente invención se refiere a métodos para tratar o prevenir la uveítis posterior o cualquiera de estas enfermedades inflamatorias sistémicas administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.  
45 En una realización, la presente invención proporciona métodos para tratar la uveítis posterior o cualquiera de estas enfermedades inflamatorias sistémicas administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

50 Se cree que los inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> pueden tener efectos beneficiosos sobre enfermedades asociadas con polarización de macrófagos M1/M2. La creencia está basada en los siguientes estudios. Se llevó a cabo un estudio por parte de GSK para investigar la relación entre la polarización de macrófagos M1/M2 y diferentes enfermedades. Se usaron 94 marcadores humanos descritos en Martínez FO et al., que distinguían fenotipos M1 y M2, contra una base de datos GeneLogic suscrita en GSK. (Véase Martínez FO et al. (2006) J Immunol **177**, 7303-7311). Se usó la metodología del Mapa de Conectividad descrita en Lamb J et al. para identificar la fracción de muestras en cada estado de enfermedad que tenían características de expresión consistentes con una población de macrófagos que favorecía a M1 o que favorecía a M2. (Véase Lamb J et al. (2006) Science **313**, 1929-1935) (PMID 17008526)). El estudio mostró que la cirrosis del hígado, psoriasis de la piel, dermatitis atópica, enfisema pulmonar, pancreatitis crónica, gastritis crónica y aneurisma de aorta tienen desequilibrio M1/M2.  
55

Se llevó a cabo un estudio adicional para estudiar el impacto de inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> sobre la modulación del desequilibrio M1/M2. En este estudio, se indujo a ratas a desarrollar encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) por inmunización con antígeno de proteína básica de mielina (MBP), y se trataron con un inhibidor de Lp-PLA<sub>2</sub> conocido: 5-((9-Metoxi-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-2-il)oxi)-2-(3-(trifluorometil)fenoxi)benzotriilo (véase la solicitud PCT n° PCT/CN2011/001597). En este modelo de tratamiento preventivo, el compuesto se administró en el día 0 (día de inmunización) y se continuó administrando hasta el día 22. El estudio duró 25 días. Las ratas fueron monitorizadas posteriormente en cuanto a síntomas de EAE. Las ratas fueron inmunizadas con MBP para desarrollar EAE y los síntomas fueron monitorizados diariamente. Se determinó la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub> en plasma, concentración de OxLDL y LysoPC en diferentes puntos de tiempo a lo largo del curso de EAE. Los resultados mostraron que la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub> en plasma y concentraciones de OxLDL y LysoPC aumentaron según progresaba la enfermedad EAE clínica en el modelo, lo que indica que jugaban un papel en el desarrollo de la patología. El tratamiento con inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> condujo a una reducción en la enfermedad clínica, asociada con una actividad de Lp-PLA<sub>2</sub> disminuida y niveles de LysoPC disminuidos en el plasma de las ratas EAE. Por tanto, la inhibición de la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub> es beneficiosa para aliviar la enfermedad en el modelo EAE de rata.

Análisis ex vivo de marcadores proinflamatorios (M1) y antiinflamatorios (M2) en ratas de control y EAE tratadas con compuestos. Se recogieron macrófagos esplénicos en el día 13 post-inmunización con MBP y se ensayaron en cuanto a expresión de diversos marcadores por PCR en tiempo real. Se recogieron células infiltradas en el SNC y se analizaron los macrófagos en cuanto a expresión de marcadores M1 y M2 por PCR en tiempo real. El tratamiento con el compuesto dio como resultado la disminución en marcadores M1 y el aumento en marcadores M2, lo que indicaba potencialmente la posibilidad de antiinflamación y reparación tisular.

Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades asociadas con polarización de macrófagos, por ejemplo, polarización de macrófagos M1/M2. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con polarización de macrófagos, por ejemplo, polarización de macrófagos M1/M2. Enfermedades ilustrativas asociadas con polarización de macrófagos incluyen, pero no se limitan a, cirrosis del hígado, psoriasis de la piel, dermatitis atópica, enfisema pulmonar, pancreatitis crónica, gastritis crónica, aneurisma de aorta, aterosclerosis, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) y otras enfermedades autoinmunes que están asociadas con polarización de macrófagos.

