



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112020005625-1 B1



(22) Data do Depósito: 20/09/2018

(45) Data de Concessão: 24/05/2022

(54) Título: INIBIDORES DE GLUTAMINIL CICLASE, SEU USO E SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: C07D 403/04; C07D 471/04; A61K 31/4184; A61P 25/28.

(30) Prioridade Unionista: 29/09/2017 EP 17194164.4.

(73) Titular(es): VIVORYON THERAPEUTICS N.V..

(72) Inventor(es): ULRICH HEISER; ROBERT SOMMER.

(86) Pedido PCT: PCT EP2018075494 de 20/09/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/063414 de 04/04/2019

(85) Data do Início da Fase Nacional: 20/03/2020

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a um composto de fórmula (I): ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou polimorfo do mesmo, incluindo todos os tautômeros e estereoisômeros do mesmo, em que A é heteroarila selecionada de 1H-benzimidazolila e imidazol[1,2-a]piridina, e R1, R2, R3, R4 e R5 são como aqui definido, como inibidores de glutaminil ciclase (QC, EC 2.3.2.5) e sua proteína similar à isoenzima glutaminil-peptídeo ciclotransferase (QPCTL). QC e QPCTL catalisam a ciclização intramolecular de resíduos de glutamina N-terminal em ácido piroglutâmico (5-oxo-prolila, pGlu*) sob liberação de amônia e a ciclização intramolecular de resíduos de glutamato N-terminal em ácido piroglutâmico sob liberação de água.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para “**INIBIDORES DE GLUTAMINIL CICLASE, SEU USO E SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA**”.

Campo da Invenção

[001] A presente invenção se refere a derivados de azetidinona com propriedades farmacocinéticas melhoradas como inibidores de glutaminil ciclase (QC, EC 2.3.2.5). QC catalisa a ciclização intramolecular de resíduos de glutamina N-terminal em ácido piroglutâmico (5-oxo-prolila, pGlu*) sob liberação de amônia e uma ciclização intramolecular de resíduos de glutamato N-terminal em ácido piroglutâmico sob liberação de água.

Antecedentes da Invenção

[002] Glutaminil ciclase (QC, EC 2.3.2.5) catalisa a ciclização intramolecular de resíduos de glutamina N-terminal em ácido piroglutâmico (pGlu*) liberando amônia. Uma QC foi primeiro isolada por Messer do látex da planta tropical *Carica papaya* em 1963 (Messer, M. 1963 *Nature* 4874, 1299). 24 anos depois, uma correspondente atividade enzimática foi verificada na hipófise animal (Busby, W. H. J. *et al.* 1987 *J Biol Chem* 262, 8532-8536; Fischer, W. H. e Spiess, J. 1987 *Proc Natl Acad Sci U S A* 84, 3628-3632). Para a QC mamífera, a conversão de Gln em pGlu por QC pode ser mostrada para os precursores de TRH e GnRH (Busby, W. H. J. *et al.* 1987 *J Biol Chem* 262, 8532-8536; Fischer, W. H. e Spiess, J. 1987 *Proc Natl Acad Sci U S A* 84, 3628-3632). Além disso, experimentos de localização iniciais de QC revelaram uma co-localização com seus produtos putativos de catálise em pituitária bovina, também melhorando a função sugerida em síntese de hormônio de peptídeo (Bockers, T. M. *et al.* 1995 *J Neuroendocrinol* 7, 445-453). Ao contrário, a função fisiológica da planta QC é menos clara. No caso da enzima de *C. papaya*, um papel na defesa da planta contra micro-organismos patogênicos foi sugerido (El Moussa-

oui, A. *et al.* 2001 *Cell Mol Life Sci* 58, 556-570). QCs putativas de outras plantas foram identificadas por comparações de sequência recentemente (Dahl, S. W. *et al.* 2000 *Protein Expr Purif* 20, 27-36). A função fisiológica destas enzimas, entretanto, é ainda ambígua.

[003] As QCs conhecidas de plantas e animais mostram uma estrita especificidade para L-Glutamina na posição N-terminal dos substratos, e seu comportamento cinético foi verificado obedecer a equação Michaelis-Menten (Pohl, T. *et al.* 1991 *Proc Natl Acad Sci U S A* 88, 10059-10063; Consalvo, A. P. *et al.* 1988 *Anal Biochem* 175, 131-138; Gololobov, M. Y. *et al.* 1996 *Biol Chem Hoppe Seyler* 377, 395-398). Uma comparação das estruturas primária das QCs de *C. papaya* e aquelas da QC altamente conservada de mamíferos, entretanto, não revelou qualquer homologia de sequência (Dahl, S. W. *et al.* 2000 *Protein Expr Purif* 20, 27-36). Considerando que as QCs da planta parecem pertencer a uma nova família de enzimas (Dahl, S. W. *et al.* 2000 *Protein Expr Purif* 20, 27-36), verificou-se que as QCs mamíferas têm uma homologia de sequência pronunciada a aminopeptidase bacterianas (Bateman, R. C. *et al.* 2001 *Biochemistry* 40, 11246-11250), levando à conclusão de que as QCs de plantas e animais têm diferentes origens evolucionárias.

[004] Recentemente, foi mostrado que a QC humana recombinante, bem como a atividade de QC de extratos cerebrais catalisam ambas, a glutaminil N-terminal bem como a ciclização de glutamato. O mais impressionante é a constatação de que a conversão de Glu₁ catalisada por ciclase é favorecida em torno do pH 6,0 para derivados de pGlu ocorrerem com um pH ideal em torno de 8.0. Visto que a formação de peptídeos relacionados com pGlu-A β podem ser suprimidos pela inibição de QC humana recombinante e atividade de QC de extratos da pituitária de porco, a enzima QC é um alvo em desenvolvimento de fármaco para tratamento de doença de Alzheimer.

[005] Inibidores de QC são descritos nos WO 2004/098625, WO 2004/098591, WO 2005/039548, WO 2005/075436, WO 2008/055945, WO 2008/055947, WO 2008/055950, WO 2008/065141, WO 2008/110523, WO 2008/128981, WO 2008/128982, WO 2008/128983, WO 2008/128984, WO 2008/128985, WO 2008/128986, WO 2008/128987, WO 2010/026212, WO 2011/029920, WO 2011/107530, WO 2011/110613, WO 2011/131748, WO 2012/123563 e WO 2014/140279.

[006] A EP 02 011 349.4 descreve polinucleotídeos codificando glutaminil ciclase de inseto, bem como polipeptídeos desse modo codificados e seu uso em métodos de avaliação de agentes que reduzam a atividade de glutaminil ciclase. Tais agentes são úteis como pesticidas.

Definições

[007] Os termos “ k_i ” ou “ K_i ” e “ K_D ” são constantes de ligação, que descrevem a ligação de um inibidor a e a subsequente liberação de uma enzima. Outra medida é o valor “ IC_{50} ”, que reflete a concentração inibidora, que em uma dada concentração de substrato resulta em 50% da atividade de enzima.

[008] O termo “DP IV-inibidor” ou “dipeptidil peptidase IV inibidor” é geralmente conhecido pela pessoa versada na técnica e significa inibidores de enzima, que inibe a atividade catalítica de DP IV ou enzima similares à DP IV.

[009] “Atividade de DP IV” é definida como a capacidade catalítica de dipeptidil peptidase IV (DP IV) e enzimas similares a DP IV. Estas enzimas são pós-prolina (em uma menor extensão pós-alanina, pós-serina ou pós-glicina) que clivam serina proteases encontradas em vários tecidos do corpo de um mamífero incluindo rins, fígado, e intestino, onde elas removem dipeptídeos da terminação N de peptídeos biologicamente ativos com uma alta especificidade quando proli-

na ou alanina dos resíduos que são adjacentes ao aminoácido N-terminal em sua sequência.

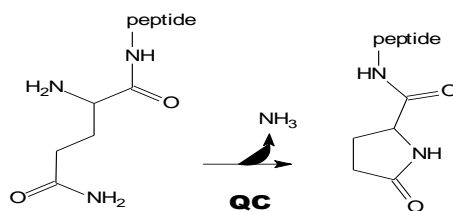
[0010] O termo “inibidor de PEP” ou “inibidor de prolil endopeptidase” é geralmente conhecido pela pessoa versada na técnica e significa inibidores de enzima, que inibe a atividade catalítica de prolil endopeptidase (PEP, prolil oligopeptidase, POP).

[0011] “Atividade de PEP” é definida como a capacidade catalítica de uma endoprotease que é capaz de hidrolisar ligações pós-prolina em peptídeos ou proteínas onde a prolina está em posição de aminoácido 3 ou maior contada a partir da terminação N de um peptídeo ou substrato de proteína.

[0012] O termo “QC” como aqui usado compreende glutaminil ciclase (QC) e enzimas similares à QC. QC e enzimas similares à QC têm atividade enzimática idêntica ou similar, também definida como atividade de QC. A respeito disso, enzimas similares à QC podem fundamentalmente diferir em sua estrutura molecular de QC. Exemplos de enzimas similares à QC são as proteínas similares à glutaminil-peptídeo ciclotransferase (QPCTLs) de humano (GenBank NM_017659), camundongo (GenBank BC058181), *Macaca fascicularis* (GenBank AB168255), *Macaca mulatta* (GenBank XM_001110995), *Canis familiaris* (GenBank XM_541552), *Rattus norvegicus* (GenBank XM_001066591), *Mus musculus* (GenBank BC058181) e *Bos taurus* (GenBank BT026254).

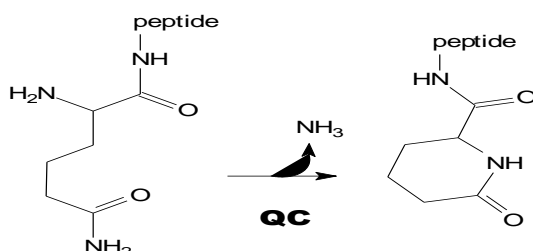
[0013] O termo “atividade de QC activity” como aqui usado é definido como ciclização intramolecular de resíduos de glutamina N-terminal em ácido piroglutâmico (pGlu*) ou de L-homoglutamina N-terminal ou L-β-homoglutamina em um derivado de piro-homoglutamina cíclica sob liberação de amônia. Veja, portanto, os esquemas 1 e 2.

Esquema 1: Ciclização de glutamina por QC



Legenda da figura acima:

- peptídeo



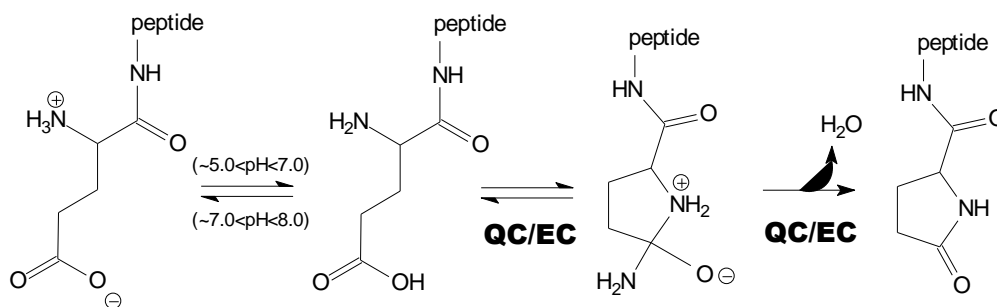
Legenda da figura acima: - peptídeo

Esquema 2: Ciclização de L-homoglutamina por QC

[0014] O termo “EC” como aqui usado compreende a atividade de QC e enzimas tipo QC como glutamato ciclase (EC), também definido como atividade de EC.

[0015] O termo “atividade de EC” como aqui usado é definido como ciclização intramolecular de resíduos de glutamato de terminação N em ácido piroglutâmico (pGlu*) por QC. Veja, portanto, o esquema 3.

Esquema 3: Ciclização de N-terminal de peptídeos de glutamila não carregados por QC (EC)



Legenda das figuras acima:

- peptídeo

[0016] O termo “inibidor de QC” “inibidor de glutaminilciclase” é geralmente conhecido por uma pessoa versada na técnica e significa inibidores de enzima, que inibem a atividade catalítica de glutaminilciclase (QC) ou sua atividade de glutamil ciclase (EC).

Potência de inibição de QC

[0017] À luz da correlação com inibição de QC, em modalidades preferidas, o método objeto e uso médico utilizam um agente com um IC_{50} para inibição de QC de 10 μM ou menos, mais preferivelmente de 1 μM ou menos, ainda mais preferivelmente de 0,1 μM ou menos ou 0,01 μM ou menos, ou mais preferivelmente 0,001 μM ou menos. De fato, inibidores com valores K_i no micromolar inferior, preferivelmente o nanomolar e ainda mais preferivelmente a faixa picomolar são contemplados. Assim, enquanto os agentes ativos são descritos aqui, por conveniência, como “inibidores de QC”, deve ser entendido que tal nomenclatura não se destina a limitar o objeto da invenção a um mecanismo de ação particular.

Peso molecular de inibidores de QC

[0018] Em geral, os inibidores de QC do método objeto ou uso médico serão pequenas moléculas, por exemplo, com pesos moleculares de 500 g/mole ou menos, 400 g/mole ou menos, preferivelmente de 350 g/mole ou menos, e ainda mais preferivelmente de 300 g/mole ou menos e ainda de 250 g/mole ou menos.

[0019] O termo “indivíduo” como aqui usado, se refere a um animal, preferivelmente um mamífero, mais preferivelmente um humano, que foi o objeto de tratamento, observação ou experimento.

[0020] O termo “quantidade terapêuticamente eficaz” como aqui usado, significa a quantidade de composto ativo ou agente farmacêutico que provoca a resposta biológica ou médica em um sistema de tecido, animal ou ser humano sendo pesquisada por um pesquisador, veterinário, médico ou outro clínico, que inclui alívio dos sintomas da

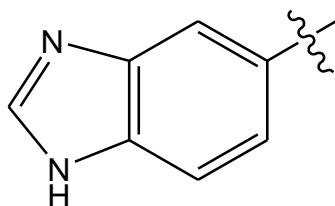
doença ou distúrbio sendo tratado.

[0021] Como aqui usado, o termo “farmaceuticamente aceitável” engloba ambos: uso humano e veterinário: Por exemplo, o termo “farmaceuticamente aceitável” engloba um composto veterinariamente aceitável ou um composto aceitável em medicina humana e cuidado com a saúde.

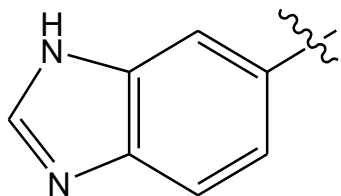
[0022] Ao longo de toda a descrição e das reivindicações a expressão "alquila", a menos que especificamente limitado, denota um grupo C₁₋₁₂ alquila, adequadamente um grupo C₁₋₈ alquila, por exemplo, um grupo C₁₋₆ alquila, por exemplo, grupo C₁₋₄ alquila. Grupos alquila podem ser de cadeia reta ou ramificada. Grupos alquila adequados incluem, por exemplo, metila, etila, propila (por exemplo, n-propila e isopropila), butila (por exemplo, n-butila, iso-butila, sec-butila e *terc*-butila), pentila (por exemplo, n-pentila), hexila (por exemplo, n-hexila), heptila (por exemplo, n-heptila) e octila (por exemplo, n-octila). A expressão "alqui", por exemplo, nas expressões "alcóxi", "haloalquila" e "tioalquila" deve ser interpretada de acordo com a definição de "alquila". Grupos alcóxi exemplares incluem metóxi, etóxi, propóxi (por exemplo, n-propóxi), butóxi (por exemplo, n-butóxi), pentóxi (por exemplo, n-pentóxi), hexóxi (por exemplo, n-hexóxi), heptóxi (por exemplo, n-heptóxi) e octóxi (por exemplo, n-octóxi). Grupos tioalquila exemplares incluem metiltio-. Grupos haloalquila exemplares incluem fluoroalquila por exemplo, CF₃, fluoroetila, fluoropropila, fluorobutila, difluoroetila, difluoropropila e difluorobutila.

[0023] O termo “halogênio” ou “halo” compreende flúor (F), cloro (Cl) e bromo (Br).

[0024] Quando benzimidazolila é mostrado como benzimidazol-5-ila, que é representado como:



a pessoa versada na técnica irá apreciar que benzimidazol-6-ila, que é representado como:



seja uma estrutura equivalente. Como usado aqui, as duas formas de benzimidazolila são cobertas pelo termo “benzimidazol-5-ila”.

Estereoisômeros:

[0025] Todos os possíveis estereoisômeros dos compostos reivindicados estão incluídos na presente invenção.

[0026] Onde os compostos de acordo com esta invenção têm pelo menos um centro quiral, eles podem existir conseqüentemente como enantiômeros. Onde os compostos possuem dois ou mais centros quirais, eles podem ainda existir como diastereômeros. Deve ser entendido que todos os tais isômeros e misturas dos mesmos estão englobados dentro do escopo da presente invenção.

Preparação e isolamento de estereoisômeros:

[0027] Onde os processos para a preparação dos compostos de acordo com a presente invenção dão origem a uma mistura de estereoisômeros, estes isômeros podem ser separados por técnicas convencionais tais como cromatografia preparativa. Os compostos podem ser preparados na forma racêmica, ou enantiômeros individuais podem ser preparados ou por síntese enantioespecífica ou por resolução. Os compostos podem, por exemplo, ser resolvidos em seus enantiômeros componentes por técnicas padrões, tal como a formação de pares diastereoméricos por formação de sal com um ácido opticamente ativo, tal como um ácido (-)-di-p-toluoil-d-tartárico e / ou ácido (+)-di-p-toluoil-l-tartárico seguido por regeneração e cristalização fracional da base livre. Os compostos podem também ser resolvidos pela formação de

ésteres ou amidas diastereoméricas, seguido por separação cromatográfica e remoção do auxiliar quiral. Alternativamente, os compostos podem ser resolvidos usando uma coluna de HPLC quiral.

Sais farmacologicamente aceitáveis:

[0028] Em vista do relacionamento próximo entre os compostos livres e os compostos na forma de seus sais ou solvatos, sempre que um composto for referido neste contexto, um sal correspondente, solvato ou polimorfo é também destinado, contanto que seja possível ou apropriado sob as circunstâncias.

[0029] Sais e solvatos dos compostos de Fórmula (I) e derivados fisiologicamente funcionais dos mesmos que estão disponíveis para uso em medicina são aqueles em que o contraíon ou solvente associado é farmacologicamente aceitável. Entretanto, sais e solvatos tendo contraíons ou solventes associados não farmacologicamente aceitáveis estão dentro do escopo da presente invenção, por exemplo, para uso como intermediários na preparação de outros compostos e seus sais e solvatos farmacologicamente aceitáveis.

[0030] Sais adequados de acordo com a invenção incluem aqueles formados por ambos: ácidos ou bases orgânicas ou inorgânicas. Sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis incluem aqueles formados de ácidos clorídrico, hidrobromico, sulfúrico, nítrico, cítrico, tartárico, fosfórico, láctico, pirúvico, acético, trifluoroacético, trifenilacético, sulfâmico, sulfanílico, sucínico, oxálico, fumárico, maleico, málico, mandélico, glutâmico, aspártico, oxaloacético, metanossulfônico, etanossulfônico, arilsulfônico (por exemplo p-toluenossulfônico, benzenossulfônico, naftalenossulfônico ou naftalenodissulfônico), salicílico, glutárico, glucônico, tricarbálico, cinâmico, cinâmico substituído (por exemplo, fenila, metila, metóxi ou cinâmico substituído por halo, incluindo ácido de 4-metila e 4-metóxi cinâmico), ascórbico, oleico, naftoico, hidroxinaftoico (por exemplo 1- ou 3-hidróxi-2-naftoico), naftalenoacrílico (por exemplo naftaleno-2-

acrílico), benzoico, 4-metoxibenzoico, 2- ou 4-hidroxibenzoico, 4-clorobenzoico, 4-fenilbenzoico, benzenoacrílico (por exemplo 1,4-benzenodiacrílico), ácidos isetiônicos, perclórico, propiônico, glicólico, hidroxietanossulfônico, pamoico, ciclo-hexanossulfâmico, salicílico, sacarínico e trifluoroacético. Sais de base farmacologicamente aceitáveis incluem sais de amônio, sais de metal alcalino, tais como aqueles de sódio e potássio, sais de metais alcalinoterrosos, tais como aqueles de cálcio e magnésio e sais com bases orgânicas, tais como diciclo-hexilamina e *N*-metil-D-glucamina.

[0031] Todas as formas de sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável dos compostos da presente invenção estão destinadas a serem abrangidas pelo escopo desta invenção.

Formas de cristal polimorfo:

[0032] Além disso, algumas das formas cristalinas dos compostos podem existir como polimorfos e como tais devem ser incluídos na presente invenção. Além disso, alguns dos compostos podem formar solvatos com água (por exemplo, hidratos) ou solventes orgânicos comuns, e tais solvatos são destinados a ser abrangidos dentro do escopo desta invenção. Os compostos, incluindo seus sais, podem ser obtidos na forma de seus hidratos, ou incluir outros solventes usados para sua cristalização.

Profármacos:

[0033] A presente invenção também inclui dentro de seu escopo profármacos dos compostos desta invenção. Em geral, tais profármacos serão derivados funcionais dos compostos que são prontamente conversíveis *in vivo* no composto terapeuticamente ativo desejado. Assim, nestes casos, nos métodos de tratamento da presente invenção, o termo “administração” deve englobar o tratamento dos vários distúrbios descritos com versões de profármaco de um ou mais dos compostos reivindicados, mas que se convertem para o composto *in*

vivo especificado acima após administração ao indivíduo. Procedimentos convencionais para a seleção e preparação de derivados de fármaco adequados são descritos, por exemplo, em “Design of Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Grupos protetivos:

[0034] Durante qualquer um dos processos para preparação dos compostos da presente invenção, deve ser necessário e / ou desejável proteger grupos sensitivos ou reativos em qualquer uma das moléculas em questão. Isto pode ser alcançado por meio de grupos de proteção convencionais, tais como aqueles descritos em Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; e T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991, inteiramente incorporados aqui por referência. Os grupos de proteção podem ser removidos em um estágio subsequente conveniente usando métodos conhecidos da técnica.

[0035] Um grupo de proteção ou grupo protetivo é introduzido em uma molécula por modificação química de um grupo funcional de modo a obter quimiosseletividade em uma reação química subsequente. Grupos de proteção são, por exemplo, grupos de proteção de álcool, grupos de proteção de amina, grupos de proteção de carbonila, grupos de proteção de ácido carboxílico e grupos de proteção de fosfato.

[0036] Exemplos para grupos de proteção de álcool são acetila (Ac), benzoíla (Bz), benzil (Bn, Bnl) β -metóxi-etoximetil éter (MEM), mimetóxitritil [bis-(4-metoxifenil)fenilmetila, DMT], metóxi-etil éter (MOM), metóxitritil [(4-metoxifenil)difenilmetila, MMT], p-metoxibenzil éter (PMB), metiltiometil éter, pivaloíla (Piv), tetra-hidropiranila (THP), tritila (trifenilmetila, Tr), silil éteres (tais como trimetilsilil éter (TMS), *terc*-butildimetilsilil éter (TBDMS), *terc*-butildimetilsililoximetil éter (TOM), e tri-isopropilsilil éter (TIPS)); metil éteres e etoxietil éteres (EE).

[0037] Grupos de proteção de amina adequados são selecionados de carbobenzilóxi (Cbz), *p*-metoxibenzil carbonila (Moz ou MeOZ), *tert*-butiloxicarbonila (BOC), 9-fluorenilmetilóxicarbonila (FMOC), acetila (Ac), benzoíla (Bz), benzila (Bn), *p*-metoxibenzila (PMB), 3,4-dimetoxibenzila (DMPM), *p*-metoxifenila (PMP), tosila (Ts), e outras sulfonamidas (Nosyl & Nps).

[0038] Grupos de proteção de carbonila adequados são selecionados de acetais e cetais, acilais e ditianos.

[0039] Grupos de proteção de ácido carboxílico adequados são selecionados de metil ésteres, benzil ésteres, *tert*-butil ésteres, silil ésteres, ortoésteres, e oxazolina.

[0040] Exemplos para grupos de proteção de fosfato são 2-cianoetila e metila (Me)

[0041] Como aqui usado, o termo “composição” se destina a englobar um produto compreendendo os compostos reivindicados nas quantidades terapeuticamente eficazes, bem como qualquer produto que resulta, diretamente ou indiretamente, em combinações dos compostos reivindicados.

Veículos e Aditivos para formulações galênicas:

[0042] Assim, para preparações orais líquidas, tais como, por exemplo, suspensões, elixires e soluções, veículos e aditivos adequados podem vantajosamente incluir água, glicóis, óleos, álcoois, agentes aromatizantes, conservantes, agentes corantes e similares; para preparações orais sólidas, tais como, por exemplo, pós, cápsulas, cápsulas de gel e comprimidos, veículos e aditivos adequados incluem amidos, açúcares, diluentes, agentes de granulação, lubrificantes, aglutinantes, agentes desintegrantes e similares.

[0043] Veículos, que podem ser adicionados à mistura, incluem excipientes farmacêuticos necessários e inertes, incluindo, mas não limitados a, aglutinantes adequados, agentes de suspensão, lubrifican-

tes, aromatizantes, adoçantes, conservantes, revestimentos, agentes desintegrantes, corantes e agentes corantes.

[0044] Polímeros solúveis são veículos de fármaco alvejáveis podem incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, poli-hidroxiopropilmetacrilamida fenol, poli-hidroxiethylaspartamidafenol, ou polietilenoóxidepolilisina substituída com resíduo de palmitoíla. Além disso, os compostos da presente invenção podem ser acoplados a uma classe de polímeros biodegradáveis úteis no alcance de liberação controlada de um fármaco, por exemplo, ácido poliático, poliépsilon caprolactona, ácido poli-hidróxi butírico, poliortoésteres, poliacetais, polidi-hidropiranos, policianoacrilatos e copolímeros de bloco reticulado ou anfipáticos de hidrogéis.

