República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) PI 0211635-9 B1**

**(22) Data do Depósito:** 16/08/2002

**(45) Data de Concessão:** 24/07/2018

**(54) Título:** COMPOSTO CICLO-HEXIL-SULFONA, USO DO MESMO, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

**(51) Int.Cl.:** C07C 317/20; C07D 213/40; C07C 317/44; C07D 233/56; C07D 211/46; C07D 295/18; C07D 211/60; A61K 31/10; C07D 211/62; A61P 25/28

**(30) Prioridade Unionista:** 21/08/2001 GB 0120347.0, 21/08/2001 GB PCT/GB01/03741

**(73) Titular(es):** MERCK SHARP & DOHME LIMITED

**(72) Inventor(es):** IAN CHURCHER; KEVIN DINNELL; TIMOTHY HARRISON; SONIA KERRAD; ALAN JOHN NADIN; PAUL JOSEPH OAKLEY; DUNCAN EDWARD SHAW; MARTIN RICHARD TEALL; BRIAN JOHN WILLIAMS; SUSANNAH WILLIAMS

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 30/01/2004

"COMPOSTO CICLO-HEXIL-SULFONA, USO DO MESMO, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA"

A presente invenção refere-se a uma classe nova de compostos, aos seus sais, às composições farmacêuticas compreendendo-os, aos processos para a preparação deles e ao seu uso na terapia do corpo humano. Em particular, a invenção refere-se às sulfonas novas que modulam o processamento de APP por γ-secretase, e como conseqüência são úteis no tratamento ou na prevenção da doença de Alzheimer.

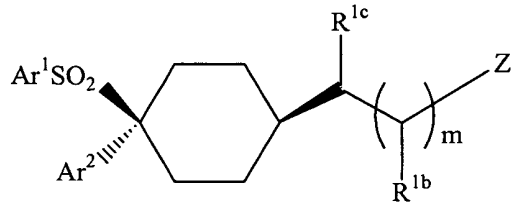
A doença de Alzheimer (AD) é a forma de demência mais prevalente. Embora seja essencialmente uma doença da velhice, que afeta até 10% da população acima da idade de 65 anos, AD também atinge, em um número significativo, pacientes mais jovens com uma predisposição genética. É um distúrbio neurodegenerativo, clinicamente caracterizado pela perda progressiva da memória e da função cognitiva, e é patologicamente caracterizada pela deposição de placas proteináceas extracelulares nas regiões cerebrais associativas e corticais dos sofredores. Estas placas compreende principalmente agregados fibrilares de peptídeo β-amilóide (Aβ). O papel de secretases, incluindo a γ-secretase putativa, no processamento de proteína precursora amilóide (APP) para formar Aβ está bem documentado na literatura e é revisto, por exemplo, em WO 01/70677.

Há relativamente poucos relatórios na literatura de compostos com atividade inibidora de γ-secretase, medida em ensaios baseados em célula. Estes são revistos em WO 01/70677. Muitos dos compostos relevantes são peptídeos ou derivados de peptídeo.

A presente invenção proporciona uma classe nova de compostos não-peptídicos que são úteis no tratamento ou na prevenção de AD pela modulação do processamento de APP pela γ-secretase putativa, interrompendo assim a produção de Aβ.

PI0216535

A presente invenção proporciona um composto de fórmula I:



I

na qual:

m é 0 ou 1;

Z representa CN, $OR^{2a}$, $CO_2R^{2a}$ ou $CON(R^{2a})_2$;

$R^{1b}$ representa H, $C_{1-4}$-alquila ou OH;

$R^{1c}$ representa H ou $C_{1-4}$-alquila;

$Ar^1$ representa fenila ou piridila, cada uma das quais possui 0-3 substituintes independentemente selecionados de halogênio, CN, $NO_2$, $CF_3$, OH, $OCF_3$, $C_{1-4}$-alcóxi ou $C_{1-4}$-alquila que opcionalmente possui um substituinte selecionado de halogênio, CN, $NO_2$, $CF_3$, OH e $C_{1-4}$- alcóxi;

$Ar^2$ representa fenila que está substituída nas posições 2 e 5 com halogênio;

$R^{2a}$ representa H, $C_{1-6}$-alquila, $C_{3-6}$-cicloalquila, $C_{3-6}$-cicloalquil-$C_{1-6}$-alquila, $C_{2-6}$-alquenila, cada uma das quais possui um substituinte selecionado de halogênio, CN, $NO_2$, $CF_3$, $OR^{2b}$, $CO_2R^{2b}$, $N(R^{2b})_2$, $CON(R^{2b})_2$, Ar ou COAr; ou $R^{2a}$ representa Ar; ou dois grupos $R^{2a}$ juntamente com um átomo de nitrogênio no qual estão mutuamente ligados podem completar um grupo N-heterociclila possuindo 0-4 substituintes independentemente selecionados de =O, =S, halogênio, $C_{1-4}$-alquila, CN, $NO_2$, $CF_3$, OH, $C_{1-4}$- alcóxi, $C_{1-4}$-alcoxicarbonila, $CO_2H$, amino, $C_{1-4}$-alquilamino, di($C_{1-4}$-alquil)-amino, carbamoíla, Ar ou COAr;

$R^{2b}$ representa H, $C_{1-6}$-alquila, $C_{3-6}$-cicloalquila, $C_{3-6}$-cicloalquil-$C_{1-6}$-alquila, $C_{2-6}$-alquenila, cada uma das quais opcionalmente possui um substituinte selecionado de halogênio, CN, $NO_2$, $CF_3$, OH, $C_{1-4}$-alcóxi, $C_{1-4}$-alcoxicarbonila, $CO_2H$, amino, $C_{1-4}$-alquilamino, di($C_{1-4}$-alquil)-

PI0216135

amino, carbamoíla, Ar e COAr; ou $R^{2b}$ representa Ar; ou dois grupos $R^{2b}$ juntamente com um átomo de nitrogênio no qual estão mutuamente ligados podem completar um grupo N-heterociclila possuindo 0-4 substituintes independentemente selecionados de =O, =S, halogênio, $C_{1-4}$-alquila, CN, $NO_2$, $CF_3$, OH, $C_{1-4}$-alcóxi, $C_{1-4}$-alcoxicarbonila, $CO_2H$, amino, $C_{1-4}$-alquilamino, di($C_{1-4}$-alquil)-amino, carbamoíla, Ar ou COAr;

Ar representa fenila ou heteroarila possuindo 0-3 substituintes selecionados de halogênio, $C_{1-4}$-alquila, CN, $NO_2$, $CF_3$, OH, $C_{1-4}$-alcóxi, $C_{1-4}$-alcoxicarbonila, $C_{1-4}$-alquilamino, di($C_{1-4}$-alquil)-amino, carbamoíla, $C_{1-4}$-alquilcarbamoíla e di($C_{1-4}$-alquil)-carbamoíla;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Onde uma variável ocorre mais de uma vez na fórmula I ou em um seu substituinte, as ocorrências individuais desta variável são independentes uma das outras, a não ser que seja especificado de outro modo.