El tratamiento y/o prevención de una enfermedad asociada con la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub> se puede conseguir usando un compuesto de esta invención como monoterapia, o en terapia de combinación dual o múltiple. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar o prevenir la enfermedad descrita en la presente memoria en combinación con un agente antihiperlipidémico, antiaterosclerótico, antidiabético, antianginal, antiinflamatorio, o antihipertensión, o un agente para disminuir la Lipoproteína (a) (Lp(a)). Ejemplos de los anteriores incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la síntesis de colesterol tales como estatinas, antioxidantes tales como probucol, sensibilizantes de insulina, antagonistas del canal del calcio, y fármacos antiinflamatorios tales como fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs). Ejemplos de agentes para disminuir Lp(a) incluyen los aminofosfonatos descritos en las solicitudes de patente internacional WO 97/02037, WO 98/28310, WO 98/28311 y WO 98/28312. En una realización, los compuestos de la presente invención se pueden usar con una o más estatinas. Las estatinas son una clase bien conocida de agentes reductores del colesterol, e incluyen atorvastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina y rosuvastatina. En una cierta realización, los compuestos de la presente invención se pueden usar con un agente antidiabético o un sensibilizador de insulina. En una realización, se puede usar un compuesto de la presente invención con activadores de PPAR gamma, por ejemplo GI262570 (GlaxoSmithKline) y la clase glitazona de compuestos tales como rosiglitazona, troglitazona y pioglitazona. Tales agentes pueden ser administrados en cantidades terapéuticamente eficaces, p.ej., como se conoce en la técnica, o menores o mayores cantidades que las conocidas en la técnica, a condición de que la cantidad administrada sea terapéuticamente eficaz.

La terapia de combinación incluye la administración de los agentes terapéuticos en formas de dosificación independientes o juntos en una única forma de dosificación. La terapia de combinación puede implicar administración simultánea o administración independiente de los agentes terapéuticos, que puede ser administración sustancialmente simultánea o sustancialmente independiente. Por regla general, la terapia de combinación implicará la administración de cada agente de tal modo que estén presentes cantidades terapéuticamente eficaces de cada agente en el cuerpo del sujeto en al menos un periodo superpuesto.

Un aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para llevar a cabo un método descrito en la presente memoria.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir enfermedades asociadas con la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub>.

En algunas realizaciones, proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir cualquiera de las enfermedades descritas en las siguientes solicitudes de patente publicadas: WO96/13484, WO96/19451, WO97/02242, WO97/12963, WO97/21675, WO97/21676, WO 97/41098, WO97/41099, WO99/24420, WO00/10980, WO00/66566, WO00/66567, WO00/68208, WO01/60805,

WO02/30904, WO02/30911, WO03/015786, WO03/016287, WO03/041712, WO03/042179, WO03/042206, WO03/042218, WO03/086400, WO03/87088, WO08/048867, US 2008/0103156, US 2008/0090851, US 2008/0090852, WO08/048866, WO05/003118 CA 2530816A1), WO06/063811, WO06/063813, WO 2008/141176, JP 200188847, US 2008/0279846 A1, US 2010/0239565 A1, y US 2008/0280829 A1.

5 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir cualesquiera enfermedades que impliquen disfunción endotelial, por ejemplo, aterosclerosis, (p.ej. aterosclerosis vascular periférica y aterosclerosis cerebrovascular), diabetes, hipertensión, angina de pecho y después de isquemia y reperfusión.

10 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir cualquier enfermedad que implique oxidación de lípidos junto con actividad enzimática, por ejemplo, además de afecciones tales como aterosclerosis y diabetes, otras afecciones tales como artritis reumatoide, apoplejía, afecciones inflamatorias del cerebro tales como enfermedad de Alzheimer, diversos trastornos neuropsiquiátricos tales como esquizofrenia, infarto de miocardio, isquemia, lesión por reperfusión, sepsis e inflamación aguda y crónica.

15 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para disminuir las posibilidades de tener un evento cardiovascular (tal como un ataque al corazón, infarto de miocardio o apoplejía) en un paciente con enfermedad cardíaca coronaria.

20 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir enfermedades que implican monocitos, macrófagos o linfocitos activados, ya que todos estos tipos de células expresan Lp-PLA<sub>2</sub>, incluyendo enfermedades que implican macrófagos activados tales como macrófagos M1, dendríticos y/o otros, que generan estrés oxidativo. Enfermedades ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, psoriasis, artritis reumatoide, curación de heridas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), cirrosis del hígado, dermatitis atópica, enfisema pulmonar, pancreatitis crónica, gastritis crónica, aneurisma de aorta, aterosclerosis, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, y enfermedades autoinmunes tales como lupus.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para la prevención primaria o secundaria de eventos coronarios agudos, p.ej. causados por aterosclerosis; terapia adjunta en la prevención de restenosis; o retrasar la progresión de insuficiencia renal diabética o hipertensiva. La prevención incluye tratar un sujeto en riesgo de tener tales afecciones.

30 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad neurológica asociada con una función anormal de la barrera hematoencefálica (BBB), inflamación, y/o activación de la microglía en un sujeto necesitado de ello. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad neurológica asociada con una función anormal de la barrera hematoencefálica (BBB), inflamación, y/o activación de la microglía en un sujeto necesitado de ello. En una realización adicional, la BBB anormal es una BBB permeable. En aún otra realización adicional, la enfermedad es una enfermedad de neurodegeneración. Tales enfermedades de neurodegeneración son, por ejemplo, pero no se limitan a, demencia vascular, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington. En una realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir enfermedades asociadas con un sujeto con filtraciones en la barrera hematoencefálica (BBB). En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar enfermedades asociadas con un sujeto con filtraciones en la barrera hematoencefálica (BBB). Enfermedades ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, hemorragia cerebral, angiopatía amiloide cerebral. En una realización, la enfermedad de neurodegeneración es enfermedad de Alzheimer. En una cierta realización, la enfermedad de neurodegeneración es demencia vascular. En una realización, la enfermedad de neurodegeneración es esclerosis múltiple (MS).