[0045] Aglutinantes adequados incluem, sem limitação, amido, gelatina, açúcares naturais tais como glicose ou betalactose, adoçantes de milho, gomas naturais e sintéticas tais como acácia, tragacanto ou oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio e similares.

[0046] Desintegrantes incluem, sem limitação, amido, metil celulose, ágar, bentonita, goma de xantano e similares.

Sumário da invenção

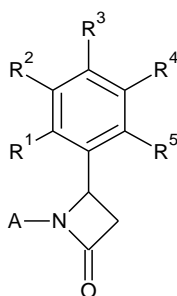
[0047] Inibidores de glutaminilciclase são conhecidos na técnica. WO 2011/029920 e WO 2014/140279 divulgam *inter alia* inibidores de glutaminilciclase que compreendem uma porção de oxazolidinona. Entretanto, para uso em medicina, isto é, a prevenção e terapia de doenças, onde é uma necessidade para compostos adicionais, que tem propriedades farmacocinéticas melhoradas de modo a reduzir níveis de dosagem e, desse modo, reduzindo efeitos colaterais indesejados e prevenindo eventos adversos após administração a um indivíduo. Em particular, para o tratamento ou prevenção de doenças do sistema nervoso central (SNC), por exemplo, doenças neurodegenerativas, tais como, Comprometimento Cognitivo Leve, doença de Alzheimer, neu-

rodegeneração em Síndrome de Down ou Doenças de Alzheimer Familiares, onde é uma necessidade para novos compostos, que mostram níveis aumentados e meias vidas aumentadas no SNC, por exemplo, no cérebro e CSF.

[0048] Assim, foi o problema da presente invenção para fornecer novos compostos com propriedades farmacocinéticas melhoradas, em particular para o tratamento de doenças relacionadas com o SNC.

[0049] Este problema foi resolvido pela presente invenção pela provisão de compostos de Fórmula (I).

[0050] De acordo com a invenção onde é fornecido um composto de Fórmula (I):



Fórmula (I)

[0051] ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato ou polimorfo do mesmo, incluindo todos os tautômeros e estereoisômeros do mesmo, em que:

[0052] A é heteroarila selecionado de 1H-benzimidazolila e imidazo[1,2-a]piridina;

[0053] R¹ representa hidrogênio, alquila ou halogênio;

[0054] R² representa hidrogênio, alquila ou halogênio;

[0055] R³ representa hidrogênio, alquila ou alcóxi;

[0056] R⁴ representa hidrogênio ou alquila; e

[0057] R⁵ representa hidrogênio, alquila ou halogênio;

[0058] e

[0059] em que os grupos alquila ou alcóxi são opcionalmente substituídos por um ou mais halogênios.

Descrição detalhada da invenção

[0060] Surpreendentemente, foi verificado pelos inventores que compostos, que compreendem um resíduo de fenilazetidinona, resultam em inibidores de glutaminilciclase, que têm múltiplas vantagens comparados aos inibidores de glutaminilciclase existentes na técnica anterior. Estes compostos são potentes inibidores de glutaminilciclase (QC) bem como da isoenzima do mesmo, isto é, proteína tipo ciclo-transferase do glutaminil-peptídeo (QPCTL). As constantes de inibidor, tais como o valor K_i , dos compostos estão na faixa nanomolar inferior. A potência dos compostos pode ser melhorada por halogenação, em particular fluoração do anel fenila.

[0061] Quando alquila e alcóxi são substituídos, eles são tipicamente substituídos por 1 ou mais, tal como 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes. Preferivelmente, alquila e alcóxi são substituídos por 1 ou 2 substituintes, mais preferivelmente por 2 substituintes. Tipicamente os substituintes são ambos halogênio. Mais tipicamente, os substituintes de halogênio são flúor.

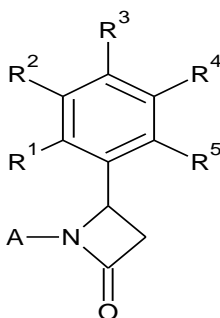
[0062] Quando R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 representam alquila, exemplos incluem grupos alquila de cadeia reta ou ramificada C_1 - C_{12} . Uma alquila adequada é uma C_{1-8} alquila, mais adequadamente uma C_{1-6} alquila, mais adequadamente uma C_{1-4} alquila. Grupos alquila acima mencionados são não substituídos ou substituídos por um ou mais substituintes de halogênio, tipicamente por 1 ou 2 substituintes halogênio. Adequadamente, os substituintes de halogênio são cloro ou flúor. Mais adequadamente, os substituintes de halogênio são flúor.

[0063] Quando R^3 representa alcóxi, exemplos incluem grupos alcóxi de cadeia reta ou ramificada $-O-C_{1-12}$. Um alcóxi adequado é uma $-O-C_{1-8}$ alquila, mais adequadamente uma $-O-C_{1-6}$ alquila, mais adequadamente uma $-O-C_{1-4}$ alquila. Exemplos de alcóxi incluem grupos metóxi, etóxi, propóxi e butóxi. Grupos alcóxi acima mencionados são substituídos por um ou mais substituintes de halogênio, tipicamen-

te por 1 ou 2 substituintes de halogênio. Mais adequadamente, os substituintes de halogênio são flúor. Exemplos de grupos alcóxi substituídos incluem diclorometóxi, difluorometóxi, dicloropropóxi, por exemplo, 2,2-dicloropropóxi e 3,3-dicloropropóxi, difluoropropóxi, por exemplo, 2,2-difluoropropóxi e 3,3-difluoropropóxi, diclorobutóxi e difluorobutóxi.

[0064] Compostos particularmente vantajosos de acordo com a presente invenção foram obtidos, quando ambos foram fluorados: (i) o anel fenila, em que pelo menos um de R¹, R², e R⁵ é flúor, e (ii) o substituinte na posição R³.

[0065] Em uma modalidade particular da invenção, onde é fornecido um composto de Fórmula (I):



Fórmula I

[0066] ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato ou polimorfo do mesmo, incluindo todos os tautômeros e estereoisômeros do mesmo, em que:

[0067] R¹ representa hidrogênio ou halogênio;

[0068] R² representa hidrogênio ou halogênio;

[0069] R³ representa hidrogênio ou alcóxi;

[0070] R⁴ representa hidrogênio; e

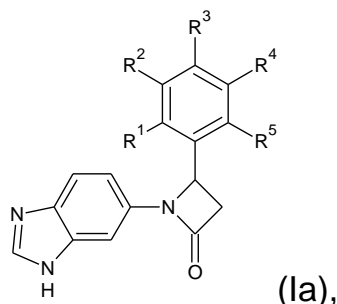
[0071] R⁵ representa hidrogênio ou halogênio;

[0072] e

[0073] em que o grupo alcóxi acima é opcionalmente substituído por um ou mais halogênios.

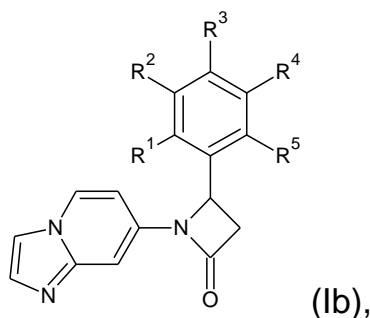
[0074] Em uma modalidade preferida, A é 1H-benzimidazolila, especialmente 1H-benzimidazol-5-ila ou 1H-benzimidazol-6-ila, e o

composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (Ia):



[0075] em que R¹, R², R³, R⁴ e R⁵ são como definidos aqui.

[0076] Em uma modalidade preferida, A é imidazo[1,2-a]piridina e o composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (Ib):



[0077] em que R¹, R², R³, R⁴ e R⁵ são como definidos aqui.

[0078] Quando R¹ representa halogênio, halogênio é preferivelmente cloro ou flúor.

[0079] Em uma modalidade preferida, R¹ é hidrogênio.

[0080] Em outra modalidade preferida, R¹ é halogênio, mais preferivelmente flúor.

[0081] Quando R² representa halogênio, halogênio é preferivelmente cloro ou flúor.

[0082] Em uma modalidade preferida, R² é hidrogênio.

[0083] Em outra modalidade preferida, R² é halogênio, mais preferivelmente flúor.

[0084] Mais adequadamente, R³ representa –O-C₁₋₄alquila, substituído por um ou mais halogênio, tal como flúor.

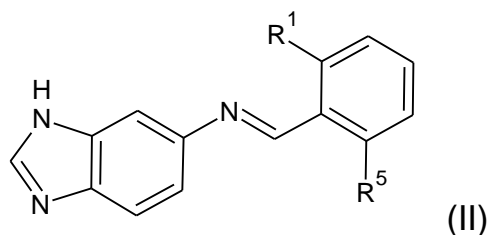
[0085] Preferivelmente, R³ representa metóxi, difluoropropóxi ou difluorobutóxi.

- [0086] Mais preferivelmente, R³ representa metóxi ou difluoropropóxi.
- [0087] Em uma modalidade mais preferida, R³ é hidrogênio.
- [0088] Em outra modalidade mais preferida, R³ é metóxi.
- [0089] Em outra modalidade mais preferida, R³ representa 2,2-difluoropropóxi ou 3,3-difluoropropóxi.
- [0090] R⁴ é preferivelmente hidrogênio.
- [0091] Quando R⁵ representa halogênio, halogênio é preferivelmente cloro ou flúor.
- [0092] Em uma modalidade preferida, R⁵ é hidrogênio.
- [0093] Em outra modalidade preferida, R⁵ é halogênio, mais preferivelmente flúor.
- [0094] Em uma modalidade, R¹, R², R³, R⁴ e R⁵ são hidrogênio.
- [0095] Especialmente preferidos de acordo com a presente invenção são compostos de Fórmula (I), em que R³ é alcóxi como descrito aqui.
- [0096] Preferidos ainda de acordo com a presente invenção são compostos, em que o anel fenila no composto de Fórmula (I) é substituído por pelo menos um halogênio, isto é, pelo menos um de R¹, R², R⁴ e R⁵ é halogênio.
- [0097] Em uma modalidade, R¹ e R⁵ são halogênio e R² e R⁴ são hidrogênio.
- [0098] Em uma modalidade adicional, R¹ é halogênio e R², R⁴ e R⁵ são hidrogênio.
- [0099] Em uma modalidade adicional, R¹ e R² são halogênio e R⁴ e R⁵ são hidrogênio.
- [00100] Preferidos de acordo com a presente invenção são compostos de Fórmula (I), em que pelo menos um de R¹, R², R⁴ e R⁵ é flúor.
- [00101] Mais preferivelmente, um de R¹, R², R⁴ e R⁵ é flúor.
- [00102] Ainda mais preferivelmente, dois de R¹, R², R⁴ e R⁵ são flúor.

- [00103] Mais preferivelmente, R¹ é flúor e R², R⁴ e R⁵ são hidrogênio; ou
- [00104] R¹ e R⁵ são flúor e R² e R⁴ são hidrogênio; ou
- [00105] R¹ e R² são flúor e R⁴ e R⁵ são hidrogênio.
- [00106] Compostos preferidos de Fórmula (I) são caracterizados pelas seguintes modalidades:
- [00107] [1] R¹ é flúor;
- [00108] [2] R² é hidrogênio;
- [00109] [3] R³ é metóxi, 2,2-difluoropropóxi ou 3,3-difluoropropóxi;
- [00110] [4] R⁴ é hidrogênio; e
- [00111] [5] R⁵ é flúor;
- [00112] ou
- [00113] R¹ é flúor,
- [00114] R² é hidrogênio,
- [00115] R³ é 2,2-difluoropropóxi ou 3,3-difluoropropóxi;
- [00116] R⁴ é hidrogênio; e
- [00117] R⁵ é hidrogênio;
- [00118] ou
- [00119] R¹ é flúor,
- [00120] R² é flúor,
- [00121] R³ é 2,2-difluoropropóxi ou 3,3-difluoropropóxi;
- [00122] R⁴ é hidrogênio; e
- [00123] R⁵ é hidrogênio;
- [00124] ou
- [00125] R¹ é flúor,
- [00126] R² é hidrogênio,
- [00127] R³ é 2,2-difluoropropóxi ou 3,3-difluoropropóxi;
- [00128] R⁴ é hidrogênio; e
- [00129] R⁵ é flúor;
- [00130] Processos

[00131] De acordo com um aspecto adicional da invenção, é fornecido um processo para preparação de um composto de Fórmula (I) que compreende:

[00132] (a) preparação de um composto de Fórmula (I) de um composto de Fórmula (II):

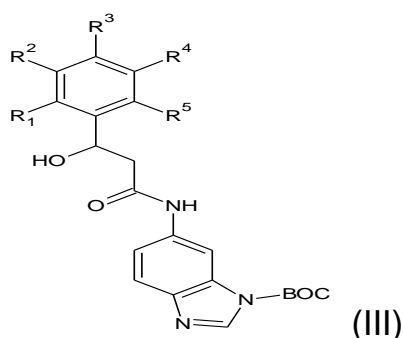


[00133] em que

[00134] R¹ e R⁵ e são como definidos aqui para compostos de Fórmula (I).

[00135] O processo tipicamente envolve reagir um composto de Fórmula (II) com ácido bromoacético na presença de um catalisador adequado tal como pó de zinco, e um agente de proteção, tal como cloreto de trimetilsilila (TMS-Cl). Um exemplo não limitante da metodologia de processo (a) é descrito em Método 1 aqui.

[00136] (b) preparação de um composto de Fórmula (I) de um composto de Fórmula (III):



[00137] em que

[00138] R¹, R², R³, R⁴ e R⁵ e são como definidos aqui para compostos de Fórmula (I).

[00139] Processo (b) tipicamente envolve reação de um composto de Fórmula (III) com dietilazodicarboxilato na presença de trifetilfosfi-

na e um solvente adequado tal como tetra-hidrofurano, e uma etapa de desproteção. Um exemplo não limitante da metodologia de processo (b) é descrito em Método 2 aqui.

[00140] Compostos de Fórmula (I) e compostos intermediários podem também ser preparados usando técnicas análogas àquelas conhecidas por uma pessoa versada ou descritas aqui.

[00141] Novos intermediários são reivindicados como um aspecto da presente invenção.

Usos terapêuticos

[00142] Substratos fisiológicos de QC (EC) em mamíferos são, por exemplo, beta-peptídeos amiloides (3-40), (3-42), (11-40 e (11-42), ABri, ADan, Gastrina, Neurotensina, FPP, CCL 2, CCL 7, CCL 8, CCL 16, CCL 18, Fractalcina, ou exina A, [Gln³]-glucagon (3-29), [Gln⁵]-substância P (5-11) e o peptídeo QYNAD. Para detalhes adicionais ver Tabela 1. Os compostos e / ou combinações de acordo com a presente invenção e composições farmacêuticas compreendendo pelo menos um inibidor de QC (EC) são úteis para o tratamento de condições que podem ser tratadas por modulação de atividade de QC.

Tabela 1: Sequências de aminoácido de peptídeos ativos fisiológicos com um resíduo de glutamina N-terminal, que são propensos a ser ciclizados para pGlu final.

Peptídeo	Sequência de aminoácido	Função
Abeta(1-42)	Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala	Desempenha um papel em neurodegeneração, por exemplo, em Doença de Alzheimer, Demência Familiar Britânica, Demência Familiar Dinamarquesa, Síndrome de Down
Abeta(1-40)	Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val	Desempenha um papel em neurodegeneração, por exemplo, em Doença de Alzheimer, Demência Familiar Britânica, Demência Familiar Dinamarquesa, Síndrome de Down

Peptídeo	Sequência de aminoácido	Função
Abeta(3-42)	Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala	Desempenha um papel em neurodegeneração, por exemplo, em Doença de Alzheimer, Demência Familiar Britânica, Demência Familiar Dinamarquesa, Síndrome de Down
Abeta(3-40)	Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val	Desempenha um papel em neurodegeneração, por exemplo, em Doença de Alzheimer, Demência Familiar Britânica, Demência Familiar Dinamarquesa, Síndrome de Down
Abeta(11-42)	Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala	Desempenha um papel em neurodegeneração, por exemplo, em Doença de Alzheimer, Demência Familiar Britânica, Demência Familiar Dinamarquesa, Síndrome de Down
Abeta(11-40)	Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val	Desempenha um papel em neurodegeneração, por exemplo, em Doença de Alzheimer, Demência Familiar Britânica, Demência Familiar Dinamarquesa, Síndrome de Down
ABri	EASNCFA IRHFENKFAV ET-LIC SRTVKKNIIEEN	A forma de piroglutamato desempenha um papel em Demência Familiar Britânica
ADan	EASNCFA IRHFENKFAV ET-LIC FNLFLNSQEKHY	A forma de piroglutamato desempenha um papel em Demência Familiar Dinamarquesa
Gastrina 17 Swiss-Prot: P01350	QGPWL EEEEEAYGWM DF (amida)	A gastrina estimula a mucosa do estômago para produzir e secretar ácido clorídrico e o pâncreas para secretar suas enzimas digestivas. Ela também estimula a contração da musculatura lisa e aumenta a circulação sanguínea e secreção de água no estômago e intestino.

Peptídeo	Sequência de aminoácido	Função
Neurotensina Swiss-Prot: P30990	QLYENKPRRP YIL	A neurotensina desempenha um papel endócrino ou parácrino na regulação do metabolismo de gordura. Ela causa a contração da musculatura lisa.
FPP	QEP amida	Um tripeptídeo relacionado com o hormônio de liberação de tirotrófina (TRH), é encontrado em plasma seminal. Recente evidência obtida <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> mostrou que FPP desempenha um importante papel em regulação da fertilidade do esperma.
TRH Swiss-Prot: P20396	QHP amida	TRH funciona como um regulador da biossíntese de TSH na glândula pituitária anterior e como um neurotransmissor/neuromodulador nos sistemas nervosos central e periférico.
GnRH Swiss-Prot: P01148	QHWSYGL RP(G) amida	Estimula a secreção de gonadotropinas; ela estimula a secreção de ambos os hormônios de luteinização e de estimulação do folículo.
CCL16 (pequena citocina induzível A16) Swiss-Prot: O15467	QPKVPEW VNTPTCCCLK YYEKVLPRL VGYRKALNC HLPALFVTK RNREVCTNPN DDWVQEYIKD PNLPLLPTRN LSTVKIITAK NGQPQLLSQ	Mostra atividade quimiotática para linfócitos e monócitos, porém não neutrófilos. Também mostra potente atividade mielossupressiva, suprime a proliferação de células progenitoras mieloides. SCYA16 recombinante mostra atividade quimiotática para monócitos e monócitos de THP-1, porém não para linfócitos e neutrófilos em repouso. Induz um fluxo de cálcio em células THP-1 que foram dessensibilizadas pela expressão anterior a RANTES.

Peptídeo	Sequência de aminoácido	Função
CCL8 (pequena citocina induzível A8) Swiss-Prot: P80075	QPDSVSI PITCCFNVIN RKIPIQRLES YTRITNIQCP KEAVIFKTKR GKEVCADPKE RWVRDSMKHL DQIFQNLKP	Fator quimiotático que atrai monócitos, linfócitos, basófilos e eosinófilos. Pode desempenhar um papel em neoplasia e respostas inflamatórias do hospedeiro. Esta proteína pode ligar-se à heparina.
CCL2 (MCP-1, pequena citocina induzível A2) Swiss-Prot: P13500	QPDAINA PVTCCYNFTN RKISVQRLAS YRRITSSKCP KEAVIFKTIV AKEICADPKQ KWVQDSMDHL DKQTQTPKT	Fator quimiotático que atrai monócitos e basófilos, porém não neutrófilos ou eosinófilos. Aumenta a atividade antitumoral do monócito. Foi implicado na patogênese de doenças caracterizadas por infiltrados monocíticos, como a psoríase, artrite reumatoide ou aterosclerose. Pode ser envolvido no recrutamento de monócitos na parede arterial durante o processo de doença de aterosclerose. Liga-se a CCR2 e CCR4.
CCL18 (pequena citocina induzível A18) Swiss-Prot: P55774	QVGTKELC CLVYTSWQIP QKFIVDYSET SPQCPKPGVI LLTKRGRQIC ADPNKKWVQK YISDLKLNA	Fator quimiotático que atrai linfócitos, porém não monócitos ou granulócitos. Pode estar envolvido em migração de célula B para dentro de folículos de célula B em linfonodos. Atrai linfócitos T virgens para células dendríticas e macrófagos ativados em linfonodos, tem atividade quimiotática para células T virgens, células T CD4+ e CD8+ e, desse modo, podem desempenhar um papel tanto em respostas de imunidade humoral quanto mediada pela célula.

Peptídeo	Sequência de aminoácido	Função
Fractalcina (neurotactina) Swiss-Prot: P78423	QHHGVT KCNITCSKMT SKIPVALLIH YQQNQASCGK RAIILETRQH RLFCADPKEQ WVKDAMQHLD RQAAALTRNG GTFEKQIGEV KPRTPAAGG MDESVVLEPE ATGESSSLEP TPSSQEAQRA LGTSPELPTG VTGSSGTRLP PTPKAQDGGP VGTELFrvpp VSTAATWQSS APHQPGPSLW AEAKTSEAPS TQDPSTQAST ASSPAPEENA PSEGQRWVGQ GQSPRPENSL EREEMGPVPA HTDAFQDWGP GSMahVsvvp VSSEGTPSRE PVASGSWTPK AEEPIHATMD PQRLGVLITP VPDAQAATTR QAVGLLAFLG LLFCLGVAMF TYQSLQGcpr KMAGEMA EGL RYIPRSCGSN SYVLVPV	A forma solúvel é quimio- tática para células T e monócitos, porém não pa- ra neutrófilos. A forma ligada à membrana pro- move a adesão desses leucócitos a células endo- teliais. Podem desempe- nhar um papel na regula- ção de adesão de leucóci- to e processos de migra- ção no endotélio liga-se a CX3CR1.
CCL7 (pequena citocina induzível A7) Swiss-Prot: P80098	QPVGINT STTCCYRFIN KKIPKQRLES YRRTTSSHCP REAVIFKTKL DKEICADPTQ KWVQDFMKHL DKKTQTPKL	Fator quimiotático atrai monóci- tos e eosinófilos, porém não neutrófilos. Aumenta a ativida- de antitumoral de monócito. Também induz a liberação de gelatinase B. Esta proteína pode ligar-se à heparina. Liga- se a CCR1, CCR2 e CCR3.
Orexina A (Hipo- cretina-1) Swiss-Prot O43612	QPLPDCCRQK TCSCRLYELL HGAGNHAAGI LTL	Neuropeptídeo que de- sempeña um significativo papel na regulação da in- gestão de alimento e so- no-vigília, possivelmente por coordenação das res- postas comportamentais complexas e fisiológicas destas funções homeostá- ticas complementares. Ele desempeña também um papel mais amplo na regu- lação homeostática de metabolismo de energia, função autonômica, equilí- brio hormonal e a regula- ção de fluidos corporais. Orexina-A liga-se a ambos OX1R e OX2R com uma alta afinidade.

Peptídeo	Sequência de aminoácido	Função
Substância P	RPK PQQFFGLM	Pertence às taquicininas. As taquicininas são peptídeos ativos que excitam neurônios, evocam respostas comportamentais, são potentes vasodilatadores e secretagogos, e contraem (direta ou indiretamente) muitos músculos lisos.
QYNAD	Gln-Tyr-Asn-Ala-Asp	Age sobre os canais de sódio fechados por voltagem.

[00143] O glutamato é encontrado nas posições 3, 11 e 22 do β -peptídeo amiloide. Entre eles a mutação de ácido glutâmico (E) para glutamina (Q) na posição 22 (correspondendo à proteína precursora amiloide APP 693, Swissprot P05067) foi descrita como a assim chamada mutação de amiloidose cerebroarterial tipo Dutch.

[00144] Os peptídeos β -amiloide com um resíduo de ácido piroglutâmico na posição 3, 11 e/ou 22 foram descritos ser mais citotóxicos e hidrofóbicos do que os β -peptídeos amiloides 1-40(42/43) (Saido T.C. 2000 *Medical Hypotheses* 54(3): 427-429).

[00145] As variações N-terminais múltiplas, por exemplo, Abeta(3-40), Abeta(3-42), Abeta(11-40) e Abeta (11-42) podem ser geradas pela enzima de clivagem de proteína (BACE) precursora de amiloide se sítio β da enzima β -secretase em diferentes sítios (Huse J.T. *et al.* 2002 *J. Biol. Chem.* 277 (18): 16278-16284), e/ou por processamento de aminopeptidase ou dipeptidilaminopeptidase dos peptídeos de tamanho natural Abeta(1-40) e Abeta(1-42). Em todos os casos, ciclização do então N-terminal que ocorre no resíduo de ácido glutâmico é catalisada por QC.

[00146] Células de Transdução transepitelial, particularmente a célula gastrina (G), secreção de ácido gástrico coordenada com a chegada de alimento no estômago. Trabalho recente mostrou que múlti-

plos produtos ativos são gerados do precursor de gastrina e que existem múltiplos pontos de controle em biossíntese de gastrina. Precursores e intermediários biossintéticos (progastrina e Gly-gastrinas) são fatores de crescimento putativo; seus produtos, as gastrinas amidadas, regulam a proliferação de célula epitelial, a diferenciação de células parietais produtoras de ácido e células similares à enterocromafina secretoras de histamina (ECL), e a expressão de genes associada com a síntese de histamina e armazenagem em células ECL, bem como agudamente estimulando a secreção de ácido. A gastrina também estimula a produção de membros da família de fator epidérmico (EGF), que por sua vez inibe a função celular parietal, porém estimula o crescimento de células epiteliais de superfície. As concentrações de gastrina plasmática são elevadas em indivíduos com o *Helicobacter pylori*, que são conhecidos ter risco aumentado de doença de úlcera duodenal e câncer gástrico (Dockray, G.J. 1999, *J Physiol.* 15 315-324).