Como aqui usada, a expressão "$C_{1-x}$-alquila" na qual x é um número inteiro maior do que 1 refere-se aos grupos alquila de cadeia linear ou ramificada nos quais o número de átomos de carbono constituintes está dentro da faixa de 1 a x. Grupos alquila particulares incluem metila, etila, n-propila, isopropila e t-butila. Expressões derivadas tais como "$C_{2-6}$-alquenila", hidróxi-$C_{1-6}$-alquila", "hetero-$C_{1-6}$-alquila", "$C_{2-6}$-alquinila" e "$C_{1-6}$-alcóxi" são para serem entendidos em uma maneira análoga.

A expressão "$C_{3-6}$-cicloalquila" como aqui usada refere-se aos sistemas de anel de hidrocarboneto não-aromático monocíclico ou bicíclico fundido compreendendo de 3 a 6 átomos no anel. Exemplos incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, e ciclo-hexenila.

A expressão "$C_{3-6}$-cicloalquil-$C_{1-6}$-alquila" como aqui usada inclui ciclopropilmetila, ciclobutilmetila, ciclopentilmetila e ciclo-hexilmetila.

A expressão "N-heterociclila" como aqui usada significa um sistema cíclico ou policíclico de até 10 átomos no anel selecionados de C, N,

PI0216135

O e S, no qual nenhum dos anéis constituintes é aromático e nos quais pelo menos um átomo do anel é nitrogênio e a ligação é por meio de citado nitrogênio do anel. Grupos N-heterociclila preferidos são sistemas monocíclicos de 4-6 membros, tais como azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, imidazolinila, oxazolidinila e tiazolidinila.

A expressão "heteroarila" como aqui usada significa um sistema cíclico ou policíclico de até 10 átomos no anel de C, N, O e S, no qual pelo menos um dos anéis constituintes é aromático e compreende pelo menos um átomo do anel que é diferente de carbono. Os grupos heteroarila preferidos são sistemas monocíclicos de 5 ou 6 membros tais como os grupos piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, pirrolila, furila, tienila, pirazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, imidazolila, oxadiazolila, triazolila e tiadiazolila. Outros exemplos de grupos heteroarila incluem tetrazol, 1,2,4-triazina e 1,3,5-triazina.

O termo "halogênio" como aqui usado inclui flúor, cloro, bromo e iodo, dos quais flúor e cloro são preferidos.

Para uso em medicina, os compostos de fórmula I podem estar vantajosamente na forma de sais farmaceuticamente aceitáveis, mas outros sais podem ser úteis na preparação de citados compostos ou de seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Os sais farmaceuticamente aceitáveis adequados dos compostos desta invenção incluem sais de adição de ácido, tais como aqueles formados com ácidos clorídrico, sulfúrico, metanossulfônico, fumárico, maleico, succínico, acético, benzóico, oxálico, cítrico, tartárico, carbônico ou fosfórico, e, onde os compostos da invenção trazem um grupo ácido, sais de sódio, potássio, cálcio ou magnésio, e sais formados com ligantes orgânicos apropriados, por exemplo sais de amônio quaternário ou sais de piridínio.

Onde os compostos de acordo com a invenção possuem pelo

PI0216035

menos um centro assimétrico, podem conseqüentemente existir como enanciômeros. Onde os compostos de acordo com a invenção possuem dois ou mais centros assimétricos, podem adicionalmente existir como diastereoisômeros. É para ser entendido que todos tais isômeros e suas misturas em qualquer proporção estão englobados dentro do escopo da presente invenção.

Independentemente da presença ou ausência de centros assimétricos, certos compostos de acordo com a invenção podem existir como enanciômeros em virtude da assimetria da molécula como um todo. É para ser entendido que em tais casos ambos os enanciômeros, e as suas misturas em qualquer proporção, estão incluídos dentro do escopo da invenção, e que as fórmulas estruturais mostrando as moléculas deste tipo devem ser representativas de ambos os possíveis enanciômeros, a não ser que sejam indicadas de outro modo.

Nos compostos de fórmula I, $Ar^1$ representa piridila ou fenila opcionalmente substituída, em particular 3-piridila ou fenila opcionalmente substituída. $Ar^1$ é preferivelmente selecionado de grupos fenila substituídos na posição 4 com halogênio, metila ou trifluorometila e grupos fenila substituídos nas posições 3 e 4 com halogênio.

$Ar^2$ é preferivelmente 2,5-difluorofenila.

Em modalidades particulares, $Ar^1$ é 4-clorofenila ou 4-trifluorometilfenila e $Ar^2$ é 2,5-difluorofenila.

$R^{1b}$ tipicamente representa H, metila ou OH, preferivelmente H.

$R^{1c}$ tipicamente representa H ou metila, preferivelmente H.

Quando m for 1, $R^{1b}$ e $R^{1c}$ preferivelmente mas não ambos representarão $C_{1-4}$-alquila.

Valores particulares de $R^{2a}$ incluem H, fenila, piridila, $C_{3-6}$-cicloalquila (tais como ciclopropila, ciclobutila e ciclopentila), $C_{3-6}$-

PI0216135

cicloalquil-$C_{1-6}$-alquila (tal como ciclopropilmetila), $C_{2-6}$-alquenila (tal como alila), e $C_{1-6}$-alquila linear ou ramificada que está opcionalmente substituída com $CF_3$, Ar, $OR^{2b}$, $N(R^{2b})_2$, $CO_2R^{2b}$ ou $CON(R^{2b})_2$.