50 En una realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad de neurodegeneración en un sujeto. En una realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad de neurodegeneración en un sujeto. Enfermedades de neurodegeneración ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington. En una cierta realización, la enfermedad de neurodegeneración descrita en la presente memoria está asociada con una barrera hematoencefálica anormal.

55 En una realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir un sujeto con o en riesgo de demencia vascular. En una realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar un sujeto con o en riesgo de demencia vascular. En una cierta realización, la demencia vascular está asociada con la enfermedad de Alzheimer.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para disminuir la acumulación de beta amiloide, denominada "A $\beta$ ", en el cerebro de un sujeto. En una realización adicional, la beta amiloide es Abeta-42.

5 En una realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para ralentizar o retrasar la progresión del declive de la función cognitiva en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve. En cierta realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento como un adjunto a un agente usado para proporcionar tratamiento sintomático para pacientes con enfermedad de Alzheimer. Por ejemplo, cuando la enfermedad neurodegenerativa es o es similar a la enfermedad de Alzheimer, el sujeto puede ser tratado con otros agentes que tienen como objetivo la enfermedad de Alzheimer, tales como ARICEPT<sup>®</sup> o donepezilo, COGNEX<sup>®</sup> o tacrina, EXELON<sup>®</sup> o rivastigmina, REMINYL<sup>®</sup> o galantamina, vacuna antiamiloides, terapias reductoras de Abeta, ejercicio o estimulación mentales. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para ralentizar o retrasar la progresión del declive de la función cognitiva en un paciente con enfermedad de Alzheimer leve o moderada y/o enfermedad cerebrovascular (CVD) en donde el paciente ha sido administrado con un agente usado para proporcionar tratamiento sintomático para la enfermedad de Alzheimer (p.ej., ARICEPT<sup>®</sup> o memantina) durante 6 meses o más. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para ralentizar o retrasar la progresión del declive de la función cognitiva en un paciente con enfermedad de Alzheimer leve o moderada y enfermedad de vasos cerebrales pequeños (SVD), en donde el paciente ha sido administrado con un agente usado para proporcionar tratamiento sintomático para la enfermedad de Alzheimer (p.ej., ARICEPT<sup>®</sup> o memantina) durante 6 meses o más.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir enfermedades metabólicas óseas. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar enfermedades metabólicas óseas. Enfermedades metabólicas óseas ilustrativas incluyen enfermedades asociadas con pérdida de masa y densidad ósea que incluyen, pero no se limitan a, osteoporosis y enfermedades osteopénicas relacionadas. Osteoporosis y enfermedades osteopénicas ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, anomalías de la médula ósea, dislipidemia, enfermedades de Paget, diabetes de tipo II, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, hiperparatiroidismo y enfermedades relacionadas. En una realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para prevenir y/o reducir la pérdida de masa ósea y/o pérdida de densidad ósea, y conduce a prevenir o reducir síntomas asociados con enfermedades metabólicas óseas tales como osteoporosis y/o enfermedades osteopénicas.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir enfermedades metabólicas óseas, en donde el medicamento se usa con agentes terapéuticos adicionales usados en el tratamiento de enfermedades metabólicas óseas. Por ejemplo, cuando la enfermedad metabólica ósea es osteoporosis, se pueden usar agentes terapéuticos adicionales tales como bisfosfatos (p.ej., alendronato, ibandronato, risedronato, calcitonina, raloxifeno), un modulador de estrógenos selectivo (SERM), terapia de estrógenos, terapia de sustitución de hormonas (ET/HRT) y teriparatida.

40 Un aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar y/o prevenir enfermedades oculares. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar enfermedades oculares. Enfermedades oculares aplicables en la presente invención pueden estar asociadas con la rotura de la barrera hemato-retinal interior (iBRB). Enfermedades oculares ilustrativas se refieren a enfermedades oculares diabéticas, que incluyen edema macular, retinopatía diabética, uveítis posterior, oclusión de la vena retinal y similares. Más enfermedades oculares incluyen, pero no se limitan a, oclusión de la vena retinal central, oclusión de la vena retinal ramificada, síndrome de Irvine-Gass (post-catarata y post-quirúrgico), retinitis pigmentosa, pars planitis, retinocoroidopatía en perdigonada, membrana epirretinal, tumores coroidales, edema macular quístico, telangiectasis parafoveal, maculopatías traccionales, síndromes de tracción vitreomacular, desprendimiento de retina, neuroretinitis, edema macular idiopático, y similares. Se proporcionan más detalles del uso de un inhibidor de Lp-PLA<sub>2</sub> para tratar enfermedades del ojo en la solicitud de patente internacional WO2012/080497.