[00147] A gastrina de hormônio de peptídeo, liberada de células G antrais, é conhecida por estimular a síntese e liberação de histamina de células ECL na mucosa oxíntica através dos receptores CCK-2. A histamina mobilizada induz a secreção de ácido ligando-se aos receptores H(2) localizados em células parietais. Estudos recentes sugerem que a gastrina, em ambas as suas formas, totalmente amidada e menos processada (progastrina e gastrina estendida por glicina), é também um fator de crescimento para o trato gastrointestinal. Tem sido estabelecido que o maior efeito trófico de gastrina amidada é para a mucosa oxíntica do estômago, onde ela causa proliferação aumentada de células tronco gástricas e células ECL, resultando em massa aumentada parietal e de célula ECL. Por outro lado, o maior alvo trófico da gastrina menos processada (por exemplo, gastrina estendida por glicina) parece ser a mucosa colônica (Koh, T.J. e Chen, D. 2000 *Regul Pept* 9337-44).

[00148] A neurotensina (NT) é um neuropeptídeo implicado na fisiologia de esquizofrenia que especificamente modula os sistemas neurotransmissores previamente demonstrados ser mal regulados neste distúrbio. Estudos clínicos em que concentrações NT de fluido cerebrospinal (CSF) foram medidas revelaram um subgrupo de pacientes esquizofrênicos com concentrações NT reduzidas de CSF que são restauradas por tratamento com fármaco antipsicótico efetivo. Considerável evidência também existe em concordância com o envolvimento de sistemas NT no mecanismo de ação de fármacos antipsicóticos. Os efeitos comportamentais e bioquímicos de NT centralmente administrada notavelmente parecem com aqueles de fármacos antipsicóticos sistemicamente administrados, e fármacos antipsicóticos aumentam a neurotransmissão de NT. Esta concatenação de constatações leva à hipótese de que NT funciona como um antipsicótico endógeno. Além disso, fármacos antipsicóticos típicos e atípicos diferencialmente alteram a neurotransmissão de NT em regiões terminais nigroestriatais e mesolímbicas, e estes efeitos são preditivos de efeito colateral, responsabilidade e eficácia, respectivamente (Binder, E. B. *et al.* 2001 *Biol Psychiatry* 50 856-872).

[00149] O peptídeo promotor de fertilização (FPP), um tripeptídeo relacionado ao hormônio liberador de tirotrófina (TRH), é encontrado no plasma seminal. Recentes evidências obtidas *in vitro* e *in vivo* mostraram que a FPP desempenha um papel importante na regulação da fertilidade do esperma. Especificamente, a FPP inicialmente estimula os espermatozoides não fertilizantes (não capacitados) a "se ligarem" e se tornarem férteis mais rapidamente, mas depois detém a capacitação para que os espermatozoides não sofram perda espontânea de acrossomas e, portanto, não perdem o potencial de fertilização. Essas respostas são imitadas e de fato aumentadas pela adenosina, conhecidas por regular a via de transdução de sinal de adenilil ciclase (AC) /

cAMP. Foi demonstrado que tanto a FPP quanto a adenosina estimulam a produção de cAMP em células incapacitadas, porém inibem as células capacitadas, com receptores FPP de algumas maneiras de interagir com receptores de adenosina e proteínas G para obter a regulação da AC. Esses eventos afetam o estado de fosforilação da tirosina de várias proteínas, algumas das quais são importantes na “ligação” inicial, outras são permitidas na própria reação do acrossoma. A calcitonina e a angiotensina II, também encontradas no plasma seminal, têm efeitos similares *in vitro* em espermatozoides não-capacitados e podem aumentar as respostas à FPP. Essas moléculas têm efeitos similares *in vivo*, afetando a fertilidade, estimulando e mantendo o potencial de fertilização. Reduções na disponibilidade de FPP, adenosina, calcitonina e angiotensina II ou defeitos em seus receptores contribuem para a infertilidade masculina (Fraser, L.R. e Adeoya-Osiguwa, S. A. 2001 Vitam Horm 63, 1-28).

[00150] CCL2 (MCP-1), CCL7, CCL8, CCL16, CCL18 e fractalcina desempenham um importante papel em condições patofisiológicas, tais como supressão de proliferação de células progenitoras mieloides, neoplasia, respostas hospedeiras inflamatórias, câncer, psoríase, artrite reumatoide, aterosclerose, vasculite, respostas de imunidade humoral e mediada pela célula, adesão de leucócito e processos de migração no endotélio, doença do intestino inflamatória, restenose, fibrose pulmonar, hipertensão pulmonar, fibrose do fígado, cirrose do fígado, nefroesclerose, remodelagem ventricular, insuficiência cardíaca, arteriopatia após transplantes de órgão e falha de enxertos de veia.

[00151] Vários estudos realçaram em particular o papel crucial de MCP-1 para o desenvolvimento de aterosclerose (Gu, L., *et al.*, (1998) *Mol.Cell* 2, 275-281; Gosling, J., *et al.*, (1999) *J Clin.Invest* 103, 773-778); artrite reumatoide (Gong, J. H., *et al.*, (1997) *J Exp.Med* 186, 131-137; Ogata, H., *et al.*, (1997) *J Pathol.* 182, 106-114); pancreatite

(Bhatia, M., *et al.*, (2005) *Am. J. Physiol Gastrointest. Liver Physiol* 288, G1259-G1265); doença de Alzheimer (Yamamoto, M., *et al.*, (2005) *Am.J Pathol.* 166, 1475-1485); fibrose pulmonar (Inoshima, I., *et al.*, (2004) *Am.J Physiol Lung Cell Mol. Physiol* 286, L1038-L1044); fibrose renal (Wada, T., *et al.*, (2004) *J Am. Soc. Nephrol.* 15, 940-948), e rejeição a enxerto (Saiura, A., *et al.*, (2004) *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 24, 1886-1890). Além disso, MCP-1 pode também desempenhar um papel em gestose (Katabuchi, H., *et al.*, (2003) *Med Electron Microsc.* 36, 253-262), como um fator parácrino em desenvolvimento de tumor (Ohta, M., *et al.*, (2003) *Int.J Oncol.* 22, 773-778; Li, S., *et al.*, (2005) *J Exp.Med* 202, 617-624), dor neuropática (White, F. A., *et al.*, (2005) *Proc. Natl. Acad.Sci.U.S.A*) e AIDS (Park, I. W., Wang, J. F., e Groopman, J. E. (2001) *Blood* 97, 352-358; Coll, B., *et al.*, (2006) *Cytokine* 34, 51-55).

[00152] Os níveis de MCP-1 são aumentados em CSF de pacientes de AD e pacientes apresentando dano cognitivo brando (MCI) (Galimberti, D., *et al.*, (2006) *Arch.Neurol.* 63, 538-543). Além disso, MCP-1 mostra um nível aumentado em soro de pacientes com MCI e AD precoce (Clerici, F., *et al.*, (2006) *Neurobiol. Aging* 27, 1763-1768).

[00153] Diversas vacinas com base em peptídeo de linfócito T citotóxico contra a hepatite B, vírus de imunodeficiência humano e melanoma foram recentemente estudados em testes clínicos. Um candidato de vacina de melanoma interessante sozinho ou em combinação com outros antígenos de tumor é o decapeptídeo ELA. Este peptídeo é um análogo de peptídeo imunodominante do antígeno Melan-A/MART-1, com um ácido glutâmico N-terminal. Foi relatado que o grupo amino e o grupo gama-carboxílico dos ácidos glutâmicos, bem como o grupo amino e o grupo gama-carboxamida das glutaminas, condensam-se facilmente para formar derivados piroglutâmicos. Para superar esse problema de estabilidade, vários peptídeos de interesse farmacêutico

foram desenvolvidos com um ácido piroglutâmico em vez de glutamina N-terminal ou ácido glutâmico, sem perda de propriedades farmacológicas. Infelizmente, em comparação com o ELA, o derivado do ácido piroglutâmico (PyrELA) e também o derivado tamponado por acetila do terminal-N (AcELA) não provocaram a atividade de linfócitos T citotóxicos (CTL). Apesar das pequenas modificações aparentes introduzidas no PyrELA e no AcELA, esses dois derivados provavelmente possuem uma afinidade menor que o ELA para o complexo de histocompatibilidade principal classe I específico. Consequentemente, para conservar a atividade completa do ELA, a formação de PyrELA deve ser evitada (Beck A. *et al.* 2001, *J Pept Res* 57 (6): 528-38.)

[00154] Orexina A é um neuropeptídeo que desempenha um papel significativo na regulação da ingestão de alimentos e na vigília do sono, possivelmente coordenando as complexas respostas comportamentais e fisiológicas dessas funções homeostáticas complementares. Também desempenha um papel na regulação homeostática do metabolismo energético, função autonômica, equilíbrio hormonal e regulação dos fluidos corporais.

[00155] Recentemente, foram identificados níveis aumentados do pentapeptídeo QYNAD no líquido cefalorraquidiano (CSF) de pacientes que sofrem de esclerose múltipla ou síndrome de Guillain-Barré em comparação com indivíduos saudáveis (Brinkmeier H. *et al.* 2000, *Nature Medicine* 6, 808- 811). Existe uma grande controvérsia na literatura sobre o mecanismo de ação do pentapeptídeo Gln-Tyr-Asn-Ala-Asp (QYNAD), especialmente sua eficácia em interagir e bloquear os canais de sódio, resultando na promoção da disfunção axonal, que estão envolvidos em doenças inflamatórias autoimunes do sistema nervoso central. Recentemente, porém, foi possível demonstrar que não o QYNAD, mas a sua forma piroglutamada ciclizada, pEYNAD, é a forma ativa, que bloqueia os canais de sódio, resultando na promoção da

disfunção axonal. Os canais de sódio são expressos em alta densidade nos axônios mielinizados e desempenham um papel obrigatório na condução de potenciais de ação ao longo dos axônios no cérebro e na medula espinhal dos mamíferos. Portanto, especula-se que eles estejam envolvidos em vários aspectos da fisiopatologia das doenças autoimunes inflamatórias, principalmente esclerose múltipla, síndrome de Guillain-Barré e polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica.

[00156] Além disso, o QYNAD é um substrato da enzima glutaminil ciclase (QC, EC 2.3.2.5), que também está presente no cérebro de mamíferos, especialmente no cérebro humano. A glutaminil ciclase catalisa efetivamente a formação de pEYNAD a partir de seu precursor QYNAD.

[00157] Conseqüentemente, a presente invenção fornece o uso dos compostos de Fórmula (I) para a preparação de um medicamento para a prevenção ou alívio ou tratamento de uma doença selecionada do grupo que consiste em comprometimento cognitivo leve, doença de Alzheimer, Demência Familiar Britânica, Demência Familiar Dinamarquesa, neurodegeneração em Síndrome de Down, doença de Huntington, doença de Kennedy, doença de úlcera, câncer duodenal com ou sem infecções por *Helicobacter pylori*, câncer colorretal, síndrome Zollinger-Ellison, câncer gástrico com ou sem infecções por *Helicobacter pylori*, condições psicóticas patogênicas, esquizofrenia, infertilidade, neoplasia, respostas hospedeiras inflamatórias, câncer, metástase maligna, melanoma, psoríase, artrite reumatoide, aterosclerose, pancreatite, restenose, respostas imunes humorais e mediadas por células prejudicadas, adesão de leucócito e processos de migração no endotélio, ingestão de alimento prejudicada, sono-vigília prejudicada, regulação homeostática prejudicada de metabolismo de energia, função autonômica prejudicada, equilíbrio hormonal prejudicado ou regulação prejudicada de fluidos

corporais, esclerose múltipla, síndrome de Guillain-Barré e polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica.

[00158] Além disso, através da administração de um composto de acordo com a presente invenção a um mamífero, pode ser possível estimular a proliferação de células progenitoras mieloides.

[00159] Além disso, a administração de um inibidor de QC de acordo com a presente invenção pode levar à supressão da fertilidade masculina.

[00160] Em uma modalidade preferida, a presente invenção fornece o uso de inibidores da atividade de CQ (CE) em combinação com outros agentes, especialmente para o tratamento de doenças neuronais, arteriosclerose e esclerose múltipla.

[00161] A presente invenção também fornece um método de tratamento das doenças acima mencionadas, compreendendo a administração de uma quantidade terapêuticamente ativa de pelo menos um composto de Fórmula (I) a um mamífero, preferivelmente um humano.

[00162] Mais preferivelmente, o referido método e usos correspondentes são para o tratamento de uma doença selecionada do grupo que consiste em comprometimento cognitivo leve, doença de Alzheimer, Demência Familiar Britânica, Demência Familiar Dinamarquesa, neurodegeneração em Síndrome de Down, doença de Parkinson e Coreia de Huntington, compreendendo a administração de uma quantidade terapêuticamente ativa de pelo menos um composto de Fórmula (I) a um mamífero, preferivelmente um humano.

[00163] Mesmo preferivelmente, a presente invenção fornece um método de tratamento e usos correspondentes para o tratamento de artrite reumatoide, aterosclerose, pancreatite e restenose.

Combinações Farmacêuticas

[00164] Em uma modalidade preferida, a presente invenção fornece uma composição, preferivelmente uma composição farmacêutica,

compreendendo pelo menos um inibidor de QC opcionalmente em combinação com pelo menos outro agente selecionado do grupo que consiste em agentes nootrópicos, neuroprotetores, fármacos antiparkinsonianos, inibidores da deposição de proteínas amiloides, inibidores da síntese da beta amiloide, antidepressivos, fármacos ansiolíticos, fármacos antipsicóticos e fármacos antiesclerose múltipla.

[00165] Mais preferivelmente, o referido inibidor de QC é um composto de Fórmula (I) da presente invenção.

[00166] Mais especificamente, o outro agente mencionado acima é selecionado do grupo que consiste em anticorpos beta-amiloides, vacinas, inibidores de cisteína protease, inibidores de PEP, LiCl, inibidores de acetilcolinesterase (AChE), realçadores de PIMT, inibidores de beta secretases, inibidores de gama-secretases, inibidores de aminopeptidases, preferivelmente inibidores de dipeptidil peptidases, mais preferivelmente inibidores de DP IV; inibidores da endopeptidase neutra, inibidores da fosfodiesterase-4 (PDE-4), inibidores do TNF-alfa, antagonistas do receptor M1 muscarínico, antagonistas do receptor NMDA, inibidores do receptor sigma-1, antagonistas da histamina H3, agentes imunomoduladores, imunossuppressores, antagonistas da MCP-1 ou um agente selecionado do grupo que consiste em antegren (natalizumabe), Neurelan (fampridina-SR), campath (alentuzumabe), IR 208, NBI 5788 / MSP 771 (tiplimotídeo), paclitaxel, Anergix.MS (AG 284), SH636, Diferina (CD 271, adaptaleno), BAY 361677 (interleucina-4), inibidores da matriz metaloproteinase (por exemplo, BB 76163), interferon-tau (trofoblastina) e SAIK-MS.

[00167] Além disso, o outro agente pode ser, por exemplo, um fármaco antiansiedade ou antidepressivo selecionado do grupo consistindo em

[00168] (a) Benzodiazepinas, por exemplo, alprazolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepato, diazepam, fludiazepam,

- loflazepato, lorazepam, metaqualona, oxazepam, prazepam, tranxeno,
- [00169] (b) Inibidores de recaptção de serotonina seletiva (SSRI's), por exemplo, citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, escitalopram, sertralina, paroxetina,
- [00170] (c) Antidepressivos tricíclicos, por exemplo, amitriptilina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina
- [00171] (d) Inibidores de monoamina oxidase (MAO),
- [00172] (e) Azapironas, por exemplo, buspirona, tandospirona,
- [00173] (f) Inibidores de recaptção de serotonina-norepinefrina (SNRI's), por exemplo, venlafaxina, duloxetina,
- [00174] (g) Mirtazapina,
- [00175] (h) Inibidores de recaptção de norepinefrina (NRI's), por exemplo, reboxetina,
- [00176] (i) Bupropiona,
- [00177] (j) Nefazodona,
- [00178] (k) beta-bloqueadores,
- [00179] (l) Ligantes de receptor NPY: agonistas ou antagonistas de NPY.
- [00180] Em uma modalidade adicional, o outro agente pode ser, por exemplo, um fármaco antiesclerose múltipla selecionado do grupo consistindo em
- [00181] a) inibidores de di-hidro-ototato desidrogenase, por exemplo, SC-12267, teriflunomida, MNA-715, HMR-1279 (syn. a HMR-1715, MNA-279),
- [00182] b) supressor autoimune, por exemplo, laquinimode,
- [00183] c) paclitaxel,
- [00184] d) anticorpos, por exemplo, AGT-1, anticorpo monoclonal de fator estimulador de colônias anti-granulócitos-macrófagos (GM-CSF), moduladores de receptor Nogo, ABT-874, alentuzumabe (CAM-PATH), anticorpo anti-OX40, CNTO-1275, DN-1921, natalizumabe

(syn. a AN-100226, Antegren, VLA-4 Mab), daclizumabe (syn. a Zene-
pax, Ro-34-7375, SMART anti-Tac), J-695, priliximabe (syn. a Centara,
CEN-000029, cM-T412), MRA, Dantes, anticorpo anti-IL-12,

[00185] e) preparações de ácido peptídeo nucleico (PNA), por
exemplo, reticulose,

[00186] f) interferon alfa, por exemplo, Alfaferona, interferon alfa
humano (syn. a Omniferon, Alpha Leukoferon),

[00187] g) interferon beta, por exemplo, Frone, interferon beta-1a
tipo Avonex, Betron (Rebif), análogos de interferon beta, proteína de
fusão interferon beta-transferrina, interferon beta-1b recombinante tipo
Betaseron,

[00188] h) interferon tau,

[00189] i) peptídeos, por exemplo, AT-008, Anergix.MS, Imunocina
(alfa-Imunocina-NNSO3), peptídeos cíclicos tipo ZD-7349,

[00190] j) enzimas terapêuticas, por exemplo, CD8 solúvel (sCD8),

[00191] k) plasmídeo codificando autoantígeno específico para es-
clerose múltipla e plasmídeo codificando citocina, por exemplo, BHT-
3009;

[00192] l) inibidor de TNF-alfa, por exemplo, BLX-1002, talidomida,
SH-636,

[00193] m) antagonistas de TNF, por exemplo, solimastat, lenercept
(syn. a RO-45-2081, Tenefuse), onercept (sTNFR1), CC-1069,

[00194] n) TNF alfa, por exemplo, etanercept (syn. a Enbrel, TNR-
001)

[00195] o) antagonistas de CD28, por exemplo, abatacept,

[00196] p) inibidores de tirosina cinase Lck,

[00197] q) inibidores de catepsina K,

[00198] r) análogos da proteína taurina transportada de membrana
direcionada a neurônios e o inibidor leupeptina de calpaína derivado
de planta, por exemplo, Neurodur,

- [00199] s) antagonista de receptor 1 de quimiocina (CCR1), por exemplo, BX-471,
- [00200] t) antagonistas de CCR2,
- [00201] u) antagonistas de receptor de AMPA, por exemplo, ER-167288-01 e ER-099487, E-2007, talampanel,
- [00202] v) bloqueadores de canais de potássio, por exemplo, fampridina,
- [00203] w) antagonistas de molécula pequena de tosil-prolina-fenilalanina da interação de VLA-4 / VCAM, por exemplo, TBC-3342,
- [00204] x) inibidores de molécula de adesão celular, por exemplo, TBC-772,
- [00205] y) oligonucleotídeos antissentido, por exemplo, EN-101,
- [00206] z) antagonistas de cadeia leve de imunoglobulina livre (IgLC) se ligando a receptores de mastócitos, por exemplo, F-991,
- [00207] a) antígenos indutores de apoptose, por exemplo, Apogen MS,
- [00208] b) agonista de adrenoceptor alfa-2, por exemplo, tizanidina (syn. a Zanaflex, Ternelin, Sirdalvo, Sirdalud, Mionidina),
- [00209] c) copolímero de L-tirosina, L-lisina, ácido L-glutâmico e L-alanina, por exemplo, acetato de glatirâmero (syn. a Copaxona, COP-1, copolímero-1),
- [00210] d) moduladores de topoisomerase II, por exemplo, cloridrato de mitoxantrona,
- [00211] e) inibidor de adenosina desaminase, por exemplo, cladribina (syn. a Leustatina, Mylinax, RWJ-26251),
- [00212] f) interleucina-10, por exemplo, ilodecacina (syn. a Tenovil, Sch-52000, CSIF),
- [00213] g) antagonistas de interleucina-12, por exemplo, lisofilina (syn. a CT-1501R, LSF, lisofilina),
- [00214] h) Etanamínio, por exemplo, SRI-62-834 (syn. a CRC-8605,

NSC-614383),

[00215] i) imunomoduladores, por exemplo, SAIK-MS, PNU-156804, peptídeo de alfa-fetoproteína (AFP), IPDS,

[00216] j) agonistas de receptor retinoide, por exemplo, adapaleno (syn. a Diferina, CD-271),

[00217] k) TGF-beta, por exemplo, GDF-1 (fator 1 de crescimento e diferenciação),

[00218] l) TGF-beta-2, por exemplo, BetaKina,

[00219] m) inibidores de MMP, por exemplo, glicomed,

[00220] n) inibidores de fosfodiesterase 4 (PDE4), por exemplo, RPR-122818,

[00221] o) inibidores de fosforilase de nucleosídeo de purina, por exemplo, 9-(3-piridilmetil)-9-deazaguanina, peldesina (syn. a BCX-34, TO-200),

[00222] p) antagonistas de integrina alfa-4/beta-1, por exemplo, ISIS-104278,

[00223] q) integrina alfa 4 antissenso (CD49d), por exemplo, ISIS-17044, ISIS-27104,

[00224] r) agentes de indução de citocina, por exemplo, nucleosídeos, ICN-17261,

[00225] s) inibidores de citocina,

[00226] t) vacinas de proteínas de choque térmico, por exemplo, HSPPC-96,

[00227] u) fatores de crescimento de neuregulina, por exemplo, GGF-2 (syn. a neuregulina, fator 2 de crescimento glial),

[00228] v) inibidores de catepsina S,

[00229] w) análogos de bropirimina, por exemplo, PNU-56169, PNU-63693,

[00230] x) Inibidores de proteína-1 quimioatraente de monócitos, por exemplo, inibidores de benzimidazóis tipo MCP-1, LKS-1456, PD-

064036, PD-064126, PD-084486, PD-172084, PD-172386.

[00231] Além disso, a presente invenção fornece composições farmacêuticas, por exemplo, para administração parenteral, enteral ou oral, compreendendo pelo menos um inibidor de QC, opcionalmente em combinação com pelo menos um dos outros agentes acima mencionados.

[00232] Estas combinações fornecem um efeito particularmente benéfico. Tais combinações são, portanto, mostradas ser eficazes e úteis para o tratamento das doenças acima mencionadas. Portanto, a invenção fornece um método para o tratamento destas condições.

[00233] O método compreende ou coadministração de pelo menos um inibidor de QC e pelo menos um dos outros agentes ou a administração sequencial do mesmo.

[00234] Coadministração inclui administração de uma formulação, que compreende pelo menos um inibidor de QC e pelo menos um dos outros agentes ou a administração essencialmente simultânea de formulações separadas de cada agente.

[00235] Anticorpos beta-amiloides e composições contendo os mesmos são descritos, por exemplo, em WO/2009/065054, WO/2009/056490, WO/2009/053696, WO/2009/033743, WO/2007/113172, WO/2007/022416, WO 2006/137354, WO 2006/118959, WO 2006/103116, WO 2006/095041, WO 2006/081171, WO 2006/066233, WO 2006/066171, WO 2006/066089, WO 2006/066049, WO 2006/055178, WO 2006/046644, WO 2006/039470, WO 2006/036291, WO 2006/026408, WO 2006/016644, WO 2006/014638, WO 2006/014478, WO 2006/008661, WO 2005/123775, WO 2005/120571, WO 2005/105998, WO 2005/081872, WO 2005/080435, WO 2005/028511, WO 2005/025616, WO 2005/025516, WO 2005/023858, WO 2005/018424, WO 2005/011599, WO 2005/000193, WO 2004/108895, WO 2004/098631, WO 2004/080419,

WO 2004/071408, WO 2004/069182, WO 2004/067561, WO 2004/044204, WO 2004/032868, WO 2004/031400, WO 2004/029630, WO 2004/029629, WO 2004/024770, WO 2004/024090, WO 2003/104437, WO 2003/089460, WO 2003/086310, WO 2003/077858, WO 2003/074081, WO 2003/070760, WO 2003/063760, WO 2003/055514, WO 2003/051374, WO 2003/048204, WO 2003/045128, WO 2003/040183, WO 2003/039467, WO 2003/016466, WO 2003/015691, WO 2003/014162, WO 2003/012141, WO 2002/088307, WO 2002/088306, WO 2002/074240, WO 2002/046237, WO 2002/046222, WO 2002/041842, WO 2001/062801, WO 2001/012598, WO 2000/077178, WO 2000/072880, WO 2000/063250, WO 1999/060024, WO 1999/027944, WO 1998/044955, WO 1996/025435, WO 1994/017197, WO 1990/014840, WO 1990/012871, WO 1990/012870, WO 1989/006242.

[00236] Os anticorpos beta-amiloides podem ser selecionados de, por exemplo, anticorpos policlonais, monoclonais, quiméricos ou humanizados. Além disso, referidos anticorpos podem ser úteis para desenvolver terapias imunes ativas e passivas, isto é, vacinas e anticorpos monoclonais.