Exemplos de grupos N-heterociclila representados por $N(R^{2b})_2$ incluem piridin-1-ila (opcionalmente substituída com OH, $CO_2H$, $CO_2C_{1-4}$-alquila, Me ou Ph), piperazin-1-ila (opcionalmente substituída com Me ou Ph), morfolin-4-ila, tiomorfolin-4-ila, 1,1-dioxotiomorfolin-4-ila, 2-oxo-imidazolin-1-ila, 5,5-dimetil-2,2-dioxo-oxazolidin-3-ila, 2,5-dioxo-imidazolidin-1-ila, 2-oxo-oxazolidin-3-ila, 2-oxo-piridin-1-ila, e 2-oxo-pirrolidin-1-ila.

$R^{2b}$ tipicamente representa H ou $C_{1-4}$-alquila.

Quando Z representar $OR^{2a}$, $R^{2a}$ apropriadamente representará H, Ar (especialmente piridila), alquila (tal como metila, etila, propila ou butila, ou alquila substituída (especialmente $CH_2Ar$ tal como benzila ou piridilmetila).

Quando Z representar $CO_2R^{2a}$, $R^{2a}$ apropriadamente representará H ou alquila (tal como metila, etila, propila ou butila).

Quando Z representa $CON(R^{2a})_2$, os grupos $R^{2a}$ independentemente representam H ou alquenila, cicloalquilalquila ou alquila opcionalmente substituída, ou juntos completam um grupo N-heterociclila. Muito apropriadamente, um $R^{2a}$ representa H e os outros representam H, alquila (tal como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, sec-butila, terc-butila ou 1-etil-propila), alquenila (tal como alila), cicloalquila (tal como ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentila), cicloalquilalquila (tal como ciclopropilmetila) ou alquila substituída (tal como alquila substituída com Ar, especialmente 2-piridiletila, 3-(imidazolil-1-il)-propila, ou 2-feniletila; ou alquila substituída com $CF_3$, $CO_2R^{2b}$, ou $CON(R^{2b})_2$, especialmente 2,2,2-trifluoroetila, metoxicarbonilmetila ou carbamoilmetila). Alternativamente, os dois grupos $R^{2a}$ completam um grupo N-heterociclila, tal como morfolina,

PI0216335

tiomorfolina, tiomorfolina-1,1-dióxido, 4-metilpiperazina, 4-fenilpiperazina, piperidina, 4-hidroxipiperidina ou piperidina que está substituída na posição 3 ou 4 com $CO_2R^{2b}$ e/ou $C_{1-4}$-alquila, especialmente 3- ou 4-carboxipiperidina, 3- ou 4-etoxicarbonilpiperidina, 3-carbóxi-3-metilpiperidina ou 3-etoxicarbonil-3-metilpiperidina.

Exemplos de compostos individuais de acordo com a fórmula I são proporcionados na seção de Exemplos aqui anexada.

Os compostos de fórmula I possuem uma atividade como moduladores do processamento de APP por γ-secretase.

A invenção também proporciona composições farmacêuticas compreendendo um ou mais compostos de fórmula I ou os seus sais farmaceuticamente aceitáveis e um veículo farmaceuticamente aceitável. Preferivelmente estas composições estão nas formas de dosagem unitária tais como tabletes, pílulas, cápsulas, pós, grânulos, suspensões ou soluções parenterais estéreis, borrifos líquidos ou aerossóis dosados, gotas, ampolas, emplastros transdermais, dispositivos de auto-injetor ou supositórios; para administração oral, parenteral, intranasal, sublingual ou retal, ou para administração por inalação ou insuflação. Para a preparação de composições sólidas tais como tabletes, o ingrediente ativo principal é misturado com um veículo farmacêutico, tal como os ingredientes de preparação de tablete convencionais conhecidos por aquelas pessoas experientes na técnica, por exemplo como os descritos em WO 01/70677, e transformado em formas de dosagem unitária. Formas de dosagem unitária típicas contêm de 0,1 mg a 500 mg, por exemplo 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 10 mg ou 200 mg, de ingrediente ativo. Tabletes ou pílulas de nova composição podem se revestidos ou diferentemente compostos para proporcionarem uma forma de dosagem que confere a vantagem de ação prolongada, como descrita, por exemplo, em WO 01/70677.

As formas líquidas nas quais as composições novas da

PI0216395

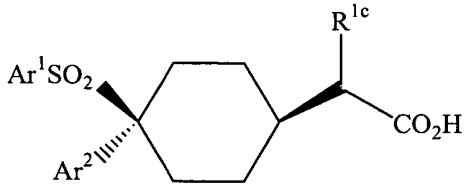
presente invenção podem ser incorporadas para administração oral ou por injeção incluem soluções aquosas, adequadamente xaropes aromatizados, suspensões aquosas ou oleosas, e emulsões aromatizadas com óleos edíveis, como descritas em WO 01/70677.

A presente invenção também proporciona um composto de fórmula I ou um seu sal farmaceuticamente aceitável para uso em um método de tratamento do corpo humano. Preferivelmente o tratamento é para uma condição associada com a deposição β-amilóide. Preferivelmente a condição é uma doença neurológica possuindo deposição β-amilóide associada tal como a doença de Alzheimer.

Também é descrito um método de tratamento de um indivíduo sofrendo de ou propenso à doença de Alzheimer que compreende a administração a este indivíduo de uma quantidade efetiva de um composto de fórmula I ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Para o tratamento ou a prevenção da doença de Alzheimer, um nível de dose adequado é de cerca de 0,01 mg/kg por dia a 250 mg/kg por dia, preferivelmente de cerca de 0,05 mg/kg por dia a 100 mg/kg por dia, e especialmente de cerca de 0,1 mg/kg de peso corporal a 50 mg/kg de peso corporal por dia. Os compostos podem ser administrados em um regime de 1 a 4 vezes por dia. Em alguns casos, contudo, a dosagem fora destes limites pode ser empregada.

Os compostos de fórmula I na qual m é 0 e Z é $CO_2R^{2a}$ ou $CON(R^{2a})_2$ podem ser preparados pelo acoplamento de um ácido carboxílico (1) com (respectivamente) $R^{2a}OH$, ou $HN(R^{2a})_2$,



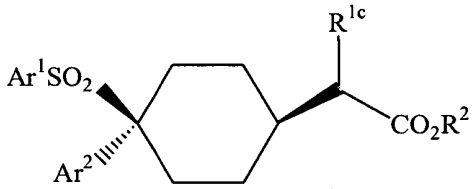

**(1)**

na qual $Ar^1$, $Ar^2$, $R^{1c}$, e $R^{2a}$ possuem os mesmos significados como acima.