Además, algunas realizaciones de la presente invención proporcionan el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir el edema macular diabético en un sujeto. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar el edema macular diabético en un sujeto.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir un sujeto con o en riesgo de edema macular. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar un sujeto con o en riesgo de edema macular. En una realización adicional, el edema macular está asociado con enfermedad ocular diabética, por ejemplo, edema macular diabético

o retinopatía diabética. En aún otra realización, el edema macular está asociado con uveítis posterior.

5 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir el glaucoma o degeneración macular. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar el glaucoma o degeneración macular.

10 En una realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad asociada con la rotura de la barrera hemato-retinal interior en un sujeto necesitado de ello. En una realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad asociada con la rotura de la barrera hemato-retinal interior en un sujeto necesitado de ello.

15 En una realización, enfermedades inflamatorias sistémicas tales como artritis reumatoide juvenil, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Kawasaki, esclerosis múltiple, sarcoidosis, poliarteritis, artritis psoriática, artritis reactiva, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, enfermedad de Lyme, enfermedad de Bechet, espondilitis anquilosante, enfermedad granulomatosa crónica, entesitis, pueden ser la causa subyacente de uveítis posterior que afecta a la retina, y que puede dar como resultado edema de la mácula. En una realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar la uveítis posterior o cualquiera de estas enfermedades inflamatorias sistémicas.

20 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir enfermedades asociadas con polarización de macrófagos, por ejemplo, polarización de macrófagos M1/M2. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar enfermedades asociadas con polarización de macrófagos, por ejemplo, polarización de macrófagos M1/M2. Enfermedades ilustrativas asociadas con polarización de macrófagos incluyen, pero no se limitan a, cirrosis del hígado, psoriasis de la piel, dermatitis atópica, enfisema pulmonar, pancreatitis crónica, gastritis crónica, aneurisma de aorta, aterosclerosis, escleritis múltiple, escleritis lateral amiotrófica (ALS), cardiomiopatía isquémica, fallo cardíaco crónico tras infarto de miocardio (MI) y otras enfermedades autoinmunes que están asociadas con polarización de macrófagos.

30 Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en llevar a cabo métodos de tratamiento o prevención descritos en la presente memoria. Un aspecto adicional de la presente invención proporciona un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en tratar o prevenir enfermedades asociadas con la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub>.

35 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en tratar o prevenir cualquiera de las enfermedades descritas en las siguientes solicitudes de patente publicadas: WO96/13484, WO96/19451, WO97/02242, WO97/12963, WO97/21675, WO97/21676, WO 97/41098, WO97/41099, WO99/24420, WO00/10980, WO00/66566, WO00/66567, WO00/68208, WO01/60805, WO02/30904, WO02/30911, WO03/015786, WO03/016287, WO03/041712, WO03/042179, WO03/042206, WO03/042218, WO03/086400, WO03/87088, WO08/048867, US 2008/0103156, US 2008/0090851, US 2008/0090852, WO08/048866, WO05/003118 CA 2530816A1), WO06/063811, WO06/063813, WO 2008/141176, JP 200188847, US 2008/0279846  
40 A1, US 2010/0239565 A1, y US 2008/0280829 A1.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en tratar o prevenir cualesquiera enfermedades que implican disfunción endotelial, por ejemplo, aterosclerosis, (p.ej. aterosclerosis vascular periférica y aterosclerosis cerebrovascular), diabetes, hipertensión, angina de pecho y después de isquemia y reperfusión.

45 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en tratar o prevenir cualquier enfermedad que implica oxidación de lípidos junto con actividad enzimática, por ejemplo, además de afecciones tales como aterosclerosis y diabetes, otras afecciones tales como artritis reumatoide, apoplejía, afecciones inflamatorias del cerebro tales como enfermedad de Alzheimer, diversos trastornos neuropsiquiátricos tales como esquizofrenia, infarto de miocardio, isquemia, lesión por reperfusión, sepsis, e inflamación aguda y crónica.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en disminuir las posibilidades de tener un evento cardiovascular (tal como ataque al corazón, infarto de miocardio o apoplejía) en un paciente con enfermedad cardíaca coronaria.

55 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en tratar o prevenir enfermedades que implican monocitos, macrófagos o linfocitos activados, ya que todos estos tipos de células expresan Lp-PLA<sub>2</sub>, incluyendo enfermedades que implican macrófagos activados tales como macrófagos M1, dendríticos y/o otros, que generan estrés oxidativo. Enfermedades ilustrativas incluyen, pero no se limitan a,

psoriasis, artritis reumatoide, curación de heridas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), cirrosis del hígado, dermatitis atópica, enfisema pulmonar, pancreatitis crónica, gastritis crónica, aneurisma de aorta, aterosclerosis, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, y enfermedades autoinmunes tales como lupus.