[00237] Exemplos adequados de anticorpos beta-amiloides são ACU-5A5, huC091 (Acumen/Merck); PF-4360365, RI-1014, RI-1219, RI-409, RN-1219 (Rinat Neuroscience Corp (Pfizer Inc)); as terapêuticas de nanocorpo de Ablynx/Boehringer Ingelheim; anticorpos monoclonais humanizados específicos beta-amiloides de Intellect Neurosciences/IBL; m266, m266.2 (Eli Lilly & Co.); AAB-02 (Elan); bapineuzumab (Elan); BAN-2401 (Bioarctic Neuroscience AB); ABP-102 (Abiogen Pharma SpA); BA-27, BC-05 (Takeda); R-1450 (Roche); ESBA-212 (ESBATech AG); AZD-3102 (AstraZeneca) e anticorpos beta-amiloides de Mindset BioPharmaceuticals Inc.

[00238] Especialmente preferidos são anticorpos, que reconhecem

a terminação N do peptídeo A β . Um anticorpo adequado, que reconhece a terminação N de A β é, por exemplo, Acl-24 (AC Immune SA).

[00239] Anticorpos monoclonais contra peptídeo beta-amiloide são descritos nos WO 2007/068412, WO/2008/156621 e WO/2010/012004. Respectivos anticorpos quiméricos e humanizados são descritos em WO 2008/011348 e WO/2008/060364. Composição de vacina para tratamento de uma doença associada a amiloide é divulgada em WO/2002/096937, WO/2005/014041, WO 2007/068411, WO/2007/097251, WO/2009/029272, WO/2009/054537, WO/2009/090650 WO/2009/095857, WO/2010/016912, WO/2010/011947, WO/2010/011999, WO/2010/044464.

[00240] Vacinas adequadas para tratamento de uma doença associada a amiloide são, por exemplo, Affitopes AD-01 e AD-02 (GlaxoSmithKline), ACC-01 e ACC-02 (Elan/Wyeth), CAD-106 (Novartis / Cytos Biotechnology),

[00241] Inibidores de cisteína protease adequados são inibidores de catepsina B. Inibidores de catepsina B e composições contendo tais inibidores são descritos, por exemplo, em WO/2008/077109, WO/2007/038772, WO 2006/060473, WO 2006/042103, WO 2006/039807, WO 2006/021413, WO 2006/021409, WO 2005/097103, WO 2005/007199, WO 2004/084830, WO 2004/078908, WO 2004/026851, WO 2002/094881, WO 2002/027418, WO 2002/021509, WO 1998/046559, WO 1996/021655.

[00242] Exemplos de realçadores de PIMT adequados são 10-aminoalifatil-dibenz[b,f]oxepinas descritos em WO 98/15647 e WO 03/057204, respectivamente. São também úteis de acordo com a presente invenção moduladores de atividade de PIMT descritos em WO 2004/039773.

[00243] Inibidores de beta-secretase e composições contendo tais inibidores são descritos, por exemplo, nos documentos WO/2010/

094242, WO/2010/058333, WO/2010/021680, WO/2009/108550, WO/2009/042694, WO/2008/054698, WO/2007/051333, WO/2007/021793, WO/2007/019080, WO/2007/019078, WO/2007/011810, WO 03/059346, WO 2006/099352, WO 2006/078576, WO 2006/060109, WO 2006/057983, WO 2006/057945, WO 2006/055434, WO 2006/044497, WO 2006/034296, WO 2006/034277, WO 2006/029850, WO 2006/026204, WO 2006/014944, WO 2006/014762, WO 2006/002004, US 7,109,217, WO 2005/113484, WO 2005/103043, WO 2005/103020, WO 2005/065195, WO 2005/051914, WO 2005/044830, WO 2005/032471, WO 2005/018545, WO 2005/004803, WO 2005/004802, WO 2004/062625, WO 2004/043916, WO 2004/013098, WO 03/099202, WO 03/043987, WO 03/039454, US 6.562.783, WO 02/098849 e WO 02/096897.

[00244] Exemplos adequados de inibidores de beta secretase para o propósito da presente invenção são WY-25105 (Wyeth); Posifen, (+)-fenserina (TorreyPines / NIH); LSN-2434074, LY-2070275, LY-2070273, LY-2070102 (Eli Lilly & Co.); PNU-159775A, PNU-178025A, PNU-17820A, PNU-33312, PNU-38773, PNU-90530 (Elan / Pfizer); KMI-370, KMI-358, kmi-008 (Kyoto University); OM-99-2, OM-003 (Athenagen Inc.); AZ-12304146 (AstraZeneca / Astex); GW-840736X (GlaxoSmithKline plc.), DNP-004089 (De Novo Pharmaceuticals Ltd.) e CT-21166 (CoMentis Inc.).

[00245] Inibidores de gama-secretase e composições contendo tais inibidores são descritos, por exemplo, nos documentos WO/2010/090954, WO/2009/011851, WO/2009/008980, WO/2008/147800, WO/2007/084595, WO 2005/008250, WO 2006/004880, US 7.122.675, US 7.030.239, US 6.992.081, US 6.982.264, WO 2005/097768, WO 2005/028440, WO 2004/101562, US 6.756.511, US 6.683.091, WO 03/066592, WO 03/014075, WO 03/013527, WO 02/36555, WO 01/53255, US 7,109,217, US

7.101.895, US 7.049.296, US 7.034.182, US 6.984.626, WO 2005/040126, WO 2005/030731, WO 2005/014553, US 6,890,956, EP 1334085, EP 1263774, WO 2004/101538, WO 2004/00958, WO 2004/089911, WO 2004/073630, WO 2004/069826, WO 2004/039370, WO 2004/031139, WO 2004/031137, US 6,713,276, US 6,686,449, WO 03/091278, US 6.649.196, US 6.448.229, WO 01/77144 e WO 01/66564.

[00246] Inibidores de gama-secretase adequados para o propósito da presente invenção são GSI-953, WAY-GSI-A, WAY-GSI-B (Wyeth); MK-0752, MRK-560, L-852505, L-685-458, L-852631, L-852646 (Merck & Co. Inc.); LY-450139, LY-411575, AN-37124 (Eli Lilly & Co.); BMS-299897, BMS-433796 (Bristol-Myers Squibb Co.); E-2012 (Eisai Co. Ltd.); EHT-0206, EHT-206 (ExonHit Therapeutics SA); NGX-555 (TorreyPines Therapeutics Inc.) e Semagacestat (Eli Lilly).

[00247] Inibidores de DP IV e composições contendo tais inibidores são descritos, por exemplo, nos documentos US 6.011.155; US 6.107.317; US 6.110.949; US 6.124.305; US 6.172.081; WO 99/61431, WO 99/67278, WO 99/67279, DE19834591, WO 97/40832, WO 95/15309, WO 98/19998, WO 00/07617, WO 99/38501, WO 99/46272, WO 99/38501, WO 01/68603, WO 01/40180, WO 01/81337, WO 01/81304, WO 01/55105, WO 02/02560, WO 01/34594, WO 02/38541, WO 02/083128, WO 03/072556, WO 03/002593, WO 03/000250, WO 03/000180, WO 03/000181, EP1258476, WO 03/002553, WO 03/002531, WO 03/002530, WO 03/004496, WO 03/004498, WO 03/024942, WO 03/024965, WO 03/033524, WO 03/035057, WO 03/035067, WO 03/037327, WO 03/040174, WO 03/045977, WO 03/055881, WO 03/057144, WO 03/057666, WO 03/068748, WO 03/068757, WO 03/082817, WO 03/101449, WO 03/101958, WO 03/104229, WO 03/74500, WO 2004/007446, WO 2004/007468, WO 2004/018467, WO 2004/018468, WO 2004/018469, WO 2004/026822,

WO 2004/032836, WO 2004/033455, WO 2004/037169, WO 2004/041795, WO 2004/043940, WO 2004/048352, WO 2004/050022, WO 2004/052850, WO 2004/058266, WO 2004/064778, WO 2004/069162, WO 2004/071454, WO 2004/076433, WO 2004/076434, WO 2004/087053, WO 2004/089362, WO 2004/099185, WO 2004/103276, WO 2004/103993, WO 2004/108730, WO 2004/110436, WO 2004/111041, WO 2004/112701, WO 2005/000846, WO 2005/000848, WO 2005/011581, WO 2005/016911, WO 2005/023762, WO 2005/025554, WO 2005/026148, WO 2005/030751, WO 2005/033106, WO 2005/037828, WO 2005/040095, WO 2005/044195, WO 2005/047297, WO 2005/051950, WO 2005/056003, WO 2005/056013, WO 2005/058849, WO 2005/075426, WO 2005/082348, WO 2005/085246, WO 2005/087235, WO 2005/095339, WO 2005/095343, WO 2005/095381, WO 2005/108382, WO 2005/113510, WO 2005/116014, WO 2005/116029, WO 2005/118555, WO 2005/120494, WO 2005/121089, WO 2005/121131, WO 2005/123685, WO 2006/995613; WO 2006/009886; WO 2006/013104; WO 2006/017292; WO 2006/019965; WO 2006/020017; WO 2006/023750; WO 2006/039325; WO 2006/041976; WO 2006/047248; WO 2006/058064; WO 2006/058628; WO 2006/066747; WO 2006/066770 e WO 2006/068978.

[00248] Inibidores de DP-IV adequados para o propósito da presente invenção são, por exemplo, Sitagliptina, des-fluoro-sitagliptina (Merck & Co. Inc.); vildagliptina, DPP-728, SDZ-272-070 (Novartis) ; ABT-279, ABT-341 (Abbott Laboratories); denagliptina, TA-6666 (GlaxoSmithKline plc.); SYR-322 (Takeda San Diego Inc.); talabostat (Point Therapeutics Inc.); Ro-0730699, R-1499, R-1438 (Roche Holding AG); FE-999011 (Ferring Pharmaceuticals); TS-021 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.); GRC-8200 (Glenmark Pharmaceuticals Ltd.); ALS-2-0426 (Alantos Pharmaceuticals Holding Inc.); ARI-

2243 (Arisaph Pharmaceuticals Inc.); SSR-162369 (Sanofi-Synthelabo); MP-513 (Mitsubishi Pharma Corp.); DP-893, CP-867534-01 (Pfizer Inc.); TSL-225, TMC-2A (Tanabe Seiyaku Co. Ltd.); PHX-1149 (Phenomenix Corp.); saxagliptina (Bristol-Myers Squibb Co.); PSN-9301 ((OSI) Prosidion), S-40755 (Servier); KRP-104 (ActivX Biosciences Inc.); sulfostina (Zaidan Hojin); KR-62436 (Korea Research Institute of Chemical Technology); P32/98 (Probiodrug AG); BI-A, BI-B (Boehringer Ingelheim Corp.); SK-0403 (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co. Ltd.); e NNC-72-2138 (Novo Nordisk A/S).

[00249] Outros inibidores de DP-IV preferidos são:

[00250] (i) compostos tipo dipeptídeo, descritos em WO 99/61431, por exemplo, N-valil prolila, O-benzoil hidroxilamina, alanil pirrolidina, isoleucil tiazolidina tipo L-alo-isoleucil tiazolidina, L-treo-isoleucil pirrolidina e sais dos mesmos, especialmente os sais fumáricos, e L-alo-isoleucil pirrolidina e sais dos mesmos;

[00251] (ii) estruturas de peptídeo, descritas em WO 03/002593, por exemplo, tripeptídeos;

[00252] (iii) peptidilcetonas, descritas em WO 03/033524;

[00253] (vi) aminocetonas substituídas, descritas em WO 03/040174;

[00254] (v) inibidores de DP-IV topicamente ativos, descritos em WO 01/14318;

[00255] (vi) profármacos de inibidores de DP-IV, descritos em WO 99/67278 e WO 99/67279; e

[00256] (v) inibidores de DP-IV com base em glutaminila, descritos em WO 03/072556 e WO 2004/099134.

[00257] Inibidores de síntese beta-amiloide adequados para o propósito da presente invenção são, por exemplo, Bisnorcinsarina (Axonyx Inc.); (R)-flurbiprofeno (MCP-7869; Flurizan) (Myriad Genetics); nitroflurbiprofeno (NicOx); BGC-20-0406 (Sankyo Co. Ltd.) e

BGC-20-0466 (BTG plc.), RQ-00000009 (RaQualia Pharma Inc).

[00258] Inibidores de deposição de proteína amiloide adequados para o propósito da presente invenção são, por exemplo, SP-233 (Samaritan Pharmaceuticals); AZD-103 (Ellipsis Neurotherapeutics Inc.); AAB-001 (Bapineuzumabe), AAB-002, ACC-001 (Elan Corp plc.); Colostrina (ReGen Therapeutics plc.); Tramiprosato (Neurochem); Ad-PEDI-(amiloide-beta1-6)11) (Vaxin Inc.); MPI-127585, MPI-423948 (Mayo Foundation); SP-08 (Georgetown University); ACU-5A5 (Acumen / Merck); Transtiretina (State University of New York); PTI-777, DP-74, DP 68, Exebril (ProteoTech Inc.); m266 (Eli Lilly & Co.); EGb-761 (Dr. Willmar Schwabe GmbH); SPI-014 (Satori Pharmaceuticals Inc.); ALS-633, ALS-499 (Advanced Life Sciences Inc.); AGT-160 (ArmaGen Technologies Inc.); TAK-070 (Takeda Pharmaceutical Co. Ltd.); CHF-5022, CHF-5074, CHF-5096 e CHF-5105 (Chiesi Farmaceutici SpA.), SEN-1176 e SEN-1329 (Senexis Ltd.), AGT-160 (ArmaGen Technologies), Davunetide (Allon Therapeutics), ELND-005 (Elan Corp / Transition Therapeutics) e nilvadipina (Archer Pharmaceuticals).

[00259] Inibidores de PDE-4 adequados para o propósito da presente invenção são, por exemplo, Doxofilina (Instituto Biologico Chemioterapica ABC SpA.); colírio idudilast, tipelukast, ibudilast (Kyorin Pharmaceutical Co. Ltd.); teoilina (Elan Corp.); cilomilast (GlaxoSmithKline plc.); Atopik (Barrier Therapeutics Inc.); tofnilast, CI-1044, PD-189659, CP-220629, inibidor de PDE 4d BHN (Pfizer Inc.); arofilina, LAS-37779 (Almirall Prodesfarma SA.); roflumilast, hidroxipumafentrina (Altana AG), tetomilast (Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd.); tipelukast, ibudilast (Kyorin Pharmaceutical), CC-10004 (Celgene Corp.); HT-0712, IPL-4088 (Inflazyme Pharmaceuticals Ltd.); MEM-1414, MEM-1917 (Memory Pharmaceuticals Corp.); oglemilast, GRC-4039 (Glenmark Pharmaceuticals Ltd.); AWD-12-281, ELB-353, ELB-526 (Elbion AG); EHT-0202 (ExonHit Therapeutics SA.); ND-1251 (Neu-

ro3d SA.); 4AZA-PDE4 (4 AZA Bioscience NV.); AVE-8112 (Sanofi-Aventis); CR-3465 (Rottapharm SpA.); GP-0203, NCS-613 (Centre National de la Recherche Scientifique); KF-19514 (Kyowa Hakko Kogyo Co. Ltd.); ONO-6126 (Ono Pharmaceutical Co. Ltd.); OS-0217 (Dainippon Pharmaceutical Co. Ltd.); IBFB-130011, IBFB-150007, IBFB-130020, IBFB-140301 (IBFB Pharma GmbH); IC-485 (ICOS Corp.); RBx-14016 e RBx-11082 (Ranbaxy Laboratories Ltd.). Um inibidor de PDE-4 preferido é Rolipram.

[00260] Inibidores de MAO e composições contendo tais inibidores são descritos, por exemplo, em WO 2006/091988, WO 2005/007614, WO 2004/089351, WO 01/26656, WO 01/12176, WO 99/57120, WO 99/57119, WO 99/13878, WO 98/40102, WO 98/01157, WO 96/20946, WO 94/07890 e WO 92/21333.

[00261] Inibidores de MAO adequados para o propósito da presente invenção são, por exemplo, Linezolid (Pharmacia Corp.); RWJ-416457 (RW Johnson Pharmaceutical Research Institute); budipina (Altana AG); GPX-325 (BioResearch Ireland); isocarboxazid; fenelzina; tranilcipromina; indantadol (Chiesi Farmaceutici SpA.); moclobemida (Roche Holding AG); SL-25.1131 (Sanofi-Synthelabo); CX-1370 (Burrhoughs Wellcome Co.); CX-157 (Krenitsky Pharmaceuticals Inc.); desoxipeganina (HF Arzneimittelforschung GmbH & Co. KG); bifemelano (Mitsubishi-Tokyo Pharmaceuticals Inc.); RS-1636 (Sankyo Co. Ltd.); esuprona (BASF AG); rasagilina (Teva Pharmaceutical Industries Ltd.); ladostigil (Hebrew University of Jerusalem); safinamida (Pfizer), NW-1048 (Newron Pharmaceuticals SpA.), EVT-302 (Evotec).

[00262] Antagonistas de histamina H3 adequados para o propósito da presente invenção são, por exemplo, ABT-239, ABT-834 (Abbott Laboratories); 3874-H1 (Aventis Pharma); UCL-2173 (Berlin Free University), UCL-1470 (BioProjet, Societe Civile de Recherche); DWP-302 (Daewoong Pharmaceutical Co Ltd); GSK-189254A, GSK-207040A

(GlaxoSmithKline Inc.); cipralisant, GT-2203 (Gliatech Inc.); Ciproxifan (INSERM), 1S,2S-2-(2-Aminoetil)-1-(1H-imidazol-4-il)ciclopropano (Hokkaido University); JNJ-17216498, JNJ-5207852 (Johnson & Johnson); NNC-0038-0000-1049 (Novo Nordisk A/S); e Sch-79687 (Schering-Plough).

[00263] Inibidores de PEP e composições contendo tais inibidores são descritos, por exemplo, em JP 01042465, JP 03031298, JP 04208299, WO 00/71144, US 5.847.155; JP 09040693, JP 10077300, JP 05331072, JP 05015314, WO 95/15310, WO 93/00361, EP 0556482, JP 06234693, JP 01068396, EP 0709373, US 5.965.556, US 5.756.763, US 6.121.311, JP 63264454, JP 64000069, JP 63162672, EP 0268190, EP 0277588, EP 0275482, US 4.977.180, US 5.091.406, US 4.983.624, US 5.112.847, US 5.100.904, US 5.254.550, US 5.262.431, US 5.340.832, US 4.956.380, EP 0303434, JP 03056486, JP 01143897, JP 1226880, EP 0280956, US 4,857,537, EP 0461677, EP 0345428, JP 02275858, US 5.506.256, JP 06192298, EP 0618193, JP 03255080, EP 0468469, US 5.118.811, JP 05025125, WO 9313065, JP 05201970, WO 9412474, EP 0670309, EP 0451547, JP 06339390, US 5.073.549, US 4.999.349, EP 0268281, US 4.743.616, EP 0232849, EP 0224272, JP 62114978, JP 62114957, US 4.757.083, US 4.810.721, US 5.198.458, US 4.826.870, EP 0201742, EP 0201741, US 4.873.342, EP 0172458, JP 61037764, EP 0201743, US 4.772.587, EP 0372484, US 5.028.604, WO 91/18877, JP 04009367, JP 04235162, US 5.407.950, WO 95/01352, JP 01250370, JP 02207070, US 5.221.752, EP 0468339, JP 04211648, WO 99/46272, WO 2006/058720 e PCT/EP2006/061428.

[00264] Inibidores de prolil endopeptidase adequados para o propósito da presente invenção são, por exemplo, Fmoc-Ala-Pyrr-CN, Z-Phe-Pro-Benzotiazol (Probiobdrug), Z-321 (Zeria Pharmaceutical Co Ltd.); ONO-1603 (Ono Pharmaceutical Co Ltd); JTP-4819 (Japan To-

bacco Inc.) e S-17092 (Servier).

[00265] Outros compostos adequados que podem ser utilizados de acordo com a presente invenção em combinação com inibidores de QC são NPY, um mimético NPY ou um agonista ou antagonista de NPY ou um ligante dos receptores NPY.

[00266] Preferidos de acordo com a presente invenção são antagonistas de receptores NPY.

[00267] Ligantes ou antagonistas adequados dos receptores NPY são compostos derivados de 3a,4,5,9b-tetra-hidro-1h-benz[e]indol-2-il amina, conforme divulgado em WO 00/68197.

[00268] Antagonistas de receptores NPY que podem ser mencionados incluem aqueles descritos em pedidos de patentes europeias EP 0 614 911, EP 0 747 357, EP 0 747 356 e EP 0 747 378; pedidos de patentes internacionais WO 94/17035, WO 97/19911, WO 97/19913, WO 96/12489, WO 97/19914, WO 96/22305, WO 96/40660, WO 96/12490, WO 97/09308, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822, WO 97/20823, WO 97/19682, WO 97/25041, WO 97/34843, WO 97/46250, WO 98/03492, WO 98/03493, WO 98/03494 e WO 98/07420; WO 00/30674, Patentes Norte Americanas Nos. 5.552.411, 5.663.192 e 5.567.714; 6.114.336, Pedido de patente Japonesa JP 09157253; pedidos de patentes Internacionais WO 94/00486, WO 93/12139, WO 95/00161 e WO 99/15498; Patente Norte Americana No. 5.328.899; Pedido de patente Alemã DE 393 97 97; Pedidos de patentes Europeias EP 355 794 e EP 355 793; e Pedidos de patentes Japonesas JP 06116284 e JP 07267988. Antagonistas de NPY preferidos incluem aqueles compostos que são especificamente descritos nestes documentos de patente. Os compostos mais preferidos incluem antagonistas NPY de aminoácidos e não baseados em peptídeos. Antagonistas NPY não baseados em peptídeos que podem ser mencionados incluem os descritos em Pedidos de patentes Europeias EP 0 614 911, EP

O 747 357, EP 0 747 356 e EP 0 747 378; pedidos de patentes internacionais WO 94/17035, WO 97/19911, WO 97/19913, WO 96/12489, WO 97/19914, WO 96/22305, WO 96/40660, WO 96/12490, WO 97/09308, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822, WO 97/20823, WO 97/19682, WO 97/25041, WO 97/34843, WO 97/46250, WO 98/03492, WO 98/03493, WO 98/03494, WO 98/07420 e WO 99/15498 ; Patentes Norte Americanas Nos. 5.552.411, 5.663.192 e 5.567.714; e Pedido de patente japonesa JP 09157253. Os antagonistas NPY de aminoácido e não baseados em peptídeo preferidos incluem aqueles compostos que são especificamente descritos nesses documentos de patente.

[00269] Compostos particularmente preferidos incluem antagonistas NPY baseados em aminoácidos. Os compostos baseados em aminoácidos, que podem ser mencionados, incluem os descritos em pedidos de patentes internacionais WO 94/17035, WO 97/19911, WO 97/19913, WO 97/19914 ou, preferivelmente, WO 99/15498. Os Antagonistas NPY baseados em aminoácidos preferidos incluem aqueles que são especificamente descritos nesses documentos de patente, por exemplo, BIBP3226 e, especialmente, (R)-N2-(difenilacetil)-(R)-N-[1-(4-hidroxifenil)etil] arginina amida (Exemplo 4 do pedido de patente internacional WO 99/15498).

[00270] Agonistas do receptor M1 e composições contendo esses inibidores são descritos, por exemplo, em WO 2004/087158, WO91/10664.

[00271] Antagonistas de receptores M1 adequados para os fins da presente invenção são, por exemplo, CDD-0102 (Cognitive Pharmaceuticals); Cevimelina (Evoxac) (Snow Brand Milk Products Co. Ltd.); NGX-267 (TorreyPines Therapeutics); sabcomelina (GlaxoSmithKline); alvamelina (H Lundbeck A/S); LY-593093 (Eli Lilly & Co.); VRTX-3 (Vertex Pharmaceuticals Inc.); WAY-132983 (Wyeth), CI-101 7/ (PD-

151832) (Pfizer Inc.) e MCD-386 (Mitridion Inc.)

[00272] Inibidores de acetilcolinesterase e composições contendo tais inibidores são descritos, por exemplo, em WO 2006/071274, WO 2006/070394, WO 2006/040688, WO 2005/092009, WO 2005/079789, WO 2005/039580, WO 2005/027975, WO 2004/084884, WO 2004/037234, WO 2004/032929, WO 03/101458, WO 03/091220, WO 03/082820, WO 03/020289, WO 02/32412, WO 01/85145, WO 01/78728, WO 01/66096, WO 00/02549, WO 01/00215, WO 00/15205, WO 00/23057, WO 00/33840, WO 00/30446, WO 00/23057, WO 00/15205, WO 00/09483, WO 00/07600, WO 00/02549, WO 99/47131, WO 99/07359, WO 98/30243, WO 97/38993, WO 97/13754, WO94/29255, WO94/20476, WO94/19356, WO93/03034 e WO92/19238.

[00273] Inibidores de acetilcolinesterase adequados para os fins da presente invenção são, por exemplo, Donepezila (Eisai Co. Ltd.); rivastigmina (Novartis AG); (-)-fenserina (TorreyPines Therapeutics); lados-tigila (Universidade Hebraica de Jerusalém); huperzina A (Fundação Mayo); galantamina (Johnson & Johnson); Memoquina (Universidade de Bolonha); SP-004 (Samaritan Pharmaceuticals Inc.); BGC-20-1259 (Sankyo Co. Ltd.); fisostigmina (Forest Laboratories Inc.); NP-0361 (Neuropharma SA); ZT-1 (Debiopharm); tacrina (Warner-Lambert Co.); metrifonato (Bayer Corp.), INM-176 (WhanIn), huperzina A (Neuro-Hitech/Xel Pharmaceutical), mimopezila (Debiopharm) e Dimebon (Medivation/Pfizer).