PI0216375

Qualquer uma das técnicas de acoplamento padrão pode ser usada, incluindo a utilização de agentes de acoplamento tais como dimetilaminopiridina, hidroxibenzotriazol, diciclo-hexilcarbodiimida, carbonilimidazol e semelhantes. Em um método preferido, o ácido é convertido no cloreto de ácido correspondente (por exemplo pelo tratamento com cloreto de oxalila em solução de DMF) e reagido diretamente com o nucleófilo desejado. Em outro método preferido, o ácido é convertido em um derivado de éster ativo tal como o éster de pentafluorofenol (por exemplo por acoplamento com o fenol na presença de diciclo-hexilcarbodiimida), e este intermediário é reagido com o nucleófilo desejado.

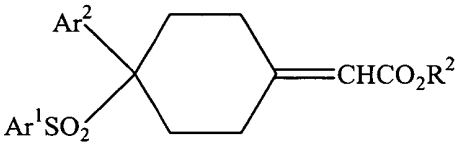
Os ácidos (1) tornam-se disponíveis por hidrólise dos ésteres (2), tipicamente sob condições alcalinas tal como o tratamento com LiOH em solução etanólica:




**(2)**

na qual $R^2$ representa alquila tal como metila ou etila, e $Ar^1$, $Ar^2$ e $R^{1c}$ possuem os mesmos significados acima.

Os ésteres (2) tornam-se disponíveis por redução dos derivados de alquilideno (3), opcionalmente seguida por alquilação com ($C_{1-4}$-alquil)-L no qual L é um grupo de saída (especialmente brometo ou iodeto) quando $R^{1c}$ for diferente de H:




**(3)**

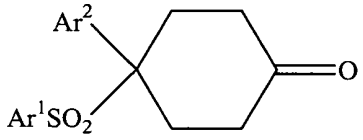
na qual $Ar^1$, $Ar^2$ e $R^2$ possuem os mesmos significados como acima. A redução pode ser conduzida usando boro-hidreto de sódio e cloreto de níquel (II) em etanol, enquanto que a alquilação opcional pode ser efetuada por

PI0216035

tratamento do éster (2, $R^{1c}$ = H) com base forte (por exemplo bis(trimetil-silil)-amida-sódica) em um solvente aprótico em temperatura baixa, seguida pelo tratamento com ($C_{1-4}$-alquil)-L e aquecimento para a temperatura ambiente.

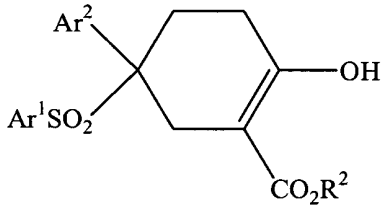
Se desejado, os ésteres insaturados (3) podem ser hidrolisados para os ácidos correspondentes e convertidos em amidas pela reação com $HN(R^{2a})_2$ antes da redução da ligação olefínica.

Os ésteres insaturados (3) tornam-se disponíveis a partir da condensação de uma cetona (4) com $Ph_3P{=}CHCO_2R^2$:

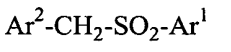



**(4)**

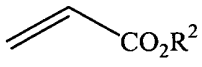
na qual $Ar^1$, $Ar^2$ e $R^2$ possuem os mesmos significados como acima, enquanto que as cetonas (4) tornam-se disponíveis pela descarboxilação dos enóis (5), que por sua vez são formados pela reação de uma sulfona (6) com pelo menos dois equivalentes de um acrilato (7):




(5)




(6)




(7)

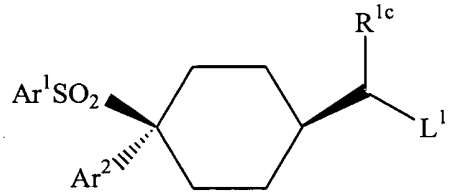
nas quais $Ar^1$, $Ar^2$ e $R^2$ possuem os mesmos significados como acima. A descarboxilação pode ser realizada pelo aquecimento a 150°C em DMSO na presença de cloreto de sódio e água, enquanto que a reação de (6) com (7) pode ser conduzida na temperatura ambiente em um solvente inerte tal como THF na presença de uma base forte tal como t-butóxido de potássio.

As sulfonas (6) são preparadas pela oxidação de tioéteres $Ar^2$-$CH_2$-$SAr^1$ (8), que por sua vez são formados pela reação de tióis $Ar^1SH$ (9) com derivados de benzila $Ar^2$-$CH_2$-L (10), nos quais L é um grupo de saída tal como cloreto ou brometo e $Ar^1$ e $Ar^2$ possuem os mesmos significados acima.

PI0216135

A reação entre (9) e (10) ocorre em um solvente inerte tal como diclorometano na presença de uma base tal como trietilamina, enquanto que a oxidação de (8) a (6) é convenientemente efetuada por ácido m-cloro-peróxi-benzóico, também em um solvente inerte tal como diclorometano.

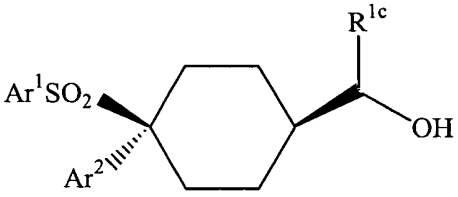
Compostos de fórmula I na qual m é 0 e Z é CN ou $OR^{2a}$ podem ser obtidos pela reação de um éster de sulfonato (11) com (respectivamente) íon cianeto ou $R^{2a}OH$:




**(11)**

na qual $L^1$ representa um grupo de saída sulfonato (tal como mesilato, tosilato ou triflato) e $Ar^1$, $Ar^2$, $R^{1c}$ e $R^{2a}$ possuem os mesmos significados acima. A reação de deslocamento pode ser realizada em DMF em temperatura elevada, por exemplo de cerca de 80°C. Quando o nucleófilo é $R^{2a}OH$, é vantajosa a geração do ânion correspondente pelo tratamento com hidreto de sódio antes da reação com (11).

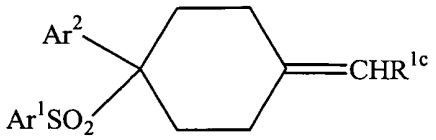
Os sulfonatos (11) são preparados pela reação dos álcoois (12) com o cloreto de sulfonila apropriado (por exemplo sob condições anidras em temperatura baixa na presença de uma amina terciária).