5 En otras realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en la prevención primaria o secundaria de eventos coronarios agudos, p.ej. causados por aterosclerosis; terapia adjunta en la prevención de restenosis; o retrasar la progresión de insuficiencia renal diabética o hipertensiva. La prevención incluye tratar a un sujeto en riesgo de tener tales afecciones.

10 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en tratar o prevenir una enfermedad neurológica asociada con una función anormal de la barrera hematoencefálica (BBB), inflamación, y/o activación de la microglía en un sujeto necesitado de ello. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en tratar una enfermedad neurológica asociada con una función anormal de la barrera hematoencefálica (BBB), inflamación, y/o activación de la microglía. En una realización adicional, la BBB anormal es una BBB permeable. En aún otra realización adicional, la enfermedad es una enfermedad de neurodegeneración. Tales enfermedades de neurodegeneración son, por ejemplo, pero no se limitan a, demencia vascular, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington. En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en tratar o prevenir enfermedades asociadas con un sujeto con filtraciones en la barrera hematoencefálica (BBB). En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en tratar enfermedades asociadas con un sujeto con filtraciones en la barrera hematoencefálica (BBB). Enfermedades ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, hemorragia cerebral, angiopatía amiloide cerebral. En una realización, la enfermedad de neurodegeneración es enfermedad de Alzheimer. En una cierta realización, la enfermedad de neurodegeneración es demencia vascular. En una realización, la enfermedad de neurodegeneración es esclerosis múltiple (MS).

25 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en tratar o prevenir una enfermedad de neurodegeneración en un sujeto. En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en tratar una enfermedad de neurodegeneración en un sujeto. Enfermedades de neurodegeneración ilustrativas incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, demencia vascular, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington. En una cierta realización, la enfermedad de neurodegeneración descrita en la presente memoria está asociada con una barrera hematoencefálica anormal.

30 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en tratar o prevenir un sujeto con o en riesgo de demencia vascular. En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en tratar un sujeto con o en riesgo de demencia vascular. En una cierta realización, la demencia vascular está asociada con la enfermedad de Alzheimer.

35 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en disminuir la acumulación de beta amiloide, denominado "A $\beta$ ", en el cerebro de un sujeto. En una realización adicional, el beta amiloide es Abeta-42.

40 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en ralentizar o retrasar la progresión del declive de la función cognitiva en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve. En cierta realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso como un adjunto a un agente usado para proporcionar tratamiento sintomático para pacientes con enfermedad de Alzheimer. Por ejemplo, cuando la enfermedad neurodegenerativa es o es similar a la enfermedad de Alzheimer, el sujeto puede ser tratado con otros agentes que tienen como objetivo la enfermedad de Alzheimer, tales como ARICEPT® o donepezilo, COGNEX® o tacrina, EXELON® o rivastigmina, REMINYL® o galantamina, vacuna anti-amiloide, terapias reductoras de Abeta, ejercicio o estimulación mentales. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en ralentizar o retrasar la progresión del declive de la función cognitiva en un paciente con enfermedad de Alzheimer leve o moderada y/o enfermedad cerebrovascular (CVD), en donde al paciente se le ha administrado un agente usado para proporcionar tratamiento sintomático para la enfermedad de Alzheimer (p.ej., ARICEPT® o memantina) durante 6 meses o más. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en ralentizar o retrasar la progresión del declive de la función cognitiva en un paciente con enfermedad de Alzheimer leve o moderada y enfermedad de vasos cerebrales pequeños (SVD), en donde al paciente se le ha administrado un agente usado para proporcionar tratamiento sintomático para la enfermedad de Alzheimer (p.ej., ARICEPT® o memantina) durante 6 meses o más.

55 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en tratar o prevenir enfermedades metabólicas óseas. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en tratar enfermedades metabólicas óseas. Enfermedades metabólicas óseas ilustrativas incluyen enfermedades asociadas con pérdida de masa y densidad ósea que incluyen, pero no se limitan a, osteoporosis y enfermedades osteopénicas. Osteoporosis y enfermedades osteopénicas ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, anomalías de la médula ósea, dislipidemia,

60

5 enfermedades de Paget, diabetes de tipo II, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, hiperparatiroidismo y enfermedades relacionadas. En una realización adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en prevenir y/o reducir la pérdida de masa ósea y/o pérdida de densidad ósea, que conduce a prevenir o reducir síntomas asociados con enfermedades metabólicas óseas tales como osteoporosis y/o enfermedades osteopénicas.

10 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en tratar enfermedades metabólicas óseas, en donde el medicamento se usa con agentes terapéuticos adicionales usados en el tratamiento de enfermedades metabólicas óseas. Por ejemplo, cuando la enfermedad metabólica ósea es osteoporosis se pueden usar agentes terapéuticos adicionales tales como bisfosfatos (p.ej., alendronato, hibandromato, risedronato, calcitonina, raloxifeno), un modulador de estrógenos selectivo (SERM), terapia de estrógenos, terapia de sustitución de hormonas (ET/HRT) y teriparatida.