[00274] Os antagonistas e composições de receptores NMDA que contêm tais inibidores são descritos, por exemplo, em WO 2006/094674, WO 2006/058236, WO 2006/058059, WO 2006/010965, WO 2005/000216, WO 2005/102390, WO 2005/079779, WO 2005/079756, WO 2005/072705, WO 2005/070429, WO 2005/055996, WO 2005/035522, WO 2005/009421, WO 2005/000216, WO

2004/092189, WO 2004/039371, WO 2004/028522, WO 2004/009062, WO 03/010159, WO 02/072542, WO 02/34718, WO 01/98262, WO 01/94321, WO 01/92204, WO 01/81295, WO 01/32640, WO 01/10833, WO 01/10831, WO 00/56711, WO 00/29023, WO 00/00197, WO 99/53922, WO 99/48891, WO 99/45963, WO 99/01416, WO 99/07413, WO 99/01416, WO 98/50075, WO 98/50044, WO 98/10757, WO 98/05337, WO 97/32873, WO 97/23216, WO 97/23215, WO 97/23214, WO 96/14318, WO 96/08485, WO 95/31986, WO 95/26352, WO 95/26350, WO 95/26349, WO 95/26342, WO 95/12594, WO 95/02602, WO 95/02601, WO 94/20109, WO 94/13641, WO 94/09016 e WO 93/25534.

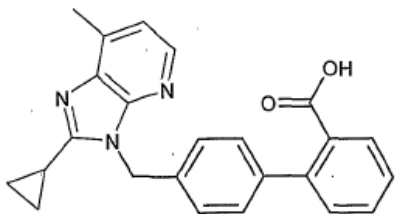
[00275] Antagonistas do receptor NMDA adequados para os fins da presente invenção são, por exemplo, Memantina (Merz & Co. GmbH); topiramato (Johnson & Johnson); AVP-923 (Neurodex) (Center for Neurologic Study); EN-3231 (Endo Pharmaceuticals Holdings Inc.); neramexano (MRZ-2/579) (Merz e Forest); CNS-5161 (CeNeS Pharmaceuticals Inc.); dexanabinol (HU-211; Sinnabidol; PA-50211) (Pharmos); EpiCept NP-1 (Dalhousie University); indantadol (V-3381; CNP-3381) (Vernalis); perzinfotel (EAA-090, WAY-126090, EAA-129) (Wyeth); RGH-896 (Gedeon Richter Ltd.); traxoprodila (CP-101606), besonprodila (PD-196860, CI-1041) (Pfizer Inc.); CGX-1007 (Cognetix Inc.); delucemina (NPS-1506) (NPS Pharmaceuticals Inc.); EVT-101 (Roche Holding AG); acamprosato (Synchronuron LLC.); CR-3991, CR-2249, CR-3394 (Rottapharm SpA.); AV-101 (4-Cl-cinurenina (4-Cl-KYN)), ácido 7-cloro-cinurênico (7-Cl-KYNA) (VistaGen); NPS-1407 (NPS Pharmaceuticals Inc.); YT-1006 (Yaupon Therapeutics Inc.); ED-1812 (Sosei R&D Ltd.); himantano (hidroclorato de N-2-(adamantli)-hexametilen-imina) (RAMS); Lancicemina (AR-R-15896) (AstraZeneca); EVT-102, Ro-25-6981 e Ro-63-1908 (Hoffmann-La Roche AG / Evotec), neramexano (Merz).

[00276] Além disso, a presente invenção se refere a terapias combinadas úteis para o tratamento de aterosclerose, restenose ou artrite, administrando um inibidor de QC em combinação com outro agente terapêutico selecionado do grupo que consiste em inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA); bloqueadores dos receptores da angiotensina II; diuréticos; bloqueadores dos canais de cálcio (CCB); bloqueadores beta; inibidores de agregação plaquetária; moduladores de absorção de colesterol; Inibidores de HMG-Co-A redutase; compostos que aumentam a lipoproteína de alta densidade (HDL); inibidores de renina; Inibidores de IL-6; corticosteroides anti-inflamatórios; agentes antiproliferativos; doadores de óxido nítrico; inibidores da síntese da matriz extracelular; fator de crescimento ou inibidores da transdução de sinal de citocina; Antagonistas da MCP-1 e inibidores da tirosina cinase, proporcionando efeitos terapêuticos benéficos ou sinérgicos sobre cada componente da monoterapia isoladamente.

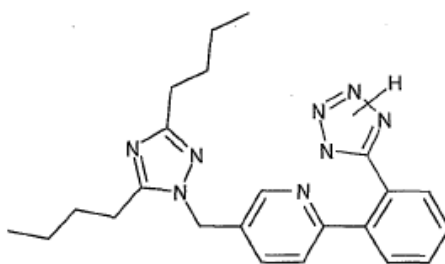
[00277] Entende-se por bloqueadores do receptor da angiotensina II aqueles agentes ativos que se ligam ao subtipo receptor AT1 do receptor de angiotensina II, mas não resultam na ativação do receptor. Como uma consequência do bloqueio do receptor AT1, estes antagonistas podem, por exemplo, ser usados como agentes anti-hipertensivos.

[00278] Os bloqueadores dos receptores de angiotensina II adequados que podem ser utilizados na combinação da presente invenção incluem antagonistas dos receptores AT1 com características estruturais diferentes, preferidos são aqueles com estruturas não peptídicas. Por exemplo, pode-se mencionar os compostos que são selecionados do grupo que consiste em valsartana (EP 443983), losartana (EP 253310), candesartana (EP 459136), eprosartana (EP 403159), irbesartana (EP 454511), olmesartana (EP 503785), tasesartana (EP

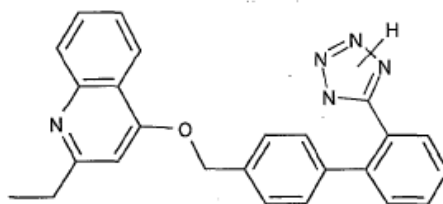
539086), telmisartana (EP 522314), o composto com a designação E-41 77 de Fórmula



o composto com a designação SC-52458 da seguinte Fórmula



e o composto com a designação do composto ZD-8731 da Fórmula



ou, em cada caso, um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

Antagonistas preferidos dos receptores AT1 são aqueles agentes que foram aprovados e alcançaram o mercado, o mais preferido é o valsartana, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[00279] A interrupção da degradação enzimática da angiotensina em angiotensina II com inibidores da ACE é uma variante bem-sucedida para a regulação da pressão arterial e, portanto, também disponibiliza um método terapêutico para o tratamento da hipertensão.

[00280] Um inibidor de ACE adequado a ser usado na combinação da presente invenção é, por exemplo, um composto selecionado do grupo que consiste em alacepril, benazepril, benazeprilat; captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltopril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, temoca-

pril e trandolapril ou, em cada caso, um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[00281] Inibidores da ACE preferidos são aqueles agentes que foram comercializados, os mais preferidos são o benazepril e o enalapril.

[00282] Um diurético é, por exemplo, um derivado de tiazida selecionado a partir do grupo que consiste em clorotiazida, hidroclorotiazida, metilclotiazida e clorotalidona. O diurético mais preferido é a hidroclorotiazida. Um diurético compreende ainda um diurético moderador de potássio, como amilorida ou triameterina, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[00283] A classe de CCBs compreende essencialmente dihidropiridinas (DHPs) e não-DHPs, como CCBs do tipo diltiazem e verapamil.

[00284] Um CCB útil na referida combinação é preferivelmente um representante DHP selecionado do grupo que consiste em anlodipina, felodipina, riosidina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, nivaldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina e nivaldipina, e é preferivelmente uma DHP representativa selecionada do grupo que consiste em flunarizina, prenilamina, diltiazem, fendilina, galopamil, mibefradil, anipamil, tiapamil e verapamil e, em cada caso, um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Todos estes CCBs são utilizados terapêuticamente, por exemplo, fármacos anti-hipertensivos, anti-angina do peito ou antiarrítmicos.

[00285] Os CCB preferidos compreendem anlodipina, diltiazem, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina e verapamil ou, por exemplo, dependente do CCB específico, um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Especialmente preferida como DHP é a anlodipina ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, especialmente o besilato. Um representante especialmente preferido de não DHPs é o verapamil ou um sal farmacologicamente

aceitável, especialmente o cloridrato, do mesmo.

[00286] Os betabloqueadores adequados para uso na presente invenção incluem agentes bloqueadores beta-adrenérgicos (betabloqueadores), que competem com a epinefrina pelos receptores beta-adrenérgicos e interferem com a ação de epinefrina. De preferência, os betabloqueadores são seletivos para o receptor beta-adrenérgico em comparação com os receptores alfa-adrenérgicos e, portanto, não têm um efeito significativo de bloqueio alfa. Os betabloqueadores adequados incluem compostos selecionados de acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, carvedilol, esmolol, labetalol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol e timolol. Quando o betabloqueador é um ácido ou base ou é capaz de formar sais ou profármacos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, essas formas são consideradas aqui abrangidas e entende-se que os compostos podem ser administrados na forma livre ou na forma de um sal farmacêuticamente aceitável ou um profármaco, como um éster fisiologicamente hidrolisável e aceitável. Por exemplo, o metoprolol é adequadamente administrado como seu sal de tartarato, o propranolol é adequadamente administrado como o cloridrato de sal, e assim por diante.

[00287] Os inibidores da agregação plaquetária incluem PLAVIX® (bissulfato de clopidogrel), PLETAL® (cilostazol) e aspirina.

[00288] Os moduladores de absorção de colesterol incluem ZETIA® (ezetimibe) e KT6-971 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Japan).

[00289] Inibidores da HMG-Co-A redutase (também chamados inibidores de beta-hidróxi-beta-metilglutaril-co-enzima-A redutase ou estatinas) são entendidos como os agentes ativos que podem ser usados para reduzir os níveis lipídicos, incluindo colesterol no sangue.

[00290] A classe de inibidores da HMG-Co-A redutase compreende compostos com características estruturais diferentes. Por exemplo,

pode-se mencionar os compostos que são selecionados do grupo que consiste em atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina e sinvastatina ou, em cada caso, um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[00291] Inibidores de HMG-Co-A redutase preferidos são aqueles agentes que foram comercializados, o mais preferido é atorvastatina, pitavastatina ou sinvastatina, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[00292] Os compostos que aumentam o HDL incluem, mas não estão limitados a, inibidores da proteína de transferência de éster de colesterol (CETP). Exemplos de inibidores de CETP incluem JTT705 descrito no Exemplo 26 da Patente Norte Americana No. 6.426.365, emitida em 30 de julho de 2002, e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

[00293] A inibição da inflamação mediada pela interleucina 6 pode ser alcançada indiretamente através da regulação da síntese endógena de colesterol e depleção de isoprenoides ou pela inibição direta da via de transdução de sinal utilizando inibidor/anticorpo de interleucina-6, inibidor/anticorpo de interleucina-6, inibidor/anticorpo de receptor de interleucina-6, oligonucleotídeo antissenso de interleucina-6 (ASON), anticorpo/inibidor de proteína gp130, anticorpos/inibidores de tirosina cinase, serina/anticorpos/inibidores de treonina cinase, anticorpos/inibidores de proteína ativada por mitogênio (MAP) cinase, anticorpos/inibidores de fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K), anticorpos/inibidores do fator nuclear kappaB (NF- κ B), inibidores/anticorpos I κ B cinase (IKK), inibidores/anticorpos ativadores da proteína 1 (AP-1), inibidores/anticorpos dos fatores de transcrição STAT, IL-6 alterada, peptídeos parciais de IL-6 ou receptor IL-6 ou proteína SOCS (supressores de sinalização de citocinas), PPAR gama e/ou ativadores/ligantes do PPAR beta/delta ou um fragmento funcional do mesmo

[00294] Um corticosteroide anti-inflamatório adequado é a dexametasona.

[00295] Agentes antiproliferativos adequados são cladribina, rapamicina, vincristina e taxol.

[00296] Um inibidor adequado da síntese da matriz extracelular é a halofuginona.

[00297] Um fator de crescimento adequado ou inibidor de transdução de sinal de citocina é, por exemplo, o inibidor de ras R115777.

[00298] Um inibidor de tirosina-cinase adequado é a tirfostina.

[00299] São descritos inibidores de renina adequados, por exemplo, no documento WO 2006/116435. Um inibidor de renina preferido é o aliscireno, preferivelmente na forma do seu sal hemifumarato.

[00300] Os antagonistas de MCP-1 podem, por exemplo, ser selecionados a partir de anticorpos anti-MCP-1, preferivelmente anticorpos monoclonais ou monoclonais humanizados, inibidores de expressão de MCP-1, antagonistas de CCR2, antagonistas de CCR2, inibidores de TNF-alfa, inibidores de expressão de genes VCAM-1 e anticorpos monoclonais anti-C5a.

[00301] Antagonistas de MCP-1 e composições contendo tais inibidores são descritos, por exemplo, em WO 02/070509, WO 02/081463, WO 02/060900, US2006/670364, US2006/677365, WO 2006/097624, US2006/316449, WO 2004/056727, WO 03/053368, WO 00/198289, WO 00/157226, WO 00/046195, WO 00/046196, WO 00/046199, WO 00/046198, WO 00/046197, WO 99/046991, WO 99/007351, WO 98/006703, WO 97/012615, WO 2005/105133, WO 03/037376, WO 2006/125202, WO 2006/085961, WO 2004/024921, WO 2006/074265.

[00302] Antagonistas adequados de MCP-1 são, por exemplo, C-243 (Telik Inc.); NOX-E36 (Noxxon Pharma AG); AP-761 (Actimis Pharmaceuticals Inc.); ABN-912, NIBR-177 (Novartis AG); CC-11006 (Celgene Corp.); SSR-150106 (Sanofi-Aventis); MLN-1202 (Millenium

Pharmaceuticals Inc.); AGI-1067, AGIX-4207, AGI-1096 (AtherioGenics Inc.); PRS-211095, PRS-211092 (Pharmos Corp.); anticorpos monoclonais anti-C5a, por exemplo, neutrazumabe (G2 Therapies Ltd.); AZD-6942 (AstraZeneca plc.); 2-mercaptoimidazóis (Johnson & Johnson); TEI-E00526, TEI-6122 (Deltagen); RS-504393 (Roche Holding AG); SB-282241, SB-380732, ADR-7 (GlaxoSmithKline); anticorpos monoclonais anti-MCP-1 (Johnson & Johnson).

[00303] Combinações de inibidores de QC com antagonistas de MCP-1 podem ser úteis para o tratamento de doenças inflamatórias em geral, incluindo doenças neurodegenerativas.

[00304] As combinações de inibidores de QC com antagonistas de MCP-1 são preferidas para o tratamento da doença de Alzheimer.

[00305] Mais preferivelmente, o inibidor de QC é combinado com um ou mais compostos selecionados do grupo a seguir:

PF-4360365, m266, bapineuzumabe, R-1450, Posiphen, (+)-fenserina, MK-0752, LY-450139, E-2012, (R)-flurbiprofeno, AZD-103, AAB-001 (Bapineuzumabe), Tramiprosato, EGb-761, TAK-070, Doxofillina, teofilina, cilomilast, tofimilast, roflumilast, tetomilast, tipelukast, ibudilast, HT-0712, MEM-1414, oglemilast, Linezolida, budipina, isocarboxazida, fenelzina, tranilcipromina, indantadol, moclobemida, rasagilina, ladostigila, safinamida, ABT-239, ABT-834, GSK-189254A, Ciproxifano, JNJ-17216498, Fmoc-Ala-Pyrr-CN, Z-Phe-Pro-Benzotiazol, Z-321, ONO-1603, JTP-4819, S-17092, BIBP3226; amida de (R)-N2-(difenilacetil)-(R)-N-[1-(4-hidroxifenil)etil] arginina, Cevimelina, sabcomelina, (PD-151832), Donepezila, rivastigmina, (-) - fenerina, partetigil galantamina, tacrina, metrifonato, Memantina, topiramato, AVP-923, EN-3231, neramexano, valsartana, benazeprila, enalapril, hidroclorotiazida, amlodipina, diltiazem, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, verapamila, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, carvedilol, esmolol, labetalol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, pembro-

lol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol, PLAVIX® (bissulfato de clopidogrel), PLETAL® (cilostazol), aspirina, ZETIA® (ezetimibe) e KT6-971, estatinas, atorvastatina, pitavastatina ou sinvastatina; dexametasona, cladribina, rapamicina, vincristina, taxol, aliscireno, C-243, ABN-912, SSR-150106, MLN-1202 e betaferona.

[00306] Em particular, as seguintes combinações são consideradas:

[00307] um inibidor de QC, preferivelmente um inibidor de QC de Fórmula (I), mais preferivelmente um inibidor de QC selecionado dentre qualquer um dos exemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 e 17-29, em combinação com Atorvastatina para o tratamento e/ou prevenção da aterosclerose,

[00308] um inibidor de QC, preferivelmente um inibidor de QC de Fórmula (I), mais preferivelmente um inibidor de QC selecionado dentre qualquer um dos exemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 e 17-29, em combinação com agentes imunossupressores, preferivelmente rapamicina para prevenção e/ou tratamento de restenose,

[00309] um inibidor de QC, preferivelmente um inibidor de QC de Fórmula (I), mais preferivelmente um inibidor de QC selecionado dentre qualquer um dos exemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 e 17-29, em combinação com agentes imunossupressores, de preferência paclitaxel para prevenção e/ou tratamento de restenose,

[00310] um inibidor de QC, preferivelmente um inibidor de QC de Fórmula (I), mais preferivelmente um inibidor de QC selecionado dentre qualquer um dos exemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 e 17-29, em combinação com inibidores de AChE, preferivelmente Donepezil, para prevenção e/ou tratamento da doença de Alzheimer,

[00311] um inibidor de QC, preferivelmente um inibidor de QC de Fórmula (I), mais preferivelmente um inibidor de QC selecionado dentre qualquer um dos exemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 e 17-29, em combinação com interferonas, preferivelmente Aronex, para prevenção

e/ou tratamento de esclerose múltipla,

[00312] um inibidor de QC, preferivelmente um inibidor de QC de Fórmula (I), mais preferivelmente um inibidor de QC selecionado dentre qualquer um dos exemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 e 17-29, em combinação com interferonas, preferivelmente betaferona, para prevenção e/ou tratamento de esclerose múltipla,

[00313] um inibidor de QC, preferivelmente um inibidor de QC de Fórmula (I), mais preferivelmente um inibidor de QC selecionado dentre qualquer um dos exemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 e 17-29, em combinação com interferonas, preferivelmente Rebif, para prevenção e/ou tratamento de esclerose múltipla

[00314] um inibidor de QC, preferivelmente um inibidor de QC de Fórmula (I), mais preferivelmente um inibidor de QC selecionado dentre qualquer um dos exemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 e 17-29, em combinação com Copaxona, para prevenção e/ou tratamento de esclerose múltipla,

[00315] um inibidor de QC, preferivelmente um inibidor de QC de Fórmula (I), mais preferivelmente um inibidor de QC selecionado dentre qualquer um dos exemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 e 17-29, em combinação com dexametasona, para prevenção e/ou tratamento de restenose,

[00316] um inibidor de QC, preferivelmente um inibidor de QC de Fórmula (I), mais preferivelmente um inibidor de QC selecionado dentre qualquer um dos exemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 e 17-29, em combinação com dexametasona, para prevenção e/ou tratamento de aterosclerose,

[00317] um inibidor de QC, preferivelmente um inibidor de QC de Fórmula (I), mais preferivelmente um inibidor de QC selecionado dentre qualquer um dos exemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 e 17-29, em combinação com dexametasona, para prevenção e/ou tratamento de

artrite reumática,

[00318] um inibidor de QC, preferivelmente um inibidor de QC de Fórmula (I), mais preferivelmente um inibidor de QC selecionado dentre qualquer um dos exemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 e 17-29, em combinação com inibidores de HMG-Co-A-redutase, para prevenção e/ou tratamento de restenose, em que o inibidor de HMG-Co-A-redutase é selecionado entre atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina e sinvastatina,

[00319] um inibidor de QC, preferivelmente um inibidor de QC de Fórmula (I), mais preferivelmente um inibidor de QC selecionado dentre qualquer um dos exemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 e 17-29, em combinação com inibidores de HMG-Co-A redutase, para prevenção e/ou tratamento de aterosclerose em que o inibidor de HMG-Co-A-redutase é selecionado entre atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina e sinvastatina,

[00320] um inibidor de QC, preferivelmente um inibidor de QC de Fórmula (I), mais preferivelmente um inibidor de QC selecionado dentre qualquer um dos exemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 e 17-29, em combinação com inibidores de HMG-Co-A redutase, para prevenção e/ou tratamento de artrite reumatoide em que o inibidor de HMG-Co-A-redutase é selecionado entre atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina e sinvastatina,

[00321] um inibidor de QC, preferivelmente um inibidor de QC de Fórmula (I), mais preferivelmente um inibidor de QC selecionado dentre qualquer um dos exemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 e 17-29, em combinação com anticorpos beta-amiloides para prevenção e/ou tratamento de comprometimento cognitivo leve, em que o anticorpo beta amiloide é Acl-24,

[00322] um inibidor de QC, preferivelmente um inibidor de QC de Fórmula (I), mais preferivelmente um inibidor de QC selecionado den-

tre qualquer um dos exemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 e 17-29, em combinação com anticorpos beta-amiloides para prevenção e/ou tratamento da doença de Alzheimer, em que o anticorpo beta amiloide é Acl-24,

[00323] um inibidor de QC, preferivelmente um inibidor de QC de Fórmula (I), mais preferivelmente um inibidor de QC selecionado dentre qualquer um dos exemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 e 17-29, em combinação com anticorpos beta-amiloides para prevenção e/ou tratamento de neurodegeneração na Síndrome de Down, em que o anticorpo beta amiloide é Acl-24,

[00324] um inibidor de QC, preferivelmente um inibidor de QC de Fórmula (I), mais preferivelmente um inibidor de QC selecionado dentre qualquer um dos exemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 e 17-29, em combinação com inibidores de beta-secretase para prevenção e/ou tratamento de comprometimento cognitivo leve, em que o inibidor de beta-secretase é selecionado dentre WY-25105, GW-840736X e CTS-21166,

[00325] um inibidor de QC, preferivelmente um inibidor de QC de Fórmula (I), mais preferivelmente um inibidor de QC selecionado dentre qualquer um dos exemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 e 17-29, em combinação com inibidores de beta-secretase para prevenção e/ou tratamento da doença de Alzheimer, em que o inibidor de beta-secretase é selecionado dentre WY-25105, GW-840736X e CTS-21166,

[00326] um inibidor de QC, preferivelmente um inibidor de QC de Fórmula (I), mais preferivelmente um inibidor de QC selecionado dentre qualquer um dos exemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 e 17-29, em combinação com inibidores de beta-secretase para prevenção e/ou tratamento de neurodegeneração na Síndrome de Down, em que o inibidor de beta-secretase é selecionado dentre WY-25105, GW-

840736X e CTS-21166,

[00327] um inibidor de QC, preferivelmente um inibidor de QC de Fórmula (I), mais preferivelmente um inibidor de QC selecionado dentre qualquer um dos exemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 e 17-29, em combinação com inibidores da gama-secretase para prevenção e/ou tratamento de comprometimento cognitivo leve, em que o inibidor de gama-secretase é selecionado dentre LY-450139, LY-411575 e AN-37124,

[00328] um inibidor de QC, preferivelmente um inibidor de QC de Fórmula (I), mais preferivelmente um inibidor de QC selecionado dentre qualquer um dos exemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 e 17-29, em combinação com inibidores de gama-secretase para prevenção e/ou tratamento da doença de Alzheimer, em que o inibidor de gama-secretase é selecionado dentre LY-450139, LY-411575 e AN-37124,

[00329] um inibidor de QC, preferivelmente um inibidor de QC de Fórmula (I), mais preferivelmente um inibidor de QC selecionado dentre qualquer um dos exemplos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 e 17-29, em combinação com inibidores de gama-secretase para prevenção e/ou tratamento de neurodegeneração na Síndrome de Down, em que o inibidor de gama-secretase é selecionado dentre LY-450139, LY-411575 e AN-37124.

[00330] Essa terapia combinada é particularmente útil para DA, DCP, FDD e neurodegeneração na Síndrome de Down, bem como aterosclerose, artrite reumatoide, restenose e pancreatite.

[00331] Tais terapias combinadas podem resultar em um melhor efeito terapêutico (menos proliferação, bem como menos inflamação, um estímulo à proliferação) do que ocorreria com qualquer um dos agentes sozinho.

[00332] No que diz respeito à combinação específica de inibidores de QC e outros compostos, se refere em particular ao documento WO

2004/098625 a este respeito, o qual é aqui incorporado por referência.

Composições Farmacêuticas

[00333] Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, pelo menos um composto de Fórmula (I) opcionalmente em combinação com pelo menos um dos outros agentes mencionados acima pode ser usado como ingrediente(s) ativo(s). Os ingredientes ativos são intimamente misturados com um veículo farmacêutico de acordo com técnicas convencionais de composição farmacêutica, veículo esse que pode assumir uma ampla variedade de formas, dependendo da forma de preparação desejada para administração, por exemplo, oral ou parenteral, como intramuscular. Na preparação das composições na forma de dosagem oral, pode ser utilizado qualquer meio farmacêutico usual. Assim, para preparações orais líquidas, tais como, por exemplo, suspensões, elixires e soluções, veículos e aditivos adequados incluem água, glicóis, óleos, álcoois, agentes aromatizantes, conservantes, corantes e similares; para preparações orais sólidas, como, por exemplo, pós, cápsulas, cápsulas de gel e comprimidos, veículos e aditivos adequados incluem amidos, açúcares, diluentes, agentes de granulação, lubrificantes, ligantes, agentes de desintegração e similares. Devido à sua facilidade de administração, comprimidos e cápsulas representam a forma unitária de dosagem oral mais vantajosa, caso em que obviamente são utilizados veículos farmacêuticos sólidos. Se desejado, os comprimidos podem ser revestidos com açúcar ou com revestimento entérico por técnicas padrões. Para parenterais, o veículo geralmente compreende água estéril, embora outros ingredientes, por exemplo, para fins como auxiliar a solubilidade ou a preservação, possam estar incluídos.