**(12)**

Os álcoois (12) tornam-se disponíveis a partir da hidroboração de alquenos (13):

PI0216535




(13)

na qual $Ar^1$, $Ar^2$ e $R^{1c}$ possuem os mesmos significados acima. O processo tipicamente envolve a reação com borano em THF na temperatura ambiente, seguida pelo tratamento com peróxido de hidrogênio alcalino e pela separação do *cis*-isômero desejado por cromatografia. Alquenos (13) tornam-se disponíveis a partir de cetonas (4) por condensação com $Ph_3P=CHR^{1c}$ na qual $R^{1c}$ possui o mesmo significado acima.

Uma rota alternativa para os álcoois (12) nos quais $R^{1c}$ é H envolve a redução de uma cetona (4) (por exemplo usando boro-hidreto) ao álcool secundário correspondente (14), a conversão do citado álcool (14) ao correspondente mesilato (ou grupo de saída equivalente), efetuação de substituição nucleofílica com íon cianeto, hidrólise da nitrila resultante ao ácido carboxílico correspondente, seguida pela redução ao álcool primário. A hidrólise é tipicamente realizada sob condições ácidas (por exemplo em uma mistura de ácido acético e HCl conc. a 110°C) e a redução é convenientemente conduzida pelo tratamento subseqüente com cloroformiato de isobutila e boro-hidreto em THF.

Os compostos de fórmula I na qual m é 1 e $R^{1b}$ é H ou $C_{1-4}$-alquila podem ser obtidos via oxidação de um álcool (12) ao correspondente aldeído ou cetona, e a elaboração do seu grupo carbonila na maneira descrita previamente em conexão com a conversão das cetonas (4) em compostos de fórmula (I) nos quais m é 0. Por exemplo, a oxidação de álcoois (12) nos quais $R^{1c}$ é H proporciona os ciclo-hexanocarboxaldeídos correspondentes, que podem ser condensados com $Ph_3P=CO_2Et$ para proporcionar etil-ésteres de ácidos 2-ciclo-hexilpropenóico. Estes por sua vez podem ser hidrogenados aos correspondentes 2-ciclo-hexilpropanoatos de etila, que opcionalmente podem ser submetidos à alquilação, e/ou à hidrólise aos correspondentes

PI0216735

ácidos, e/ou convertidos a uma variedade de derivados de éster alternativos ou de amida.

Onde não estiverem propriamente comercialmente disponíveis, os materiais iniciais e os reagentes empregados nos esquemas de síntese descritos acima podem ser obtidos pela aplicação de técnicas padrão de síntese orgânica em materiais comercialmente disponíveis.

Será reconhecido que muitos dos esquemas de síntese descritos acima podem ocasionar misturas de estereoisômeros. Em particular, certos produtos podem ser formados como misturas de *cis*- e *trans*-isômeros nos quais um substituinte de anel específico está no mesmo lado ou em lado oposto do anel como o grupo aril-sulfonila. Tais misturas podem ser separadas por meios convencionais tais como cristalização fracionada e cromatografia preparativa.

Certos compostos de acordo com a invenção podem existir como isômeros ópticos devido à presença de um ou mais centros quirais ou por causa da assimetria total da molécula. Tais compostos podem ser preparados na forma racêmica, ou enanciômeros individuais podem ser preparados quer por síntese enancioespecífica quer por resolução. Os compostos novos podem, por exemplo, ser resolvidos em seus enanciômeros componentes por técnicas padrão tal como HPLC preparativa, ou pela formação de pares diastereoisoméricos pela formação de sal com um ácido opticamente ativo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-d-tartárico e/ou ácido (+)-di-p-toluoil-l-tartárico, seguida por cristalização fracionada e regeneração da base livre. Os compostos novos também podem se resolvidos pela formação de amidas ou ésteres diastereoisoméricos, seguida por separação cromatográfica e remoção do auxiliar quiral.

Durante qualquer um dos esquemas de síntese acima pode ser necessária e/ou desejável a proteção de grupos sensíveis ou reativos sobre qualquer uma das moléculas consideradas. Isto pode ser realizado por

PI0216535

intermédio de grupos protetores 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. Os grupos protetores podem ser removidos em um estágio subseqüente conveniente usando métodos conhecidos na técnica.

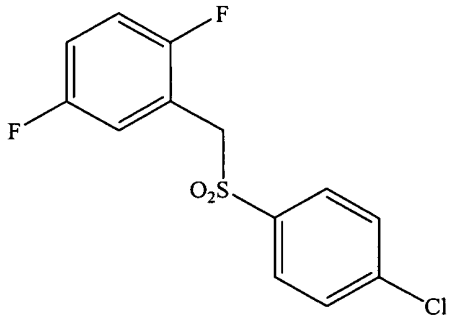
Os métodos apropriados de ensaio do nível de atividade dos compostos da presente invenção em relação à γ-secretase são descritos em WO 01/70677 e em *Biochemistry*, **2000**, 39(30), 8698-8704.

Os Exemplos da presente invenção terão todos uma $ED_{50}$ menor do que 10 μM, preferivelmente menor do que 1 μM e mais preferivelmente menor do que 100 nM em pelo menos um dos ensaios referidos acima.

Os seguintes exemplos ilustram a presente invenção.

**EXEMPLOS**

**Intermediário 1**

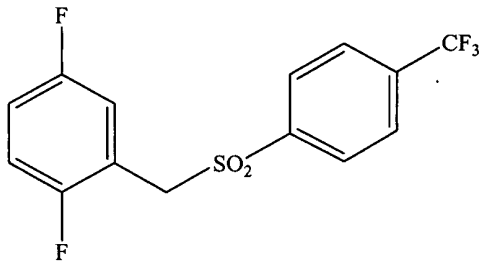



4-Cloro-tio-fenol (3,6 g, 0,025 mol) em diclorometano (100 ml) foi tratado com brometo de 2,5-difluorobenzila (5,17 g, 0,025 mol) e trietilamina (3,9 ml, 0,028 mol), a reação foi agitada por 2 horas depois diluída com diclorometano (250 ml) e lavada com água (100 ml) e salmoura (100 ml). A camada orgânica separada foi seca ($MgSO_4$) e evaporada até a secura. O produto foi purificado pela passagem descendente através de uma coluna curta de sílica eluindo com misturas de hexano - acetato de etila. 5,12 g. $^1H$ RMN $CDCl_3$ 7,23, (4H, s), 6,69-6,86 (3H, m) e 4,04 (2H, s).