15 Un aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en tratar y/o prevenir enfermedades oculares. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en tratar enfermedades oculares. Las enfermedades oculares aplicables en la presente invención pueden estar asociadas con la rotura de la barrera hemato-retinal interior (iBRB). Enfermedades oculares ilustrativas se refieren a enfermedades oculares diabéticas, que incluyen edema macular, retinopatía diabética, uveítis posterior, oclusión de la vena retinal y similares. Más enfermedades oculares incluyen, pero no se limitan a, oclusión de la vena retinal central, oclusión de la vena retinal ramificada, síndrome de Irvine-Gass (post-catarata y post-quirúrgico), retinitis pigmentosa, pars planitis, retinocoroidopatía en perdigonada, membrana epirretinal, tumores coroidales, edema macular quístico, telangiectasis parafoveal, maculopatías traccionales, síndromes de tracción vitreomacular, desprendimiento de retina, neurorretinitis, edema macular idiopático, y similares. Se proporcionan más detalles del uso de un inhibidor de Lp-PLA<sub>2</sub> para tratar enfermedades del ojo en la solicitud de patente internacional WO2012/080497.

25 Además, algunas realizaciones de la presente invención proporcionan un compuesto de la presente invención para uso en tratar o prevenir el edema macular diabético en un sujeto. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en tratar el edema macular diabético en un sujeto.

30 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en tratar o prevenir un sujeto con o en riesgo de edema macular. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en tratar un sujeto con o en riesgo de edema macular. En una realización adicional, el edema macular está asociado con enfermedad ocular diabética, por ejemplo, edema macular diabético o retinopatía diabética. En aún otra realización, el edema macular está asociado con uveítis posterior.

35 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en tratar o prevenir el glaucoma o degeneración macular. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en tratar el glaucoma o degeneración macular.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en tratar o prevenir una enfermedad asociada con la rotura de la barrera hemato-retinal interior en un sujeto necesitado de ello. En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en tratar una enfermedad asociada con la rotura de la barrera hemato-retinal interior en un sujeto necesitado de ello.

40 En una realización, enfermedades inflamatorias sistémicas tales como artritis reumatoide juvenil, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Kawasaki, esclerosis múltiple, sarcoidosis, poliarteritis, artritis psoriática, artritis reactiva, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, enfermedad de Lyme, enfermedad de Bechet, espondilitis anquilosante, enfermedad granulomatosa crónica, entesitis, pueden ser la causa subyacente de uveítis posterior que afecta a la retina, y que puede dar como resultado edema de la mácula. En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en tratar la uveítis posterior o cualquiera de estas enfermedades inflamatorias sistémicas.

45 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en tratar o prevenir enfermedades asociadas con polarización de macrófagos, por ejemplo, polarización de macrófagos M1/M2. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar enfermedades asociadas con polarización de macrófagos, por ejemplo, polarización de macrófagos M1/M2. Enfermedades ilustrativas asociadas con polarización de macrófagos incluyen, pero no se limitan a, cirrosis del hígado, psoriasis de la piel, dermatitis atópica, enfisema pulmonar, pancreatitis crónica, gastritis crónica, aneurisma de aorta, aterosclerosis, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), cardiomiopatía isquémica, fallo cardíaco crónico tras infarto de miocardio (MI) y otras enfermedades autoinmunes que están asociadas con polarización de macrófagos.

## E. Composición

Los compuestos de la presente invención se pueden formular en composiciones farmacéuticas antes de la administración a un sujeto. Por consiguiente, un aspecto de la invención está dirigido a composiciones farmacéuticas



que comprenden un compuesto de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable. De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que incluye mezclar un compuesto descrito anteriormente o sales del mismo, solvatos etc. del mismo, con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 5 Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Tal unidad puede contener, por ejemplo, 0,1 mg, 0,5 mg, o 1 mg a 50 mg, 100 mg, 200 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg o 1 g de un compuesto de la presente invención, dependiendo de la afección que se trata, la ruta de administración y la edad, peso y condición del sujeto, o las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad
- 10 predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. En otras realizaciones, las composiciones de dosificación unitaria son aquellas que contienen una dosis o subdosis diaria descrita en la presente memoria, o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo. Además, tales composiciones farmacéuticas se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos por un experto en la técnica.

- 15 Una cantidad terapéutica eficaz de un compuesto de la presente invención dependerá de varios factores, que incluyen, por ejemplo, la edad y peso del receptor destinado, la afección precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y la ruta de administración, y estará en última instancia a la discreción del médico que prescribe la medicación. Sin embargo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención para el tratamiento de las enfermedades descritas en la presente memoria estará generalmente en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor por día, y más usualmente en el intervalo de 1 a 10
- 20 mg/kg de peso corporal por día. Así, por ejemplo, para un mamífero adulto de 70 kg, la cantidad real por día sería usualmente de 70 a 700 mg, y esta cantidad puede ser dada en una única dosis por día o en varias subdosis por día tal como dos, tres, cuatro, cinco o seis dosis por día. O la dosificación se puede hacer de manera intermitente, tal como una vez cada dos días, una vez a la semana o una vez al mes. Se prevé que serían apropiadas dosificaciones similares para el tratamiento de las otras afecciones referidas anteriormente.