[00334] Suspensões injetáveis também podem ser preparadas, caso em que veículos líquidos apropriados, agentes de suspensão e similares podem ser empregados. As composições farmacêuticas aqui

contidas conterão, por unidade de dosagem, por exemplo, comprimido, cápsula, pó, injeção, colher de chá e similares, uma quantidade dos ingredientes ativos necessários para fornecer uma dose eficaz como descrito acima. As composições farmacêuticas aqui contidas conterão, por unidade de dosagem, por exemplo, comprimido, cápsula, pó, injeção, supositório, colher de chá e similares, de cerca de 0,03 mg a 100 mg/kg (preferido 0,1 a 30 mg/kg) e podem ser administradas em uma dosagem de cerca de 0,1 a 300 mg/kg por dia (preferido 1 a 50 mg/kg por dia) de cada ingrediente ativo ou combinação dos mesmos. As dosagens, no entanto, podem variar dependendo da necessidade dos pacientes, da gravidade da condição a ser tratada e do composto utilizado. O uso da administração diária ou dosagem pós-periódica pode ser usado.

[00335] Preferivelmente, estas composições estão em formas de dosagem unitárias, tais como comprimidos, pílulas, cápsulas, pós, grânulos, soluções ou suspensões parenterais estéreis, aerossóis medidos ou *sprays* líquidos, gotas, ampolas, dispositivos autoinjetores ou supositórios; para administração parenteral oral, intranasal, sublingual ou retal ou para administração por inalação ou insuflação. Alternativamente, a composição pode ser apresentada em uma forma adequada para administração uma vez por semana ou uma vez por mês; por exemplo, um sal insolúvel do composto ativo, como o sal decanoato, pode ser adaptado para fornecer uma preparação de depósito para injeção intramuscular. Para preparar composições sólidas, tais como comprimidos, o principal ingrediente ativo é misturado com um veículo farmacêutico, por exemplo, ingredientes convencionais para comprimidos, tais como amido de milho, lactose, sacarose, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, fosfato dicálcico ou gomas e outros diluentes farmacêuticos, por exemplo, água, para formar uma composição sólida de pré-formulação contendo uma mistura homogênea de

um composto da presente invenção, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. Quando se refere a essas composições de pré-formulação como homogêneas, entende-se que o ingrediente ativo é disperso uniformemente por toda a composição, de modo que a composição possa ser facilmente subdividida em formas de dosagem igualmente eficazes, como comprimidos, pílulas e cápsulas. Esta composição de pré-formulação sólida é então subdividida em formas de dosagem unitárias do tipo descrito acima, contendo 0,1 a cerca de 500 mg de cada ingrediente ativo ou combinações dos mesmos da presente invenção.

[00336] Os comprimidos ou pílulas das composições da presente invenção podem ser revestidos ou de outro modo compostos para proporcionar uma forma de dosagem que ofereça a vantagem de ação prolongada. Por exemplo, o comprimido ou pílula pode compreender uma dosagem interna e um componente de dosagem externa, estando o último na forma de um envelope sobre o anterior. Os dois componentes podem ser separados por uma camada entérica que serve para resistir à desintegração no estômago e permite que o componente interno passe intacto para o duodeno, ou seja, retardado na liberação. Uma variedade de material pode ser usada para essas camadas ou revestimentos entéricos, tais materiais incluindo vários ácidos poliméricos com materiais como goma-laca, álcool cetílico e acetato de celulose.

[00337] Estas formas líquidas nas quais as composições da presente invenção podem ser incorporadas para administração oral ou por injeção incluem soluções aquosas, xaropes com sabor adequado, suspensões aquosas ou oleosas e emulsões aromatizadas com óleos comestíveis, como óleo de semente de algodão, óleo de gergelim, óleo de coco ou óleo de amendoim, bem como elixires e veículos farmacêuticos similares. Os agentes de dispersão ou suspensão adequados pa-

ra suspensões aquosas incluem gomas sintéticas e naturais, como tragacanto, acácia, alginato, dextrano, carboximetilcelulose sódica, metilcelulose, polivinilpirrolidona ou gelatina.

[00338] A composição farmacêutica pode conter entre cerca de 0,01 mg e 100 mg, preferivelmente cerca de 5 a 50 mg, de cada composto, e pode ser constituída em qualquer forma adequada para o modo de administração selecionado. Os veículos incluem excipientes farmacêuticos necessários e inertes, incluindo, entre outros, aglutinantes, agentes de suspensão, lubrificantes, aromatizantes, adoçantes, conservantes, corantes e revestimentos. As composições adequadas para administração oral incluem formas sólidas, tais como pílulas, comprimidos, capselas, cápsulas (cada uma incluindo formulações de liberação imediata, liberação programada e liberação prolongada), grânulos e pós e formas líquidas, como soluções, xaropes, elixires, emulsões e suspensões. Formas úteis para administração parenteral incluem soluções, emulsões e suspensões estéreis.

[00339] Vantajosamente, os compostos da presente invenção podem ser administrados em uma dose diária única ou a dose diária total pode ser administrada em doses divididas de duas, três ou quatro vezes ao dia. Além disso, os compostos para a presente invenção podem ser administrados na forma intranasal através da utilização tópica de veículos intranasais adequados, ou através de adesivos transdérmicos da pele bem conhecidos dos especialistas na matéria. Para ser administrada na forma de sistema de entrega transdérmica, a administração da dosagem será, é claro, contínua ao invés de intermitente durante todo o regime de dosagem.

[00340] Por exemplo, para administração oral na forma de um comprimido ou cápsula, o componente ativo do fármaco pode ser combinado com um veículo oral inerte, não tóxico, farmacologicamente aceitável, tal como etanol, glicerol, água e similares. Além disso, quando

desejado ou necessário, aglutinantes adequados; lubrificantes, agentes desintegrantes e corantes também podem ser incorporados na mistura. Aglutinantes adequados incluem, sem limitação, amido, gelatina, açúcares naturais, como glicose ou beta-lactose, adoçantes de milho, gomas naturais e sintéticas, como acácia, tragacanto ou oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio e similares. Desintegrantes incluem, sem limitação, amido, metilcelulose, ágar, bentonita, goma xantana e similares.

[00341] O líquido se forma em agentes de suspensão ou dispersão aromatizados adequados, como gomas sintéticas e naturais, por exemplo, tragacanto, acácia, metilcelulose e similares. Para administração parentérica, são desejadas suspensões e soluções estéreis. Preparações isotônicas que geralmente contêm conservantes adequados são empregadas quando se deseja administração intravenosa.

[00342] Os compostos ou combinações da presente invenção também podem ser administrados na forma de sistemas de entrega de lipossomas, como pequenas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares e vesículas multilamelares. Os lipossomas podem ser formados a partir de uma variedade de fosfolípidios, como colesterol, estearilamina ou fosfatidilcolinas.

[00343] Os compostos ou combinações da presente invenção também podem ser entregues pelo uso de anticorpos monoclonais como veículos individuais aos quais as moléculas do composto estão acopladas. Os compostos da presente invenção também podem ser acoplados com polímeros solúveis como veículos de fármacos direcionáveis. Tais polímeros podem incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, poli-hidroxi-propilmetacrilamidafenol, poli-hidroxietilaspártamidafenol ou polietilenoóxido-polilisina substituída com resíduo palmitoíla. Além disso, os compostos da presente invenção podem ser acoplados

a uma classe de polímeros biodegradáveis úteis na obtenção de liberação controlada de um fármaco, por exemplo, ácido polático, caprolactona de poliepsilon, ácido poli-hidroxi-butírico, poliortoésteres, poliacetais, polidi-hidropiranos, policianoacrilatos e copolímero de bloco reticulado ou anfipático de hidrogéis.

[00344] Os compostos ou combinações desta invenção podem ser administrados em qualquer uma das composições anteriores e de acordo com regimes de dosagem estabelecidos na técnica sempre que o tratamento dos distúrbios em questão for necessário.

[00345] A dosagem diária dos produtos pode variar em uma ampla faixa de 0,01 a 1.000 mg por mamífero por dia. Para administração oral, as composições são preferivelmente fornecidas na forma de comprimidos contendo 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 e 500 miligramas de cada ingrediente ativo ou combinações dos mesmos para o ajuste sintomático da dose para o paciente a ser tratado. Uma quantidade eficaz do fármaco é normalmente fornecida a um nível de dosagem de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 300 mg/kg de peso corporal por dia. De preferência, o intervalo é de cerca de 1 a cerca de 50 mg/kg de peso corporal por dia. Os compostos ou combinações podem ser administrados em regime de 1 a 4 vezes por dia.

[00346] Dosagens ideais a serem administradas podem ser prontamente determinadas pelos especialistas na técnica e variarão com o composto específico usado, o modo de administração, a força da preparação, o modo de administração e o avanço da condição da doença. Além disso, os fatores associados ao paciente em particular, incluindo idade, peso, dieta e tempo de administração, resultarão na necessidade de ajustar as dosagens.

[00347] Em um aspecto adicional, a invenção também fornece um processo para a preparação de uma composição farmacêutica com-

preendendo pelo menos um composto de Fórmula (I), opcionalmente em combinação com pelo menos um dos outros agentes acima mencionados, e um veículo farmacologicamente aceitável.

[00348] As composições são preferivelmente uma forma de dosagem unitária em uma quantidade apropriada para a dosagem diária relevante.

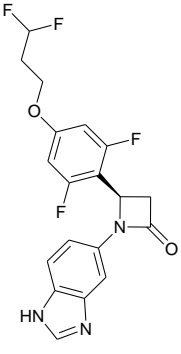
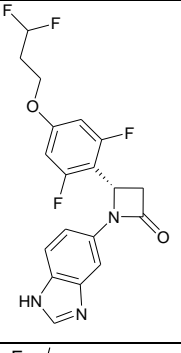
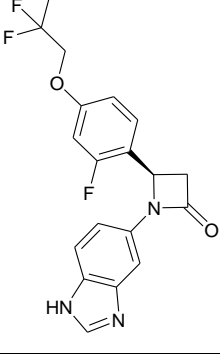
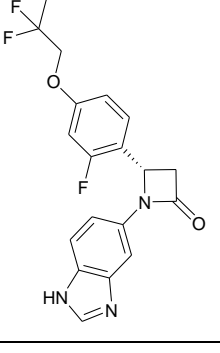
[00349] Dosagens adequadas, incluindo especialmente dosagens unitárias, dos compostos da presente invenção incluem as dosagens conhecidas, incluindo doses unitárias para esses compostos, conforme descrito ou referido no texto de referência, como as Farmacopéias Britânicas e Americanas, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (Londres, The Pharmaceutical Press) (por exemplo, consulte a 31ª edição, página 341 e páginas nela citadas) ou as publicações mencionadas acima.

EXEMPLOS DA INVENÇÃO

Exemplos de compostos de Fórmula (I)

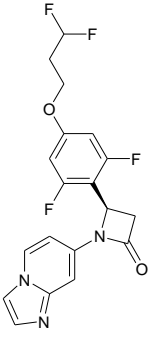
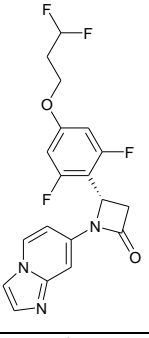
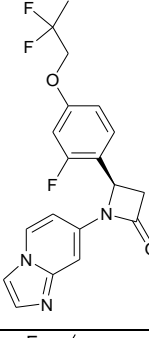
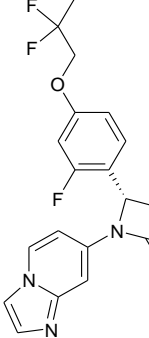
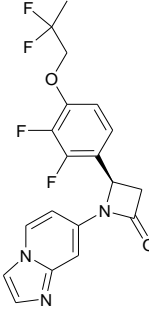
Exemplo	Nome	Estrutura	Fórmula	Peso molecular
1	1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-fenilazetidina-2-ona		C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O	263,294
2	(R)-1-(1H-benzimidazol-6-il)-4-fenilazetidina-2-ona		C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O	263,294
3	(S)-1-(1H-benzimidazol-6-il)-4-fenilazetidina-2-ona		C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O	263,294

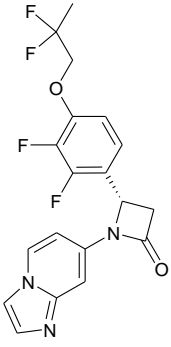
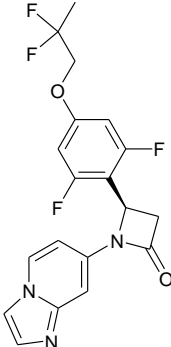
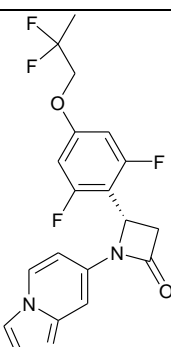
Exemplo	Nome	Estrutura	Fórmula	Peso molecular
4	1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)azetidina-2-ona		$C_{17}H_{13}F_2N_3O_2$	329,301
5	(R)-4-(4-(3,3-difluoropropóxi)-2-fluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidina-2-ona		$C_{19}H_{16}F_3N_3O_2$	375,344
6	(S)-4-(4-(3,3-difluoropropóxi)-2-fluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidina-2-ona		$C_{19}H_{16}F_3N_3O_2$	375,344
7	(R)-4-(4-(3,3-difluoropropóxi)-2,3-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidina-2-ona		$C_{19}H_{15}F_4N_3O_2$	393,335
8	(S)-4-(4-(3,3-difluoropropóxi)-2,3-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidina-2-ona		$C_{19}H_{15}F_4N_3O_2$	393,335

Exemplo	Nome	Estrutura	Fórmula	Peso molecular
9	(R)-4-(4-(3,3-difluoropropóxi)-2,6-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidina-2-ona		$C_{19}H_{15}F_4N_3O_2$	393,335
10	(S)-4-(4-(3,3-difluoropropóxi)-2,6-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidina-2-ona		$C_{19}H_{15}F_4N_3O_2$	393,335
11	(R)-4-(4-(2,2-difluoropropóxi)-2-fluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidina-2-ona		$C_{19}H_{16}F_3N_3O_2$	375,344
12	(S)-4-(4-(2,2-difluoropropóxi)-2-fluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidina-2-ona		$C_{19}H_{16}F_3N_3O_2$	375,344

Exemplo	Nome	Estrutura	Fórmula	Peso molecular
13	(R)-4-(4-(2,2-difluoropropóxi)-2,3-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidina-2-ona		$C_{19}H_{15}F_4N_3O_2$	393,335
14	(S)-4-(4-(2,2-difluoropropóxi)-2,3-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidina-2-ona		$C_{19}H_{15}F_4N_3O_2$	393,335
15	(R)-4-(4-(2,2-difluoropropóxi)-2,6-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidina-2-ona		$C_{19}H_{15}F_4N_3O_2$	393,335
16	(S)-4-(4-(2,2-difluoropropóxi)-2,6-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidina-2-ona		$C_{19}H_{15}F_4N_3O_2$	393,335
17	(R)-1-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-4-fenilazetidina-2-ona		$C_{16}H_{13}N_3O$	263,29

Exemplo	Nome	Estrutura	Fórmula	Peso molecular
18	(S)-1-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-4-fenilazetidin-2-ona		$C_{16}H_{13}N_3O$	263,29
19	4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)azetidin-2-ona		$C_{17}H_{13}F_2N_3O_2$	329,3
20	(R)-4-(4-(3,3-difluoropropóxi)-2-fluorofenil)-1-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)azetidin-2-ona		$C_{19}H_{16}F_3N_3O_2$	375,34
21	(S)-4-(4-(3,3-difluoropropóxi)-2-fluorofenil)-1-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)azetidin-2-ona		$C_{19}H_{16}F_3N_3O_2$	375,34
22	(R)-4-(4-(3,3-difluoropropóxi)-2,3-difluorofenil)-1-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)azetidin-2-ona		$C_{19}H_{15}F_4N_3O_2$	393,33
23	(S)-4-(4-(3,3-difluoropropóxi)-2,3-difluorofenil)-1-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)azetidin-2-ona		$C_{19}H_{15}F_4N_3O_2$	393,33

Exemplo	Nome	Estrutura	Fórmula	Peso molecular
24	(R)-4-(4-(3,3-difluoropropóxi)-2,6-difluorofenil)-1-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)azetidina-2-ona		$C_{19}H_{15}F_4N_3O_2$	393,33
25	(S)-4-(4-(3,3-difluoropropóxi)-2,6-difluorofenil)-1-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)azetidina-2-ona		$C_{19}H_{15}F_4N_3O_2$	393,33
26	(R)-4-(4-(2,2-difluoropropóxi)-2-fluorofenil)-1-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)azetidina-2-ona		$C_{19}H_{16}F_3N_3O_2$	375,34
27	(S)-4-(4-(2,2-difluoropropóxi)-2-fluorofenil)-1-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)azetidina-2-ona		$C_{19}H_{16}F_3N_3O_2$	375,34
28	(R)-4-(4-(2,2-difluoropropóxi)-2,3-difluorofenil)-1-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)azetidina-2-ona		$C_{19}H_{15}F_4N_3O_2$	393,33

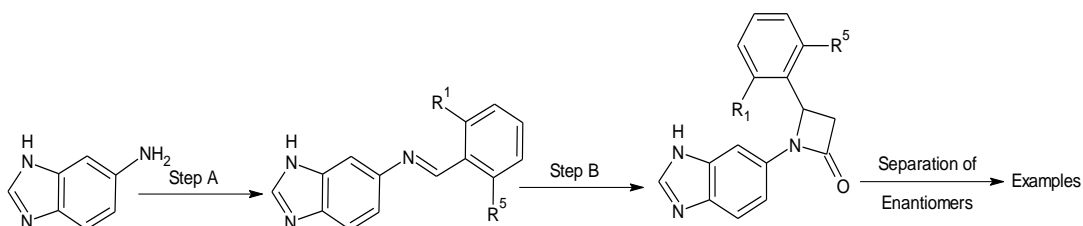
Exemplo	Nome	Estrutura	Fórmula	Peso molecular
29	(S)-4-(4-(2,2-difluoropropóxi)-2,3-difluorofenil)-1-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)azetidina-2-ona		$C_{19}H_{15}F_4N_3O_2$	393,33
30	(R)-4-(4-(2,2-difluoropropóxi)-2,6-difluorofenil)-1-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)azetidina-2-ona		$C_{19}H_{15}F_4N_3O_2$	393,33
31	(S)-4-(4-(2,2-difluoropropóxi)-2,6-difluorofenil)-1-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)azetidina-2-ona		$C_{19}H_{15}F_4N_3O_2$	393,33

[00350] A invenção também se refere aos racematos, S-estereoisômeros e R-estereoisômeros dos compostos da presente invenção como mostrado na tabela acima.

Síntese dos compostos da invenção

Descrição de síntese geral:

Método 1



Legendas da figura acima: separação de enantiômeros; exemplos; etapa.

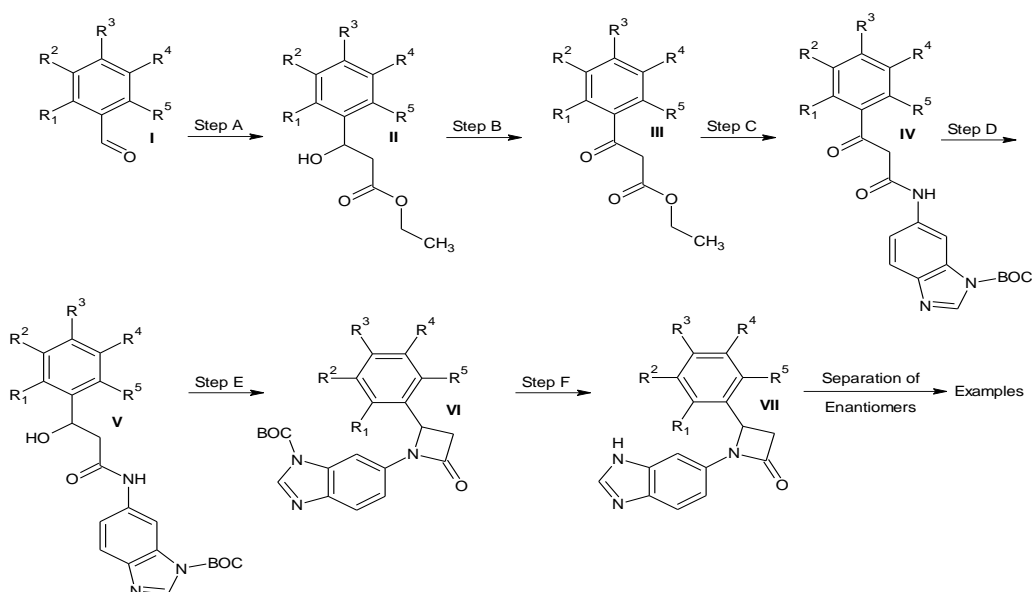
Etapa A:

[00351] 1,2 equivalentes de 5-amino-benzimidazol e 1,0 equivalente do respectivo aldeído foram dissolvidos em toluol e aquecidos sob refluxo durante a noite. Após conclusão da reação, o solvente foi removido e o óleo restante foi usado para outras etapas sem outra purificação

Etapa B:

[00352] 2,0 equivalentes de pó de zinco foram suspensos em benzol. 0,7 equivalente de TMS-Cl foi adicionado sob uma atmosfera de argônio. A mistura foi em seguida agitada sob refluxo durante 15 min. Após resfriar para a temperatura ambiente, 1 equivalente da base Schiff e 1,7 equivalentes de etil éster de ácido bromoacético foram adicionados. A mistura foi mantida sob refluxo durante a noite. Mais tarde, o solvente foi removido e os restantes foram apreendidos em pouco cloreto de metileno, colocados sobre sílica gel e submetidos à cromatografia de coluna, aplicando um gradiente de CH₂Cl₂/MeOH.

Método 2



Legendas da figura acima: separação de enantiômeros; exemplos; etapa.

Etapa A:

[00353] Cloro trimetilsilano (0,5 eq) foi adicionado a uma suspensão de pó de zinco (1,5 eq) em benzeno seco (50mL) e refluxado durante 10 minutos. A massa de reação foi resfriada para 0 °C, etil bromo acetato (1,5 eq) e uma solução de I (1 eq) em benzeno seco foram adicionados sucessivamente e refluxados durante 2 horas. A massa de reação foi interrompida bruscamente com solução de cloreto de amônio saturada e extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi lavada sucessivamente com água, salmoura, secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada em vácuo para fornecer o produto bruto. Purificação por cromatografia de coluna sobre sílica gel (60-120 malhas) usando 20 a 25% de acetato de etila em éter de PET como eluente forneceu II.

Etapa B

[00354] Dicromato de piridínio (4 eq), peneiras moleculares foram adicionados a uma solução de II (1eq) em diclorometano (400 mL) a 0 °C e agitados durante 4 horas em temperatura ambiente. A massa de reação foi filtrada sobre celita e lavada com diclorometano. O filtrado combinado e lavagens foram concentrados em vácuo para fornecer o produto bruto. Purificação por cromatografia de coluna sobre sílica gel (60 a 120 malhas) usando 15% de acetato de etila em éter de PET como eluente forneceu III.

Etapa C

[00355] Uma solução de terc-butil 5-amino-1H-benzimidazol-1-carboxilato (0,9 eq) em xileno foi adicionada a uma solução de III (1 eq) e piridina em xileno e apreendida em um frasco de base redonda equipado com um condensador de destilação a 140 °C. A massa de reação foi também aquecida para 160 °C e xileno foi coletado. O solvente foi evaporado em vácuo para fornecer o produto bruto. Purificação por cromatografia de coluna sobre sílica gel (60 a 120 malhas)

usando 5% de metanol em DCM como eluente forneceu IV.

Etapa D

[00356] Boro-hidreto de sódio (2 eq) foi adicionado em um lote a uma solução de IV (1eq) em mistura de tetra-hidrofurano e metanol a 0 °C e agitado durante 15 minutos. A massa de reação foi interrompida bruscamente em solução de cloreto de amônio saturada e extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi lavada sucessivamente com água, salmoura, secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada em vácuo, triturada com éter de petróleo e secada sob pressão reduzida para fornecer V.

Etapa E

[00357] Dietilazodicarboxilato (1,5 eq) foi adicionado a uma solução agitada de V (1eq) e trifenilfosfina (1,5 eq) em tetra-hidrofurano seco a 0 °C e agitado em temperatura ambiente durante 30 minutos. A massa de reação foi interrompida bruscamente com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi lavada com água, salmoura, secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada em vácuo em bruto. Purificação por cromatografia de coluna sobre sílica gel (60 a 120 malhas) usando 35% de acetato de etila em éter de PET como eluente forneceu VI.

Etapa F

[00358] Ácido trifluoroacético foi adicionado a uma solução de produto bruto VI (1 eq) em diclorometano a 0 °C e agitado durante 2 horas em temperatura ambiente. Os voláteis foram evaporados em vácuo e o resíduo resultante foi dividido entre solução de bicarbonato de sódio saturada e acetato de etila. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi lavada sucessivamente com água, salmoura, secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada em vácuo para fornecer o produto bruto. Purificação por cromatografia de coluna sobre alumina

neutra usando 5 a 8% de metanol em diclorometano como eluente forneceu VII.