PI0216135

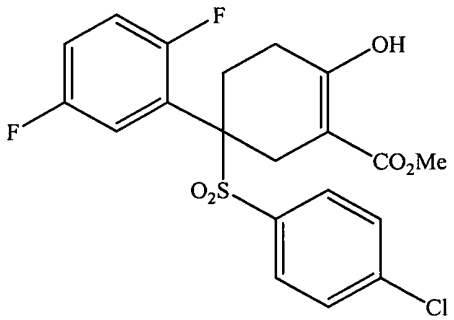
Este tioéter (5,12 g, 0,018 mol) foi dissolvido em diclorometano (100 ml) e tratado com ácido m-cloro-peróxi-benzóico (14,3 g, 0,042 mol, 50% p/p) e agitado por 2 horas. A reação foi então lavada com $Na_2S_2O_5$ (solução a 5%, 100 ml), salmoura (50 ml), seca ($MgSO_4$) e evaporada até a secura. O produto de sulfona foi purificado sobre sílica eluindo com misturas de hexano - acetato de etila. 3,6 g. $^1H$ RMN $CDCl_3$ 7,61 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,45 (2H, d, J=8,6Hz), 7,13-7,08 (1H, m), 7,05-7,01 (1H, m), 7,05-7,00 (1H, m), 6,99-6,87 (1H, m) e 4,36 (2H, s).

**Intermediário 2**




Preparado como para o Intermediário I, usando 4-trifluorometiltiofenol, e obtido como um sólido. $^1H$ RMN (360 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85-7,83 (2H, m), 7,76-7,74 (2H, m), 7,15-7,10 (1H, m), 7,06-7,0 (1H, m), 6,92-6,86 (1H, m) e 4,46 (2H, s).

**Preparação 1**

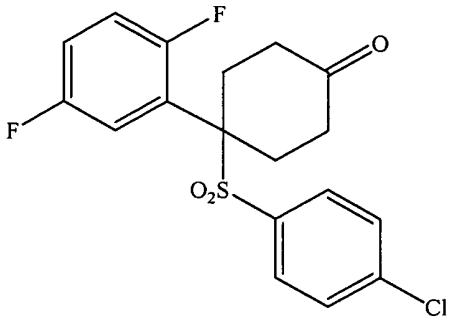



O Intermediário I (1 g, 3,31 mmol) e acrilato de metila (0,84 ml, 9,27 mmol) em tetraidrofurano (30 ml) foram tratados por gotejamento com t-butóxido de potássio (3,64 ml, solução a 1 M em tetraidrofurano, 3,64 mmol). A reação foi agitada por 2 horas, diluída com acetato de etila (100 ml) e lavada com água (50 ml) e salmoura (50 ml). A fase orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$) e evaporada até a secura, e o produto foi purificado sobre sílica

PI0216838

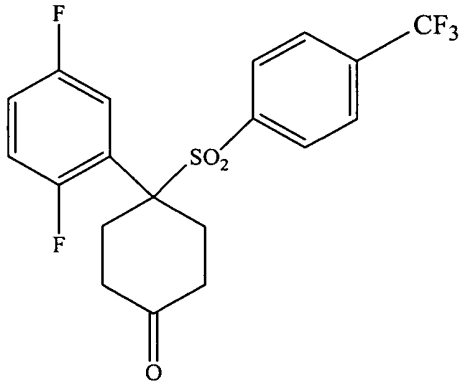
usando misturas de hexano - acetato de etila. (1,0 g). $^1$H RMN $CDCl_3$ 12,0 (1H, s), 7,41 (4H, s), 7,06-7,0 (2H, m), 6,87-6,81 (1H, s), 3,81 (3H, s), 3,38 (1H, d, J=3,2, 15,8 Hz), 3,02-2,92 (2H, m), 2,52 (1H, dd, J=5,7, 18,5 Hz), 2,3-2,2 (1H, m) e 2,2-2,1 (1H, m).

**Preparação 2**




O éster da Preparação 1 (1,0 g, 2,25 mmol) em dimetil-sulfóxido (10 ml) foi tratado com NaCl (0,3 g, 4,96 mmol) e água (0,9 ml, 4,96 mmol) e aquecido a 150°C por 2 horas. A mistura reacional esfriada foi diluída com acetato de etila (100 ml), lavada com $NH_4Cl$ saturado (100 ml), e a fase orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$) e evaporada até a secura. O produto foi purificado sobre sílica usando misturas de hexano - acetato de etila. 0,5 g. $^1$H RMN $CDCl_3$ 7,43-7,37 (4H, m), 7,22-7,1 (2H, m), 6,97-6,9 (1H, m), 3,05-2,98 (2H, m) e 2,61-2,53 (2H, m).

**Preparação 3**

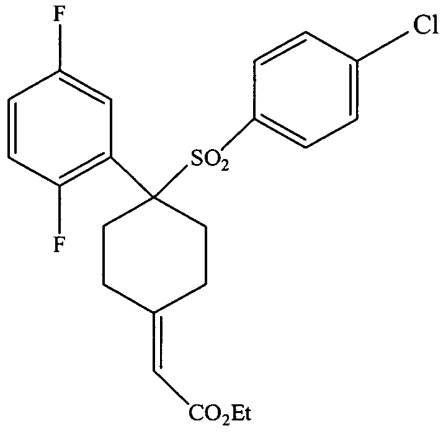



Preparado pelos procedimentos das Preparações 1 e 2 usando o Intermediário 2 para dar o produto como um sólido. (0,3 g). $^1$H RMN (360 MHz, $CDCl_3$) δ 7,71-7,69 (2H, d, J=7,5 Hz), 6,62-6,60 (2H, d, J= 7,4 Hz), 7,22-7,11 (2H, m), 6,95-6,88 (1H, m), 3,02-2,99 (2H, m), 2,63-2,54 (4H, m) e

PI0216135

2,25-2,16 (2H, m).