- 25 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener uno o más compuestos de la invención. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden contener más que un compuesto de la invención. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden contener dos o más compuestos de la invención. Además, las composiciones farmacéuticas pueden comprender opcionalmente además uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

- 30 Como se emplea en la presente memoria, "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable implicado en dar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cada excipiente puede ser compatible con los otros ingredientes de la composición farmacéutica cuando se mezclen, de tal modo que se evitan interacciones que reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto de la invención cuando se administra a un sujeto, e interacciones que darían como resultado
- 35 composiciones farmacéuticas que no son farmacéuticamente aceptables.

- Los compuestos de la invención y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser formulados en una forma de dosificación adaptada para administración al sujeto por la ruta de administración deseada. Por ejemplo, formas de dosificación incluyen las adaptadas para (1) administración oral (que incluye bucal o sublingual), tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, pastillas para chupar, polvos, jarabes, elixires,
- 40 suspensiones, soluciones, emulsiones, sobrecitos, sellos; (2) administración parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica), tales como soluciones estériles, suspensiones y polvos para reconstitución; (3) administración transdérmica tal como parches transdérmicos; (4) administración rectal, tales como supositorios; (5) inhalación nasal, tales como polvos secos, aerosoles, suspensiones y soluciones; y (6) administración tópica (que incluye bucal, sublingual o transdérmica), tales como cremas, pomadas, lociones,
- 45 soluciones, pastas, pulverizadores, espumas y geles. Tales composiciones se pueden preparar por cualesquiera métodos conocidos en la técnica de la farmacia, por ejemplo llevando a asociación un compuesto descrito anteriormente con el (los) vehículo(s) o excipiente(s).

- Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no
- 50 acuosos; espumas o algodones comestibles; o emulsiones líquidas aceite en agua o emulsiones líquidas agua en aceite.

- Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados pueden variar dependiendo de la forma de dosificación particular elegida. Además, se pueden elegir excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una función particular a la que pueden servir en la composición. Por ejemplo, se pueden elegir ciertos excipientes
- 55 farmacéuticamente aceptables por su capacidad de facilitar la producción de formas de dosificación uniformes. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad de facilitar la producción de formas de dosificación estables. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad de facilitar el traslado o transporte del compuesto o compuestos de la invención una vez administrados al sujeto desde un órgano, o una porción del cuerpo, a otro órgano, o una porción del cuerpo. Ciertos excipientes
- 60 farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad para mejorar el cumplimiento del paciente.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, agentes de deslizamiento, agentes de granulación, agentes de revestimiento, agentes humectantes, disolventes, co-disolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes enmascarantes del sabor, agentes colorantes, agentes antiapelmazantes, hemectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes aumentadores de la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos y agentes amortiguadores. El experto en la técnica apreciará que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden servir a más de una función y pueden servir a funciones alternativas, dependiendo de cuánto del excipiente está presente en la formulación y qué otros ingredientes están presentes en la formulación.

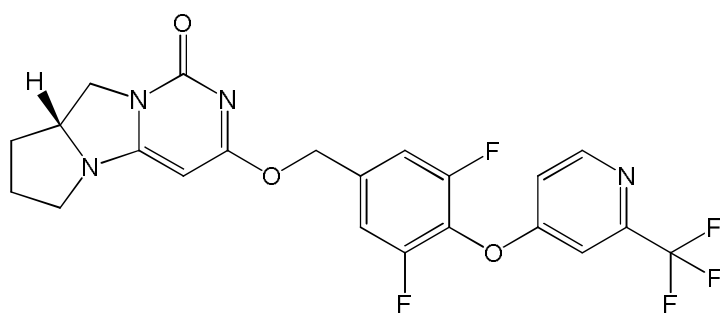
- 10 Los expertos en la técnica poseen el conocimiento y experiencia en la técnica que les permite seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en cantidades apropiadas para el uso en la invención. Además, hay varios recursos que están disponibles para el experto en la técnica que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden ser útiles para seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Los ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan usando técnicas y métodos conocidos por los expertos en la técnica. Algunos de los métodos usados habitualmente en la técnica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

- 20 En un aspecto, la invención está dirigida a una forma de dosificación oral sólida tal como un comprimido o cápsula que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y un diluyente o carga. Los diluyentes y cargas adecuados incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (p.ej. almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), celulosa y sus derivados (p.ej. celulosa microcristalina), sulfato de calcio y fosfato dibásico de calcio. La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un aglutinante.
- 25 Los aglutinantes adecuados incluyen almidón (p.ej. almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, ácido algínico, tragacanto, goma guar, povidona, y celulosa y sus derivados (p.ej. celulosa microcristalina). La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un disgregante. Los disgregantes adecuados incluyen crospovidona, glicolato de almidón sódico, croscarmelosa, ácido algínico, y carboximetilcelulosa sódica. La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y talco.