Síntese de Compostos de Exemplo 1 a 16:

Exemplo 1

[00359] O composto foi sintetizado de acordo com o método 1:

rac1-(1H-benzoimidazol-5-il)-4-fenilazetidín-2-ona:

[00360] Etapa A: 5-aminobenzimidazol (1,33 g, 10 mmol), benzaldeído (1,27 g, 1,22 mL, 12 mmol) em 80 mL de toluol, produzindo 1,62 g de produto bruto I;

[00361] Etapa B: I (0,433 g, 2 mmol), pó de zinco (0,262 g, 4 mmol), TMS-Cl (0,180 mL, 1,4 mmol), etil éster de ácido bromo acético (0,377 mL, 3,4 mmol). Produção: 0,089 g (5,6%); MS m/z 285,1 (M+H)⁺; ¹H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 0,82-0,91 (m, H); 0,97-1,16 (m, 4H); 1,39-1,42 (m, H); 1,52-1,69 (m, 5H); 3,24-3,27 (m, H); 3,42-3,46 (m, H); 4,48-4,52 (m, H); 6,92 (s, H); 7,56-7,59 (dd, H, ³J = 9,1 Hz, ⁴J = 2,1 Hz); 7,73-7,75 (d, H, ³J = 9,1 Hz); 7,94-7,95 (d, H, ⁴J = 2,1 Hz); 9,24 (s, H), HPLC 99%.

Exemplos 2 e 3

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

[00362] Exemplo 1 (0,089 g) foi submetido à HPLC preparativa quiral, fornecendo composto 2. Produção: 0,025 g, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 12,25 (d, 1H); 8,13 (d, 1H); 7,53 (d, 1H); 7,46-7,30 (m, 6H); 7,12 (d, 1H); 5,25 (t, 1H); 3,63-3,57 (m, 1H); 2,92-2,86 (m, 1H); MS = 264 (M+1); HPLC~96,31%; HPLC quiral ~92,48%

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

[00363] Exemplo 1 (0,089 g) foi submetido à HPLC preparativa quiral, fornecendo composto 3. Produção: 0,025 g, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 12,25 (d, 1H); 8,13 (s, 1H); 7,46-7,30 (m, 7H); 7,12 (bs, 1H); 5,25 (q, 1H); 3,63-3,57 (m, 1H); 2,90-2,86 (m, 1H); MS = 264 (M+1); HPLC ~99,00%; HPLC quiral ~98,35%.

Exemplo 4

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

[00364] Etapa A: 5-aminobenzimidazol (0,690g, 5,2 mmol), 2,5-difluoro-4-metóxi-benzaldeído (1,07 g, 6,2 mmol) em 80 mL de toluol, produzindo 1,66 g de produto bruto **I**;

[00365] Etapa B: **I** (1,15 g, 4 mmol), pó de zinco (0,524 g, 8,31 mmol), TMS-Cl (0,360 mL, 2,8 mmol), etil éster de ácido bromo acético (0,754 mL, 6,8 mmol). Produção: 0,022 g (1,2%); MS m/z 330,4 (M+H)⁺; ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3,25-3,29 (m, 1H), 3,63-3,67 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 5,49-5,51 8m, 1H), 6,80 (d, 2H, 3J = 11,2 Hz), 7,34 (dd, 1H, 3J = 8,8 Hz, 4J = 2 Hz), 7,50 (d, 1H, 4J = 2 Hz), 7,74 (d, 1H, 3J = 8,8 Hz), 9,10 (s, 1H) , HPLC [A]: 100%)

Exemplos 5 e 6

[00366] Os compostos foram preparados de acordo com o Método 2

[00367] *rac-4-(4-(3,3-difluoropropóxi)-2-fluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidina 2-ona*

[00368] Etapa A: Cloro trimetilsilano (1,2 mL, 9,174 mmol), pó de zinco (1,8 g, 27,52 mmol), benzeno (50 mL), etil bromo acetato (3,0 mL, 27,52 mmol), 4-(3,3-difluoropropóxi)-2-fluorobenzaldeído (4,0 g, 18,34 mmol) em benzeno seco (20 mL), Produção: 4 g (73%)

[00369] Etapa B: Dicromato de piridínio (19,6 g, 52,28 mmol), peneiras moleculares (19,6 g) foram adicionados a uma solução de etil 3-(4-(3,3-difluoropropóxi)-2-fluorofenil)-3-hidroxiopropanoato (4,0 g, 13,07 mmol) em diclorometano (400 mL), Produção de 3,5 g (88%)

[00370] Etapa C: terc-butil 5-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato (1,7 g, 7,40 mmol) em xileno (20mL) foi adicionado a uma solução de etil 3-(4-(3,3-difluoropropóxi)-2-fluorofenil)-3-oxopropanoato (2,5 g, 8,22 mmol) e piridina (0,5 mL) em xileno (40 mL, Produção de 2,2 g (50,7%).

[00371] Etapa D: Boro-hidreto de sódio (340 mg, 8,944 mmol), N-(1-terc-butil-oxicarbonil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-(4-(3,3-difluoropropóxi)-2-fluorofenil)-3-oxopropanamida (2,2 g, 4,47 mmol) em mistura de tetra-hidrofurano (35 mL) e metanol (15 mL) a 0 °C, Produção de 1,8 g (77,6%)

[00372] Etapa E: Dietilazodicarboxilato (1,2 mL, 7,59 mmol), N-(1-terc-butil-oxicarbonil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-(4-(3,3-difluoropropóxi)-2-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida (2,5 g, 5,060 mmol) e trifenilfosfina (1,98 g, 7,59 mmol) em tetra-hidrofurano (30 mL) a 0 °C - Produção: 1,0 g (42%)

[00373] Etapa F: Ácido trifluoroacético (2 mL) foi adicionado a uma solução de terc-butil 6-(2-(4-(3,3-difluoropropóxi)-2-fluorofenil)-4-oxoazetidín-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato bruto (1,0 g, 2,08 mmol) em diclorometano (20 mL) a 0 °C, Produção: 0,3 g (40%).

[00374] Os restantes foram purificados por HPLC preparativa quiral usando as seguintes condições:

[00375] Coluna: Chiralcel-OX-H (250 * 30 * 5,0 µ); Fase móvel: Hexano (0,1% de DEA): Etanol (75:25); Taxa de vazão: 30 mL/min; Diluente: Fase móvel, as frações preparativas foram evaporadas sob vácuo para fornecer 80 mg cada dos exemplos:

[00376] *(R)*-4-(4-(3,3-difluoropropóxi)-2-fluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidín-2-ona **(5)**

Faixa de fusão: 150 a 155 °C; 1H-RMN (DMSO-d6): δ 12,36 (d, 1H); 8,16 (d, 1H); 7,57-7,26 (m, 3H); 6,90 (dd, 1H); 6,79 (d, 1H); 6,21 (bt, 1H); 5,36 (d, 1H); 4,11 (t, 2H); 3,58 (q, 1H); 2,97 (dd, 1H); 2,35-2,20 (m, 2H); MS = 376 (M+1); HPLC [B] ~98,54%; HPLC quiral ~99,87%.

[00377] *(S)*-4-(4-(3,3-difluoropropóxi)-2-fluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidín-2-ona **(6)**

[00378] Faixa de fusão: 137-142 °C; 1H-RMN (DMSO-d6): δ 12,39 (s, 1H); 8,15 (s, 1H); 7,53 (d, 1H); 7,37 (t, 2H); 7,20 (bs, 1H); 6,93 (dd,

1H); 6,79 (dd, 1H); 6,21 (bt, 1H); 5,36 (d, 1H); 4,11 (t, 2H); 3,58 (q, 1H); 2,98 (d, 1H); 2,35-2,20 (m, 2H); MS = 376 (M+1); HPLC [B] ~99,14%: HPLC quiral ~99,03%.

Exemplos 7 e 8

[00379] *rac*4-(4-(3,3-difluoropropóxi)-2,3-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidín-2-ona

[00380] Etapa A: Cloro trimetilsilano (0,8 mL, 6,35 mmol), pó de zinco (1,16 g, 7,79 mmol), benzeno (80 mL), etil bromo acetato (1,69 mL, 15,25 mmol), 4-(3,3-difluoropropóxi)-2,3-difluorobenzaldeído (3,0 g, 12,71 mmol) em benzeno seco (20 mL), Produção: 2 g (51%)

[00381] Etapa B: Dicromato de piridínio (9,28 g, 24,69 mmol), peneiras moleculares (18,5 g) foram adicionados a uma solução de etil 3-(4-(3,3-difluoropropóxi)-2,3-fluorofenil)-3-hidroxiopropanoato (2 g, 6,17 mmol) em diclorometano (300 mL), Produção de 1,8 g (91%)

[00382] Etapa C: *tert*-butil 5-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato (1,17 g, 5,03 mmol) em xileno (30 mL) foi adicionado a uma solução de etil 3-(4-(3,3-difluoropropóxi)-2,3-difluorofenil)-3-oxopropanoato (1,8 g, 5,59 mmol) e piridina (0,5 mL) em xileno (40 mL, Produção de 2,6 g (86,5%).

[00383] Etapa D: Boro-hidreto de sódio (386 mg, 10,22 mmol), N-(1-*tert*-butil-oxicarbonil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-(4-(3,3-difluoropropóxi)-2,3-difluorofenil)-3-oxopropanamida (2,6g, 5,11mmol) em mistura de tetra-hidrofurano (35 mL) e metanol (15 mL) a 0 °C, Produção de 1,4 g (53,6%).

[00384] Etapa E: Dietilazodicarboxilato (0,64 mL, 4,11 mmol), N-(1-*tert*-butil-oxicarbonil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-(4-(3,3-difluoropropóxi)-2,3-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida (1,4 g, 2,74 mmol) e trifenilfosfina (1,08 g, 4,11 mmol) em tetra-hidrofurano (30 mL) a 0 °C - Produção: 2,5 g de produto bruto.

[00385] Etapa F: Ácido trifluoroacético (6 mL) foi adicionado a uma

solução de terc-butil 6-(2-(4-(3,3-difluoropropóxi)-2,3-difluorofenil)-4-oxoazetidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato bruto (2,5 g, 5,08 mmol) em diclorometano (30 mL) a 0 °C. Purificação por cromatografia de coluna sobre alumina neutra usando 1 a 1,5% de metanol em diclorometano como eluente forneceu rac-4-(4-(3,3-difluoropropóxi)-2,3-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidin-2-ona. Produção: 0,45 g. Os restantes foram purificados por HPLC preparativa quiral usando as seguintes condições: Coluna: Chiralcel-OX-H (250 * 30 * 5,0 µ); Fase móvel: A: Hexano (0,1% de DEA); Etanol (75:25); Taxa de vazão: 30 mL/ min; Diluente: Fase móvel.

[00386] Diluente: Fase móvel, as frações preparativas foram evaporadas sob vácuo para fornecer 80 mg cada dos exemplos:

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

[00387] Faixa de fusão: 165-170 °C; 1H-RMN (DMSO-d₆): δ 12,40 (d, 1H); 8,16 (d, 1H); 7,58-7,42 (m, 2H); 7,34 (t, 1H); 7,21 (bs, 1H); 7,08 (q, 2H); 6,21 (bt, 1H); 5,41 (d, 1H); 4,21 (t, 2H); 3,67-3,60 (q, 1H); 3,02 (d, 1H); 2,39-2,24 (m, 2H); MS = 394 (M+1); HPLC [B] ~98,21%; HPLC quiral ~99,91%.

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

[00388] Faixa de fusão: 148-153 °C; 1H-RMN (DMSO-d₆): δ 12,40 (d, 1H); 8,16 (d, 1H); 7,58-7,42 (m, 2H); 7,34 (t, 1H); 7,20 (bs, 1H); 7,08 (q, 2H); 6,21 (bt, 1H); 5,41 (d, 1H); 4,21 (t, 2H); 3,67-3,60 (q, 1H); 3,04 (q, 1H); 2,36-2,26 (m, 2H); MS = 394 (M+1); HPLC [B] ~99,62%; HPLC quiral ~98,93%.

Exemplos 9 e 10

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

[00389] Etapa A: Cloro trimetilsilano (1,3 mL, 10,58 mmol), pó de

zinco (1,93 g, 29,66 mmol), benzeno (30 mL), etil bromo acetato (2,8 mL, 25,14 mmol), 4-(3,3-difluoropropóxi)-2,6-difluorobenzaldeído (5 g, 21,18 mmol) em benzeno seco (20 mL), Produção: 4,5 g (66%)

[00390] Etapa B: Dicromato de piridínio (15,67 g, 41,65 mmol) 3-(4-(3,3-difluoropropóxi)-2,6-fluorofenil)-3-hidroxiopropanoato (4,5 g, 13,88 mmol) em diclorometano (400 mL), Produção de 1,2 g (28%)

[00391] Etapa C: terc-butil 5-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato (0,92 g, 3,975 mmol) em xileno (30 mL) foi adicionado a uma solução de etil 3-(4-(3,3-difluoropropóxi)-2,6-difluorofenil)-3-oxopropanoato (1,6 g, 4,968 mmol) e piridina (0,5 mL) em xileno (30 mL), Produção de 2,0 g de produto bruto.

[00392] Etapa D: Boro-hidreto de sódio (297 mg, 7,858 mmol), N-(1-terc-butil-oxicarbonil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-(4-(3,3-difluoropropóxi)-2,6-difluorofenil)-3-oxopropanamida (2 g, 3,929 mmol) em mistura de tetra-hidrofurano (21 mL) e metanol (9 mL) a 0 °C, Produção de 1,3 g (53,62%).

[00393] Etapa E: Dietilazodicarboxilato (0,6 mL, 4,07 mmol), N-(1-terc-butil-oxicarbonil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-(4-(3,3-difluoropropóxi)-2,6-difluorofenil)-3-hidroxiopropanamida (1,3 g, 2,54 mmol) e trifenilfosfina (1 g, 4,07 mmol) em tetra-hidrofurano (30 mL) a 0 °C. Produção: 0,75 g de produto bruto.

[00394] Etapa F: Ácido trifluoroacético (1 mL) foi adicionado a uma solução de terc-butil 6-(2-(4-(3,3-difluoropropóxi)-2,6-difluorofenil)-4-oxoazetidín-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato bruto (2,5 g, 5,08 mmol) em diclorometano (10 mL) a 0 °C. Purificação por TLC preparativa forneceu 70 mg de rac4-(4-(3,3-difluoropropóxi)-2,6-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidín-2-ona como um sólido amarelo pálido. Isto foi purificado por HPLC preparativa quiral usando as seguintes condições: Coluna: Chiralcel-OX-H (250 * 30 * 5,0 µ); Fase móvel: A: Hexano (0,1% de DEA); Etanol (75:25); Taxa de vazão: 30

mL/ min; Diluente: Fase móvel. As frações preparativas foram evaporadas sob vácuo para fornecer 28 mg e 18 mg dos respectivos enantiômeros

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

[00395] ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 12,42 (s, 1H); 8,18 (s, 1H); 7,53 (d, 1H); 7,33 (s, 1H); 7,15 (bs, 1H); 6,82 (d, 2H); 6,19 (bt, 1H); 5,49 (d, 1H); 4,13 (t, 2H); 3,62-3,58 (m, 1H); 3,22 (q, 1H); 2,33-2,22 (t, 3H); MS = 394 (M+1); HPLC [B] ~99,51%; HPLC quiral ~99,63%.

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

[00396] ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 12,42 (s, 1H); 8,16 (s, 1H); 7,53 (d, 1H); 7,33 (s, 1H); 7,15 (bs, 1H); 6,82 (d, 2H); 6,19 (bt, 1H); 5,49 (s, 1H); 4,13 (t, 2H); 3,62-3,59 (m, 1H); 2,30 (q, 2H); MS = 393,9 (M+1); HPLC [B] ~99,66%; HPLC quiral ~99,62%.

Exemplos 11 e 12

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

[00397] Etapa A: Cloro trimetilsilano (0,81 mL, 6,88 mmol), pó de zinco (1,26 g, 19,26 mmol), benzeno (30 mL), etil bromo acetato (1,9 mL, 16,51 mmol), 4-(2,2-difluoropropóxi)-2-fluorobenzaldeído (3 g, 13,76 mmol) em benzeno seco (20 mL), Produção: 3 g (75%)

[00398] Etapa B: Dicromato de piridínio (13,80 g, 36,72 mmol), pe-neiras moleculares (15 g) foram adicionados a uma solução de etil 3-(4-(2,2-difluoropropóxi)-2-fluorofenil)-3-hidroxiopropanoato (2,8 g, 9,18 mmol) em diclorometano (400 mL), Produção de 2,2 g (79%).

[00399] Etapa C: terc-butil 5-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato (830 mg, 3,56 mmol) em xileno (30 mL) foi adicionado a uma solução de etil 3-(4-(2,2-difluoropropóxi)-2-fluorofenil)-3-oxopropanoato (1,2 g, 3,96 mmol) e piridina (0,5 mL) em xileno (30

mL), Produção de 1,8 g de produto bruto.

[00400] Etapa D: Boro-hidreto de sódio (280 mg, 7,33 mmol), N-(1-terc-butil-oxicarbonil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-(4-(2,2-difluoropropóxi)-2-fluorofenil)-3-oxopropanamida (1,8 g, 3,66 mmol) em mistura de tetra-hidrofurano (21 mL) e metanol (9 mL) a 0 °C. Produção de 0,75 g (42,2%)

[00401] Etapa E: Dietilazodicarboxilato (0,36 mL, 2,27 mmol), N-(1-terc-butil-oxicarbonil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-(4-(2,2-difluoropropóxi)-2-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida (700 mg, 1,42 mmol) e trifenilfosfina (700 mg, 1,42 mmol) em tetra-hidrofurano (30 mL) a 0 °C. Produção: 1,0 g de produto bruto.

[00402] Etapa F: Ácido trifluoroacético (4 mL) foi adicionado a uma solução de terc-butil 6-(2-(4-(2,2-difluoropropóxi)-2-fluorofenil)-4-oxoazetidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato bruto (1,0 g, 2,08 mmol) em diclorometano (20 mL) a 0 °C. Produção: 0,13 g (40%). Mesma síntese (nas mesmas quantidades) foi repetida para fornecer outros 120 mg de rac4-(4-(2,2-difluoropropóxi)-2-fluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidin-2-ona. Ambos foram combinados para ~250 mg e purificados por HPLC preparativa quiral usando as seguintes condições:

[00403] Coluna: Chiralcel-OX-H (250 * 30 * 5,0 µ); Fase móvel: A: Hexano (0,1% de DEA); Etanol (75:25); Taxa de vazão: 30 mL/ min; Diluente: Fase móvel.

[00404] As frações preparativas foram evaporadas sob vácuo e trituradas com dietil éter para fornecer 70 mg de cada isômero respectivamente.

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

[00405] Faixa de fusão: 165-170 °C; 1H-RMN (DMSO-d₆): δ 12,35 (d, 1H); 8,16 (d, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,47-7,32 (m, 2H); 7,07 (q, 1H); 6,87

(q, 1H); 5,37 (d, 1H); 4,29 (t, 2H); 3,63-3,58 (m, 1H); 3,00 (q, 1H); 1,71 (t, 3H); MS = 376 (M+1); HPLC [B] ~99,17%; HPLC quiral ~99,79%.

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

[00406] Faixa de fusão: 203-208 °C; ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 12,37 (d, 1H); 8,14 (s, 1H); 7,59-7,37 (m, 3H); 7,32 (bs, 1H); 7,01 (dd, 1H); 6,85 (dd, 1H); 5,37 (q, 1H); 4,29 (t, 2H); 3,63-3,58 (m, 1H); 3,00 (q, 1H); 1,70 (t, 3H); MS = 376 (M+1); HPLC [B] ~98,39%; HPLC quiral ~96,69%.

Exemplos 13 e 14

Rac-4-(4-(2,2-difluoropropóxi)-2,3-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidina-2-ona

[00407] Etapa A: Cloro trimetilsilano (0,79 mL, 6,35 mmol), pó de zinco (1,2 g, 19,06 mmol), benzeno (30 mL), etil bromo acetato (1,6 mL, 15,25 mmol), 4-(2,2-difluoropropóxi)-2,3-difluorobenzaldeído (3 g, 12,7 mmol) em benzeno seco (20 mL). Produção: 3,1 g (79%)

[00408] Etapa B: Dicromato de piridínio (13,92 g, 37,03 mmol) foi adicionado a uma solução de etil 3-(4-(2,2-difluoropropóxi)-2,3-difluorofenil)-3-hidroxiopropanoato (3 g, 9,25 mmol) em diclorometano (400 mL), Produção de 1,2 g (40%)

[00409] Etapa C: *tert*-butil 5-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato (0,72 g, 3,03 mmol) em xileno (30 mL) foi adicionado a uma solução de etil 3-(4-(2,2-difluoropropóxi)-2,3-difluorofenil)-3-oxopropanoato (1,2 g, 3,77 mmol) e piridina (0,5 mL) em xileno (30 mL). Produção de 1,8 g de produto bruto.

[00410] Etapa D: Boro-hidreto de sódio (268 mg, 7,07 mmol), *N*-(1-*tert*-butil-oxicarbonil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-(4-(2,2-difluoropropóxi)-2,3-difluorofenil)-3-oxopropanamida (1,8 g, 3,5 mmol) em mistura de tetra-hidrofurano (21 mL) e metanol (9 mL) a 0 °C. Produção de 1,2 g (67,0%)

[00411] Etapa E: Dietilazodicarboxilato (0,6 mL, 3,67 mmol), N-(1-terc-butil-oxicarbonil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-(4-(2,2-difluoropropóxi)-2,3-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida (1,2 g, 2,43 mmol) e trifenilfosfina (0,96 g, 3,67 mmol) em tetra-hidrofurano (30 mL) a 0 °C. Produção: 0,4 g de produto bruto.

[00412] Etapa F: Ácido trifluoroacético (1 mL) foi adicionado a uma solução de terc-butil 6-(2-(4-(2,2-difluoropropóxi)-2,3-difluorofenil)-4-oxoazetidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato bruto (400 mg, 0,811 mmol) em diclorometano (10 mL) a 0 °C. Produção: 0,07 g (22%). Isto foi purificado por HPLC preparativa quiral usando as seguintes condições: Coluna: Chiralcel-OX-H (250 * 30 * 5,0 µ); Fase móvel: A: Hexano (0,1% de DEA); Etanol (75:25); Taxa de vazão: 30 mL/ min; Diluente: Fase móvel. As frações preparativas foram evaporadas sob vácuo para fornecer 30 mg e 34 mg dos respectivos enantiômeros.

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

[00413] Faixa de fusão: 173-177 °C; 1H-RMN (DMSO-d6): δ 12,35 (d, 1H); 8,15 (s, 1H); 7,55-7,36 (m, 2H); 7,22 (t, 1H); 7,10 (t, 1H); 5,44 (d, 1H); 4,39 (t, 2H); 3,66-3,61 (m, 1H); 3,00 (q, 1H); 1,71 (t, 3H); MS = 394 (M+1); HPLC [B] ~98,55%; HPLC quiral ~99,94%.

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

[00414] Faixa de fusão: 170-174 °C; 1H-RMN (DMSO-d6): δ 12,35 (d, 1H); 8,15 (s, 1H); 7,55-7,36 (m, 3H); 7,22 (t, 1H); 7,10 (t, 1H); 5,42 (d, 1H); 4,40 (t, 2H); 3,66-3,61 (m, 1H); 3,00 (q, 1H); 1,71 (t, 3H); MS = 394 (M+1); HPLC [B] ~99,15%; HPLC quiral ~98,09%.

Exemplos 15 e 16

Rac-4-(4-(2,2-difluoropropóxi)-2,6-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidin-2-ona

[00415] Etapa A: Cloro trimetilsilano (0,7 mL, 5,8 mmol), pó de zinco (1g, 16,3 mmol), benzeno (30 mL), etil bromo acetato (2,33 g, 13,9 mmol), 4-(2,2-difluoropropóxi)-2,6-difluorobenzaldeído (2,7 g, 11,6 mmol) em benzeno seco (20 mL). Produção: 2,4 g (67%).

[00416] Etapa B: Dicromato de piridínio (11 g, 29,6 mmol), peneiras moleculares (11 g), 3-(4-(2,2-difluoropropóxi)-2,6-fluorofenil)-3-hidroxiopropanoato (2,4 g, 7,40 mmol) em diclorometano (400 mL). Produção de 1,7 g (71,2%)

[00417] Etapa C: terc-butil 5-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato (984 mg, 4,2 mmol) em xileno (30 mL) foi adicionado a uma solução de etil 3-(4-(2,2-difluoropropóxi)-2,6-difluorofenil)-3-oxopropanoato (1,7 g, 5,2 mmol) e piridina (1,0 mL) em xileno (30 mL), Produção de 1,4 g de produto bruto.

[00418] Etapa D: Boro-hidreto de sódio (209 mg, 5,5 mmol), N-(1-terc-butil-oxicarbonil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-(4-(2,2-difluoropropóxi)-2,6-difluorofenil)-3-oxopropanamida (1,4 g, 2,7 mmol) em mistura de tetra-hidrofurano (14 mL) e metanol (6 mL) a 0 °C, Produção de 1,3 g (94%).

[00419] Etapa E: Dietilazodicarboxilato (0,5 mL, 3,2 mmol), N-(1-terc-butil-oxicarbonil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-(4-(2,2-difluoropropóxi)-2,6-difluorofenil)-3-hidroxiopropanamida (1,1 g, 2,15 mmol) e trifenilfosfina (845 mg, 3,2 mmol) em tetra-hidrofurano (30 mL) a 0 °C. Produção: 1,6 g de produto bruto.