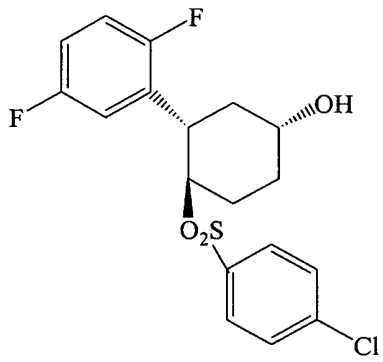
**Preparação 4**



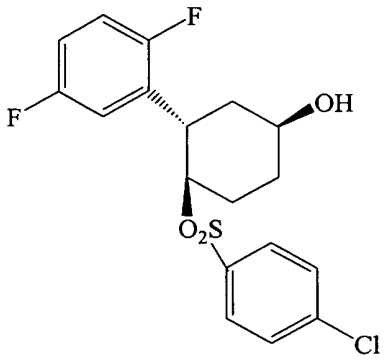

(Dietóxi-fosfinil)-acetato de etila (5,16 ml, 26 mmol) foi adicionado por gotejamento em uma lama de hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo mineral, 988 mg, 24,7 mmol) em tetraidrofurano (60 ml) e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 h. A cetona da Preparação 2 (5g, 13 mmol) em tetraidrofurano (50 ml) foi adicionada por gotejamento durante 20 min. e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 18 h. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com acetato de etila. As frações orgânicas combinadas foram lavadas com água, secas ($MgSO_4$) e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de vaporização instantânea sobre sílica gel, eluindo com iso-hexano : EtOAc (85:15), para dar o produto como um sólido branco (5,2 g, 88%). $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41-7,36 (4H, m), 7,18-7,13 (1H, m), 7,11-7,05 (1H, m), 6,93-6,86 (1H, m), 5,64 (1H, s), 4,14-4,10 (2H, m), 3,99-3,96 (1H, m), 2,91-2,80 (2H, m), 2,42-2,38 (1H, m), 2,31-2,04 (3H, m), 1,89-1,78 (1H, m), 1,28-1,24 (3H, m).

**Preparação 5**

PI0216135



(a)



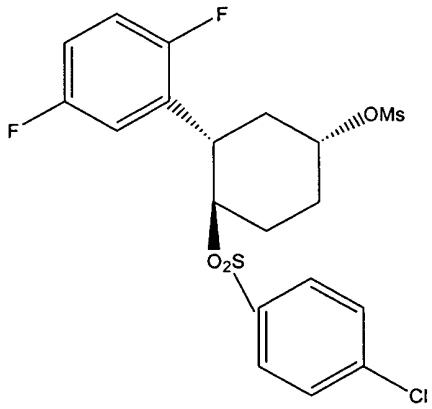
(b)

A cetona da Preparação (2), (0,1 g, 0,26 mmol) em metanol (2 ml) foi tratada com $NaBH_4$ (0,098 g, 0,26 mmol) e agitada por 1 hora. A reação foi interrompida com HCl (1 N, 10 ml), diluída com acetato de etila (20 ml), depois a fase orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$) e evaporada até a secura. Os produtos *cis* e *trans* foram purificados sobre sílica eluindo com misturas de hexano - acetato de etila.

(a) (*trans*) 0,052g, $^1H$ RMN $CDCl_3$ 7,39-7,33 (4H, m), 7,11-7,02 (2H, m), 6,88-6,82 (1H, m), 3,80-3,73 (1H, m), 2,80-2,60 (2H, m), 2,22-2,16 (2H, m), 2,08-2,04 (2H, m), 1,53(1H, br) e 1,27-1,13 (2H, m).

(b) (*cis*) $^1H$ RMN ($CDCl_3$) 7,40 (4H,s), 7,16-7,03 (2H, m), 6,90-6,83 (1H,m), 3,97-3,95 (1H, m), 3,77-3,68 (1H, m), 3,51-3,49 (1H, m), 2,61-2,53 (2H, m), 1,91-1,83 (2H, m) e 1,50-1,42 (2H, m).

**Preparação 6**

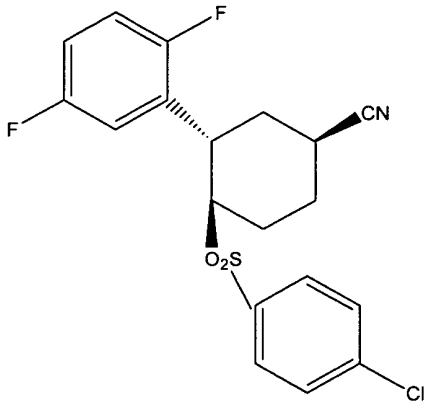


O *trans*-ciclo-hexanol da Preparação 5 (2,7 g, 6,9 mmol) e trietilamina (1,45 ml, 10,3 mmol) em diclorometano (50 ml) foram tratados com cloreto de metanossulfonila (0,645 ml, 8,9 mmol) a -30°C. Após 30

PI0216135

minutos a mistura foi lavada com água (20 ml), ácido cítrico aquoso a 10% (20 ml) e hidrogeno carbonato de sódio aquoso saturado (50 ml), seca ($MgSO_4$) e evaporada até a secura. O sólido foi triturado com éter para dar o mesilato (2,6 g). $^1H$ RMN ($CDCl_3$) 7,40-7,37 (4H, m), 7,12-7,07 (2H, m), 6,92-6,83 (1H, m), 4,78-4,65 (1H, m), 2,96 (3H, s), 2,88-2,52 (2H, m), 2,29-2,21 (4H, m) e 1,59-1,47 (2H, m).

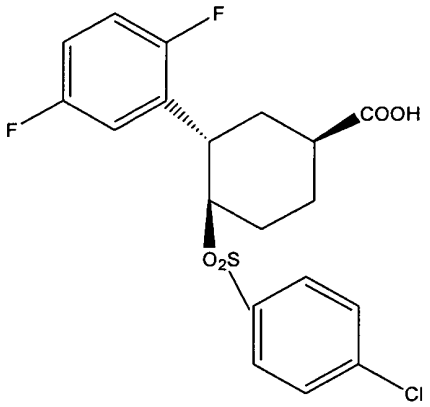
**Preparação 7**




O *trans*-mesilato da Preparação 6 (103 mg, 0,22 mmol) foi dissolvido em tolueno (20 ml) e adicionado em uma amostra pré-azeotropada de cianeto de tetrabutilamônio (354 mg, 1,32 mmol) e a mistura foi aquecida a 70°C durante 18 h e depois esfriada para a temperatura ambiente. A solução foi diluída com água (10 ml) e lavada com acetato de etila (2 x 50 ml). A fase orgânica foi lavada com salmoura (10 ml), seca ($MgSO_4$) e evaporada. O óleo transparente obtido foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel eluindo com acetato de etila 10-20% em hexanos, para dar o cianeto. $^1H$ RMN ($CDCl_3$) 7,42-7,36 (4H, s), 7,10-7,05 (2H, m), 6,89-6,84 (1H, m), 2,88-2,86 (1H, m), 2,76-2,72 (2H, m), 2,52-2,45 (1H,m), 2,12-2,07 (1H, m) e 1,56-1,49 (1H, m).