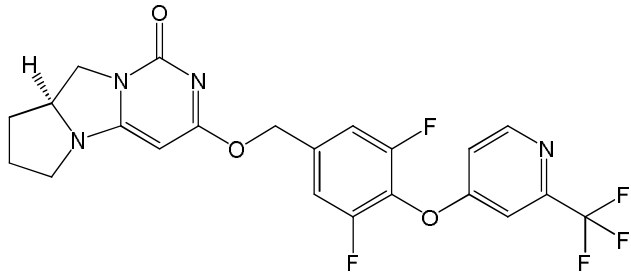
En cierta realización, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende 0,01 a 1.000 mg de uno o más compuestos descritos anteriormente en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y 0,01 a 5 g de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 35 En cierta realización, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende 0,01 a 1.000 mg (calculado como base libre) de un compuesto que tiene la estructura de



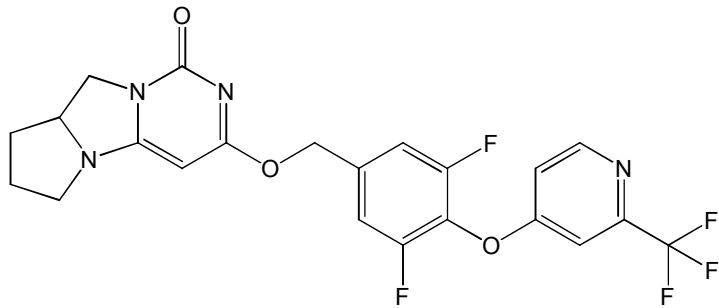
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y 0,01 a 5 g de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende 0,01 a 1.000 mg de un compuesto que tiene la estructura de



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y 0,01 a 5 g de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende 0,01 a 1.000 mg (calculado como base libre) de un compuesto que tiene la estructura de



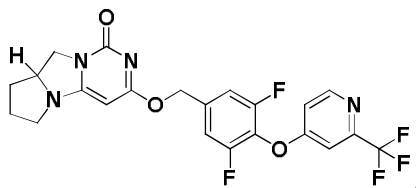
10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y 0,01 a 5 g de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades de neurodegeneración que comprende un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En otra realización, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer que comprende un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15

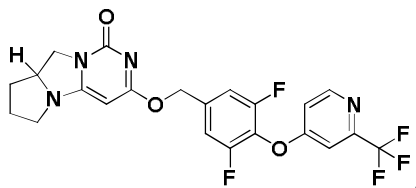
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es



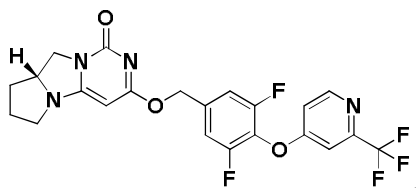
o una sal del mismo.

5 2. Un compuesto según la reivindicación 1, que es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

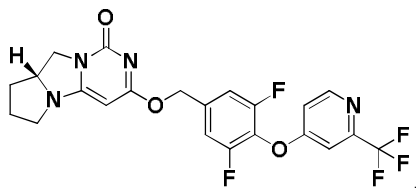
3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, que es (*R*)-3-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)encil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona



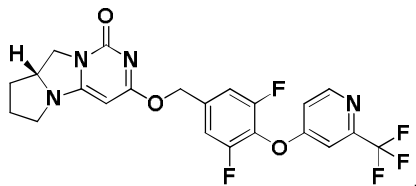
10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

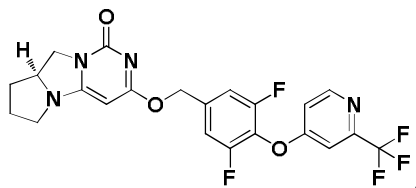
4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que es (*R*)-3-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)encil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona



15 5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que es una sal farmacéuticamente aceptable de (*R*)-3-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)encil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona

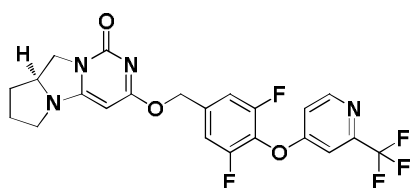


6. El compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que es (S)-3-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona

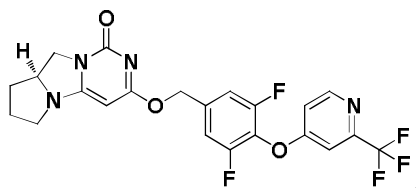


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 7. El compuesto según cualquiera de la reivindicación 1, reivindicación 2 o reivindicación 6, que es (S)-3-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona



10 8. El compuesto según cualquiera de la reivindicación 1, reivindicación 2 o reivindicación 6, que es una sal farmacéuticamente aceptable de (S)-3-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona



15 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso en terapia.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso en el tratamiento de una enfermedad de neurodegeneración.

20 12. Un compuesto para uso según la reivindicación 11, en donde la enfermedad de neurodegeneración es la enfermedad de Alzheimer.