[00420] Etapa F: Ácido trifluoroacético (4 mL) foi adicionado a uma solução de terc-butil 6-(2-(4-(2,2-difluoropropóxi)-2,6-difluorofenil)-4-oxoazetidín-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato bruto (1,6 g) em diclorometano (20 mL) a 0 °C. Produção: 0,3 g de rac 4-(4-(2,2-difluoropropóxi)-2,6-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidín-2-ona. Este foi purificado por HPLC preparativa quiral usando as seguintes condições: Coluna: Chiralcel-OX-H (250 * 30 * 5,0 µ); Fase

móvel: A: Hexano (0,1% de DEA); Etanol (75:25); Taxa de vazão: 30 mL/ min; Diluente: Fase móvel. As frações preparativas foram evaporadas sob vácuo e trituradas com dietil éter para fornecer 70 mg de cada enantiômero respectivamente.

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

[00421] Faixa de fusão: 158-162 °C; ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 12,40 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 7,57-7,46 (m, 1H); 7,38 (s, 1H); 7,28 (t, 1H); 6,91 (d, 2H); 5,45 (d, 1H); 4,33 (t, 2H); 3,62-3,58 (m, 1H); 3,24 (q, 1H); 1,69 (t, 3H); MS = 394 (M+1); HPLC [B] ~97,07%; HPLC quiral ~99,51%.

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

[00422] Faixa de fusão: 163-166 °C; ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 12,40 (d, 1H); 8,14 (bs, 1H); 7,55-7,26 (m, 2H); 7,04 (s, 1H); 6,90 (d, 2H); 5,45 (d, 1H); 4,32 (t, 2H); 3,63-3,58 (m, 1H); 3,24 (d, 1H); 1,69 (t, 3H); MS = 394 (M+1); HPLC [B] ~98,92%; HPLC quiral ~99,69%.

Análise da atividade

Ensaio fluorométrico

[00423] Todas as medições foram realizadas com uma leitora Bio-Assay HTS-7000Plus para microplacas (Perkin Elmer) a 30 °C. Atividade de QC foi avaliada fluorometricamente usando H-Gln-βNA. As amostras consistiram em substrato fluorogênico a 0,2 mM, 0,25 U de piroglutamil aminopeptidase (Unizyme, Hørsholm, Dinamarca) em Tris/HCl a 0,2 M, pH 8,0 contendo EDTA a 20 mM e uma alíquota apropriadamente diluída de QC em um volume final de 250 μL. Comprimentos de onda de excitação/emissão foram 320/410 nm. As reações de ensaio foram iniciadas por adição de glutaminil ciclase. Atividade de QC foi determinada de uma curva padrão de β-naftilamina sob condições de ensaio. Uma unidade é definida como a quantidade de QC catalisando a formação de 1 μmol de pGlu-βNA de H-Gln-βNA por

minuto sob as condições descritas.

[00424] Em um segundo ensaio fluorométrico, atividade de QC foi determinada usando H-Gln-AMC como substrato. As reações foram realizadas a 30 °C utilizando a leitora NOVOSTar para microplacas (BMG labtechnologies). As amostras consistiram em concentrações variantes do substrato fluorogênico, 0,1 U de piroglutamil aminopeptidase (Qiagen) em Tris/HCl a 0,05 M, pH 8,0 contendo EDTA a 5 mM e uma alíquota apropriadamente diluída de QC em um volume final de 250 µL. Comprimentos de onda de excitação/emissão foram 380/460 nm. As reações de ensaio foram iniciadas por adição de glutaminil ciclase. Atividade de QC foi determinada de uma curva padrão de 7-amino-4-metilcoumarina sob condições de ensaio. Os dados cinéticos foram avaliados usando *software* GraFit.

Ensaio espectrofotométrico de QC

[00425] Este novo ensaio foi usado para determinar os parâmetros cinéticos para a maior parte dos substratos de QC. Atividade de QC foi analisada espectrofotometricamente usando um método contínuo, que foi derivado adaptando um ensaio descontínuo anterior (Bateman, R. C. J. 1989 J Neurosci Methods 30, 23-28) utilizando glutamato desidrogenase como enzima auxiliar. As amostras consistiram do respectivo substrato de QC, NADH a 0,3 mM, ácido α -cetoglutárico a 14 mM e 30 U/mL de glutamato desidrogenase em um volume final de 250 µL. As reações foram iniciadas por adição de QC e induzidas por monitoramento da diminuição em absorvância a 340 nm durante 8 a 15 minutos.

[00426] As velocidades iniciais foram avaliadas e a atividade enzimática foi determinada de uma curva padrão de amônia sob condições de ensaio. Todas as amostras foram medidas a 30 °C, usando a leitora SPECTRAFluor Plus ou a Sunrise (ambas da TECAN) para microplacas. Os dados cinéticos foram avaliados usando *software* GraFit.

Ensaio inibidor

[00427] Para teste de inibidor, a composição de amostra foi a mesma como descrito acima, com exceção do composto inibitório putativo adicionado. Para um teste rápido de inibição de QC, as amostras continham 4 mM do respectivo inibidor e uma concentração de substrato a 1 K_M . Para investigações detalhadas da inibição e determinação de valores de K_i , a influência do inibidor sobre as enzimas auxiliares foi investigada primeiro. Em todo caso, não houve influência sobre enzima detectada, desse modo permitindo a determinação confiável da inibição de QC. A constante inibitória foi avaliada ajustando o conjunto de curvas de progresso à equação geral para inibição competitiva usando *software* GraFit. O ensaio de inibidor foi realizado em dois diferentes níveis de pH, pH 6,0 e pH 8,0. O respectivo valor de pH na solução de ensaio foi ajustado usando métodos convencionais.

Parâmetros farmacocinéticos

Métodos

[00428] Aos três camundongos (cepa CD-1) foram administrados oralmente 30 mg/kg de cada composto teste dissolvidos em 0,8% de Metocel. Amostras foram tomadas nos pontos de tempo 10 minutos, 0,5, 1, 2, 4 e 8 horas após administração de composto teste para coleta de plasma e cerebral.

Coleta de sangue

[00429] Os camundongos foram anestesiados com Isoflurano. Aproximadamente 200 μ L de cada amostra de sangue foram coletados por meio de punção cardíaca durante sangramento terminal em tubos de K2EDTA. Amostras de sangue foram colocadas no gelo e centrifugadas em 2000 g durante 5 minutos para obter amostra de plasma em 15 minutos. Coleta de CSF: Os animais foram sacrificados com inalação de CO_2 puro. Uma incisão na linha média foi feita no pescoço. O músculo sob a pele foi cortado para expor a cisterna magna. A cisterna magna foi penetrada com a ponta afiada de um capilar e CSF foi

coletado por meio de capilaridade.

Coleta do cérebro

[00430] Após coleta de CSF, uma perfusão com 7x de volume total de sangue de camundongo (aproximadamente 15 mL) de PBS resfriado (pH 7,4) foi realizada por meio de punção cardíaca antes da coleta do cérebro. Foi feita uma incisão na linha média no couro cabeludo do animal. O cérebro foi removido e lavado com solução salina fria. O cérebro foi colocado em um tubo de topo de parafuso e pesado. As amostras cerebrais foram homogeneizadas durante 2 minutos com 3 volumes (v / p) de PBS (pH 7,4) e depois analisadas com LC-MS/MS. A concentração cerebral foi corrigida com um fator de diluição de 4 da seguinte forma:

Concentração cerebral = homogenato cerebral conc. x 4, assumindo que 1 g de tecido cerebral úmido é igual a 1 mL.

[00431] As amostras de plasma, cérebro e CSF foram armazenadas a aproximadamente -80 ° C até a análise.

Preparação de amostra

[00432] Para amostras de plasma: uma alíquota de 20 µL de amostra foi adicionada com 200 µ de IS (diclofenaco, 200 ng / mL) no ACN, a mistura foi agitada no vórtice durante 2 minutos e centrifugada a 12.000 rpm durante 5 minutos. 1 µL de sobrenadante foi injetado para análise por LC-MS/MS.

[00433] Para amostras de plasma diluído: Uma alíquota de 4 µL de amostra foi adicionada com 16 µL de plasma em branco, bem misturada, adicionada com 200 µL de IS (Diclofenaco, 200 ng / mL) em ACN.

[00434] Para amostras cerebrais: o tecido cerebral foi homogeneizado durante 2 minutos com 3 volumes (v/p) de PBS. Uma alíquota de 20 µL de amostra foi adicionada com 200 µL de IS (Diclofenaco, 200 ng / mL) em ACN, a mistura foi agitada em vórtice durante 2 minutos e centrifugada a 12000 rpm durante 5 minutos. 1 µL de sobrenadante foi

injetado para análise por LC-MS/MS.

[00435] Para amostras de CSF: A amostra de CSF foi adicionada com o volume correspondente de 20 vezes de IS (Diclofenaco, 200 ng / mL) no ACN, a mistura foi agitada no vórtice durante 2 minutos. 3 µL de sobrenadante foram injetados para análise por LC-MS/MS.

[00436] Os valores de Tmax, T1/2, AUC e logBB foram calculados usando métodos convencionais.

Resultados

Exemplo	Ki hQC pH6,0 [nM]	Ki hQPCTL pH6 [nM]
1	170	33,4
2	20,8	6,9
4	8,6	2,5
5	3,3	0,86
7	2,4	1,1
9	2,4	0,2
11	3,8	1,3
13	2,3	2,0
15	3,6	0,3

[00437] Os compostos de exemplo 4, 5, 7, 9, 11, 13 e 15 mostraram um bom comportamento de passagem da barreira hematoencefálica e valores de AUC no cérebro, os quais apoiam seu uso no tratamento de doenças neurodegenerativas.

Métodos analíticos

HPLC analítica

[00438] Método [A]: O sistema de HPLC analítica consiste em um Agilent MSD 1100 que utiliza Waters SunFire RP 18 (2,5 µm), coluna analítica (comprimento: 50 mm, diâmetro: 2,1 mm), e um detector de arranjo de díodos (DAD) com $\lambda = 254$ nm como o comprimento de onda do relatório. Os compostos foram analisados usando um gradiente a uma taxa de vazão de 0,6 mL / min; em que eluente (A) foi acetonitrila, eluente (B) foi água e eluente (C) ácido fórmico a 2% em acetonitri-

la, aplicando o seguinte gradiente:

Tempo min	% de Solvente B	% de Solvente C
0	90	5
2,5	10	5
4	10	5
4,5	90	5
6	90	5

[00439] As purezas de todos os compostos relatados foram determinadas pela porcentagem da área do pico em 214 nm.

[00440] Método [B]: O sistema de HPLC analítica consiste em um Agilent MSD 1100 usando Waters SYMETRY RP 18 (3,5 μm), coluna analítica (comprimento: 75 mm, diâmetro: 4,6 mm), e um detector de arranjo de díodos (DAD) com $\lambda = 254$ nm como o comprimento de onda do relatório. Os compostos foram analisados usando um gradiente a uma taxa de vazão de 1,0 mL / min; em que o eluente (A) foi acetoni-trila, o eluente (B) foi água e 0,01M% de acetato de amônio:

Tempo min	% de Solvente A	% de Solvente B
0	10	90
2	10	90
6	90	10
18	90	10
19	10	90
20	10	90

HPLC quiral

[00441] O sistema de HPLC quiral analítica consiste em um Agilent MSD 1100 que utiliza Waters Chiracel OX-H (5 μm), coluna analítica (comprimento: 250 mm, diâmetro: 4,6 mm), detector de arranjo de díodos (DAD) com $\lambda = 254$ nm como comprimento de onda do relatório. Os compostos foram analisados usando uma mistura isocrática de 0,1% de DEA em Hexano e Etanol (70/30) em uma taxa de vazão de

1,0 mL/minutos.

Espectrometria de massa, espectroscopia de RMN

[00442] Os espectros de massa ESI foram obtidos com um espectrômetro SCIEX API 365 (Perkin Elmer), utilizando o modo de ionização positiva.

[00443] Os espectros de ^1H RMN (500 MHz) foram registrados em um BRUKER AC 500. O solvente foi DMSO- D_6 , a menos que especificado de outro modo. Os desvios químicos são expressos em partes por milhão (ppm) depositados no tetrametilsilano. Os padrões de divisão foram designados da seguinte forma: s (singleto), d (duplete), dd (duplete de duplete), t (triplete), m (multiplete) e br (sinal amplo).

[00444] Espectrometria de massa, espectroscopia de RMN:

[00445] Os espectros de massa ESI foram obtidos com um espectrômetro SCIEX API 365 (Perkin Elmer), utilizando o modo de ionização positiva.

[00446] Os espectros de ^1H RMN (500 MHz) foram registrados em um BRUKER AC 500. O solvente foi DMSO- D_6 , a menos que especificado de outro modo. Os desvios químicos são expressos em partes por milhão (ppm) depositados no tetrametilsilano. Os padrões de divisão foram designados da seguinte forma: s (singleto), d (duplete), dd (duplete de duplete), t (triplete), m (multiplete) e br (sinal amplo).

Espectrometria de massa de MALDI-TOF

[00447] A espectrometria de massa de dessecção / ionização a laser assistida por matriz foi realizada usando o Sistema Hewlett-Packard G2025 LD-TOF com um tempo linear de analisador de vôle. O instrumento foi equipado com um laser de nitrogênio a 337 nm, uma fonte potencial de aceleração (5 kV) e um tubo de vôle de 1,0 m. A operação do detector foi no modo de íon positivo e os sinais são gravados e filtrados usando o osciloscópio de armazenamento digital LeCroy 9350M conectado a um computador pessoal. Amostras (5 μL)

foram misturadas com volumes iguais da solução da matriz. Foi utilizada solução matricial DHAP / DAHC, preparada através da resolução de 30 mg de 2',6'-di-hidroxiacetofenona (Aldrich) e 44 mg de citrato de hidrogênio de diamônio (Fluka) em 1 mL de acetonitrila / 0,1% de TFA em água (1/1, v / v). Um pequeno volume ($\pm 1 \mu\text{L}$) da mistura matriz-analito foi transferido para a ponta da sonda e imediatamente evaporado em uma câmara de vácuo (acessório de preparação de amostras Hewlett-Packard G2024A) para garantir a rápida e homogênea cristalização da amostra.

[00448] Para testes a longo prazo da ciclização de Glu¹, os peptídeos derivados de A β foram incubados em 100 μL de tampão acetato de sódio a 0,1 M, pH 5,2 ou tampão Bis-Tris a 0,1 M, pH 6,5 a 30 °C. Os peptídeos foram aplicados em concentrações de [A β (3-11) a] a 0,5 mM ou [A β (3-21)a] a 0,15 mM, e 0,2 U QC é adicionado todas as 24 horas. No caso de A β (3-21)a, os ensaios continham 1% de DMSO. Em momentos diferentes, as amostras são removidas do tubo de ensaio, os peptídeos extraídos usando ZipTips (Millipore) de acordo com as recomendações do fabricante, misturados com solução matriz (1:1 v / v) e, posteriormente, os espectros de massa registrados. Os controles negativos não contêm QC ou enzima desativada pelo calor. Para os estudos do inibidor, a composição da amostra foi a mesma como descrito acima, com exceção do composto inibitório adicionado (5 mM ou 2 mM de um composto de teste da invenção).

[00449] Os compostos e combinações da invenção podem ter a vantagem de serem, por exemplo, mais potentes, mais seletivos, terem menos efeitos colaterais, terem melhores propriedades de formulação e estabilidade, terem melhores propriedades farmacocinéticas, serem mais biodisponíveis, poderem atravessar a barreira hematoencefálica e são mais eficazes no cérebro dos mamíferos, são mais compatíveis ou eficazes em combinação com outros fármacos ou são

mais prontamente sintetizados do que outros compostos da técnica anterior.

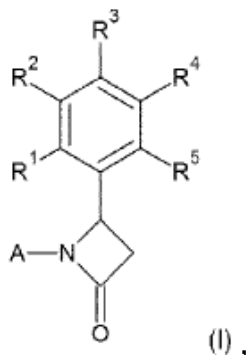
[00450] Em toda a especificação e nas reivindicações a seguir, a menos que o contexto exija de outro modo, a palavra 'compreender', e variações como 'compreende' e 'compreendendo', serão entendidas para implicar a inclusão de um número inteiro estabelecido, etapa, grupo de números inteiros ou grupo de etapas, porém não para a exclusão de qualquer outro número inteiro, etapa, grupo de números inteiros ou grupo de etapas.

[00451] Todas as patentes e pedidos de patente mencionados em toda a especificação da presente invenção são aqui incorporados na sua totalidade por referência.

[00452] A invenção abrange todas as combinações de grupos preferidos e mais preferidos e modalidades de grupos citados acima.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula (I):



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,
na qual

A é heteroarila selecionada a partir de 1H-benzimidazol-5-ila ou 1H-benzimidazol-6-ila e imidazo [1,2-a] piridin-7-ila;

R¹ representa hidrogênio, C₁-C₁₂ alquila ou halogênio;

R² representa hidrogênio, C₁-C₁₂ alquila ou halogênio;

R³ representa hidrogênio, C₁-C₁₂ alquila ou C₁-C₁₂ alcóxi;

R⁴ representa hidrogênio ou C₁-C₁₂ alquila; e

R⁵ representa hidrogênio, C₁-C₁₂ alquila ou halogênio;

e

sendo que os grupos alquila ou alcóxi acima mencionados são opcionalmente substituídos por um ou mais halogênios.

2. Composto de Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

R¹ representa hidrogênio ou halogênio;

R² representa hidrogênio ou halogênio;

R³ representa hidrogênio ou C₁-C₁₂ alcóxi;

R⁴ representa hidrogênio; e

R⁵ representa hidrogênio ou halogênio; e

sendo que o grupo alcóxi acima mencionado é opcional-

mente substituído por um ou mais halogênios.

3. Composto de Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que A é 1H-benzoimidazol-5-ila.

4. Composto de Fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R¹ é hidrogênio.

5. Composto de Fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R¹ é halogênio, tal como flúor.

6. Composto de Fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R² é hidrogênio.

7. Composto de Fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R² é halogênio, tal como flúor.

8. Composto de Fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que R³ representa -O-C₁₋₄alquila, opcionalmente substituída por um ou mais halogênios, tal como flúor.

9. Composto de Fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que R³ representa metóxi, difluoropropóxi ou difluorobutóxi.

10. Composto de Fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que R³ representa 2,2-difluoropropóxi ou 3,3-difluoropropóxi.

11. Composto de Fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que R⁵ é hidrogênio.

12. Composto de Fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que R⁵ é halogênio, tal como flúor.

13. Composto de Fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir do grupo que consiste em:

- 1 1-(1 H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-fenilazetidín-2-ona;
- 2 (R)-1-(1 H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-fenilazetidín-2-ona;
- 3 (S)-1-(1 H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-fenilazetidín-2-ona;
- 4 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(2,6-difluoro- 4-metoxifenil) azetidín-2-ona;
- 5 (R)-4-(4-(3,3-difluoropropóxi-2-fluorofenil)-1-(1H-benzo [d] imidazol-5-il)azetidín-2-ona;
- 6 (S)-4-(4-(3,3-difluoropropóxi-2-fluorofenil)-1-(1H-benzo [d] imidazol-5-il)azetidín-2-ona;
- 7 (R)-4-(4-(3,3-difluoropropóxi-2,3-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidín-2-ona;
- 8 (S)-4-(4-(3,3-difluoropropóxi-2,3-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidín-2-ona;
- 9 (R)-4-(4-(3,3-difluoropropóxi-2,6-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidín-2-ona;
- 10 (S)-4-(4-(3,3-difluoropropóxi-2,6-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidín-2-ona;
- 11 (R)-4-(4-(2,2-difluoropropóxi-2-fluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidín-2-ona;
- 12 (S)-4-(4-(2,2-difluoropropóxi-2-fluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidín-2-ona;
- 13 (R)-4-(4-(2,2-difluoropropóxi-2,3-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidín-2-ona;
- 14 (S)-4-(4-(2,2-difluoropropóxi-2,3-difluorofenil)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)azetidín-2-ona;
- 15 (R)-4-(4-(2,2-difluoropropóxi-2,6-difluorofenil)-1-(1 H-

benzo[d]imidazol-5-il)azetidín-2-ona;

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

17 (R)-1H-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-4-fenilazetidín-2-ona;

18 (S)-1H-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-4-fenilazetidín-2-ona;

19 4-(2,6 difluoro-4-metoxifenil)-1-(H-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)azetidín-2-ona;

20 (R)-4-(4-(3,3-difluoropropóxi)-2-fluorofenil)-1-(H-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)azetidín-2-ona;

21 (S)-4-(4-(3,3-difluoropropóxi)-2-fluorofenil)-1-(H-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)azetidín-2-ona;

22 (R)-4-(4-(3,3-difluoropropóxi)-2,3-difluorofenil)-1-(H-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)azetidín-2-ona;

23 (S)-4-(4-(3,3-difluoropropóxi)-2,3-difluorofenil)-1-(H-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)azetidín-2-ona;

24 (R)-4-(4-(3,3-difluoropropóxi)-2,6-difluorofenil)-1-(H-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)azetidín-2-ona;

25 (S)-4-(4-(3,3-difluoropropóxi)-2,6-difluorofenil)-1-(H-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)azetidín-2-ona;

26 (R)-4-(4-(2,2-difluoropropóxi)-2-fluorofenil)-1-(H-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)azetidín-2-ona;

27 (S)-4-(4-(2,2-difluoropropóxi)-2-fluorofenil)-1-(H-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)azetidín-2-ona;

28 (R)-4-(4-(2,2-difluoropropóxi)-2,3-difluorofenil)-1-(H-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)azetidín-2-ona; e

29 (S)-4-(4-(2,2-difluoropropóxi)-2,3-difluorofenil)-1-(H-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)azetidín-2-ona.

14. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, opcionalmente em combinação com um ou mais

diluentes ou veículos terapêuticamente aceitáveis.

15. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que compreende ainda pelo menos um composto, selecionado do grupo que consiste em neuroprotetores, fármacos antiparkinsonianos, inibidores de deposição de proteína amiloide, inibidores de síntese beta amiloide, antidepressivos, fármacos ansiolíticos, fármacos antipsicóticos e fármacos antiesclerose múltipla.

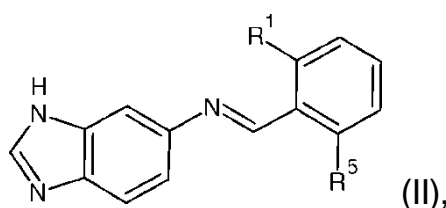
16. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 14 ou 15, caracterizada pelo fato de que compreende ainda pelo menos um composto, selecionado do grupo que consiste em inibidores de PEP, LiCl, inibidores de DP IV ou enzimas similares à DP IV, inibidores de acetilcolinesterase (ACE), realçadores de PIMT, inibidores de beta secretases, inibidores de gama secretases, inibidores de endopeptidase neutra, inibidores de fosfodiesterase-4 (PDE-4), inibidores de TNF-alfa, antagonistas de receptor muscarínico M1, antagonistas de receptor NMDA, inibidores de receptor sigma-1, antagonistas de histamina H3, agentes imunomoduladores, agentes imunossupressivos ou um agente selecionado do grupo que consiste em antegren (natalizumabe), Neurelan (fampridina-SR), campath (alentuzumabe), IR 208, NBI 5788/MSP 771 (tiplimotida), paclitaxel, Anergix.MS (AG284), SH636, Diferina (CD 271, adapaleno), BAY 361677 (interleucina-4), inibidores de metaloproteinase matriz, interferon-tau (trofoblastina) e SAIK-MS.

17. Uso do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que é na preparação de uma composição farmacêutica e/ou medicamento para tratamento de uma doença selecionada a partir do grupo que consiste em doença de Kennedy, câncer duodenal com ou sem infecções pelo *Helicobacter pylori*, câncer colorretal, síndrome Zollinger-Ellison, câncer gástrico com

ou sem infecções pelo *Helicobacter pylori*, condições psicóticas patológicas, esquizofrenia, infertilidade, neoplasia, respostas hospedeiras inflamatórias, câncer, metástase maligna, melanoma, psoríase, respostas imunes humorais e mediadas por célula prejudicadas, adesão de leucócito e processos de migração no endotélio, ingestão de alimento prejudicada, sono-vigília prejudicada, regulação homeostática prejudicada de metabolismo de energia, função autonômica prejudicada, equilíbrio hormonal prejudicado ou regulação prejudicada de fluidos corporais, esclerose múltipla, a síndrome de Guillain-Barre, poliradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica, dano cognitivo brando, doença de Alzheimer, Demência Familiar Britânica, Demência Familiar Dinamarquesa, neurodegeneração em Síndrome de Down, doença de Huntington, artrite reumatoide, aterosclerose, pancreatite e restenose.

18. Processo para preparação de um composto de Fórmula (I), como definido em com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que compreende:

(a) preparar um composto de Fórmula (I) a partir de um composto de Fórmula (II):



na qual

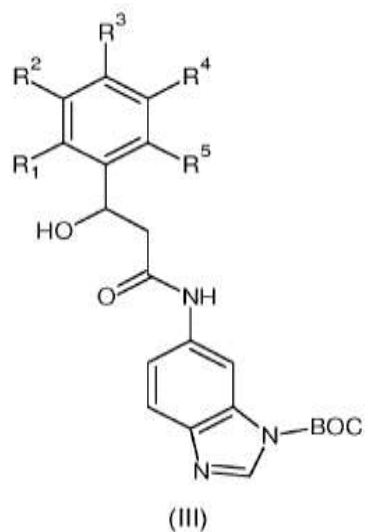
R^1 e R^5 são como definidos para os compostos de Fórmula (I), na reivindicação 1,

reagindo um composto de Fórmula (II) com ácido bromacético na presença de um catalisador adequado, tal como pó de zinco, e um agente de proteção, tal como cloreto de trimetilsilila (TMS-Cl);

ou

(b) preparar um composto de Fórmula (I) a partir de um

composto de Fórmula (III):



na qual

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como definidos para compostos de Fórmula (I), na reivindicação 1,

reagindo um composto de Fórmula (III) com dietilazodicarboxilato na presença de trifetilfosfina e um solvente adequado, tal como tetra-hidrofurano, e uma etapa de desproteção.