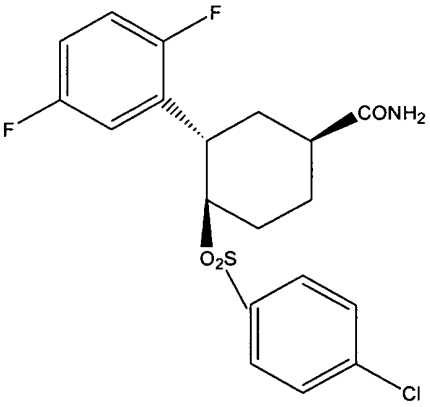
**Preparação 8**

PI0216135




O cianeto da Preparação 7 (143 mg, 0,36 mmol) foi dissolvido/suspenso em uma mistura de ácido acético glacial (10 ml) e HCl conc. (6 ml) e aquecido a 110°C por 15 horas. A mistura foi esfriada, diluída com acetato de etila e lavada com água (x3), seca ($MgSO_4$) e evaporada até a secura. Este resíduo bruto (153 mg) foi purificado por TLC preparativa (metanol a 5% em diclorometano / ácido acético a 1%). $^1H$ RMN ($CDCl_3$) 7,38-7,35 (4H, s), 7,08-7,06 (2H, m), 6,90-6,84 (1Hm), 2,65- 2,58 (2H, m), 2,38-2,33 (3H, m), e 1,75-1,49 (4H, m).

**Preparação 9**

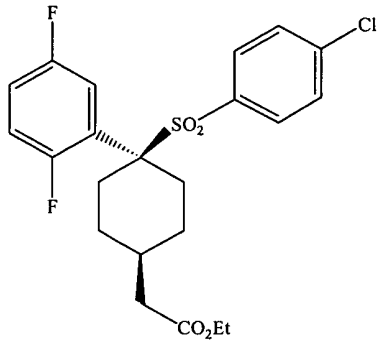



O cianeto da Preparação 8 (50 mg, 0,12 mmol) foi dissolvido em uma mistura de tetraidrofurano (4,5 ml) e água (0,5 ml) e agitado a 20°C. A mistura foi tratada com peróxido de hidrogênio (20 ml, 0,6 mmol) e depois com hidróxido de lítio (6 mg, 0,25 mmol) por 2 horas. Peróxido de hidrogênio (20 ml, 0,6 mmol) e depois hidróxido de lítio (6 mg, 0,25 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 72 horas. A mistura foi esfriada, diluída com acetato de etila e lavada com água (x2) e

PI0216135

bissulfito de sódio saturado, seca ($MgSO_4$) e evaporada até a secura. Este resíduo bruto (51 mg) foi purificado por TLC preparativa (acetato de etila a 20% em hexanos). $^1H$ RMN ($CDCl_3$) 7,37 (4H, s), 7,10-7,02 (2H, m), 6,90-6,84 (1H, m), 5,57 (2H, brs), 2,54-2,48 (3H, m), 2,43-2,39 (1H, m), 2,19-2,15 (2H, m) e 1,62-1,50 (3H, m).

**Exemplo 1**

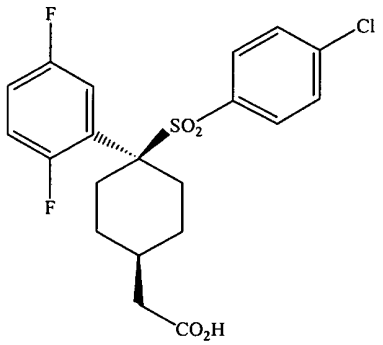



Boro-hidreto de sódio (313 mg, 8,23 mmol) foi adicionado em uma mistura de éster insaturado da Preparação 4 (3,74 g, 8,23 mmol) e cloreto de níquel (II) (2,67 g, 20,6 mmol) em etanol (100 ml). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 20 min., depois água (100 ml) foi adicionada. A mistura foi filtrada através de HyFlo®, lavando com etanol e acetato de etila. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi dividido entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi coletada, seca ($MgSO_4$) e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de vaporização instantânea sobre sílica-gel, eluindo com iso-hexano : EtOAc (85:15), para dar o *cis*-isômero de eluição mais rápida, como um óleo (1,36 g, 36%), $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,37-7,30 (4H, m), 7,09-7,00 (2H, m), 6,86-6,79 (1H, m), 4,14 (2H, q, J=7,1 Hz), 2,47 (2H, d, J=7,6 Hz), 2,46-2,38 (2H, m), 2,19-2,14 (1H, m), 1,76-1,71 (2H, m), 1,57-1,48 (4H, m), 1,27 (3H, t, J 7,1 Hz);

e também o *trans*-isômero de eluição mais lenta, como um óleo (200 mg, 5,3%).

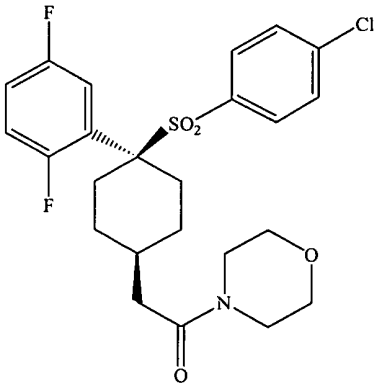
**Exemplo 2**

PI0216535



Hidróxido de lítio (350 mg, 14.57 mmol) foi adicionado em uma solução de *cis*-éster do Exemplo 1 (1,33 g, 2,91 mmol) em etanol (40 ml). A mistura foi desgaseificada e agitada na temperatura ambiente sob gás nitrogênio por 5 h. A mistura foi derramada em ácido clorídrico aquoso (1 M) e extraída com acetato de etila. O extrato orgânico foi seco ($MgSO_4$) e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para dar um sólido branco que foi depois cristalizado em IPA para dar o produto como um sólido branco (950 mg, 76%). $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,51-7,49 (2H, m), 7,40-7,37 (2H, m), 7,19-7,10 (2H, m), 7,00-6,94 (1H, m), 2,51-2,35 (6H, m), 2,13-2,10 (1H, m), 1,78-1,74 (2H, m), 1,57-1,50 (2H, m).

**Exemplo 3**



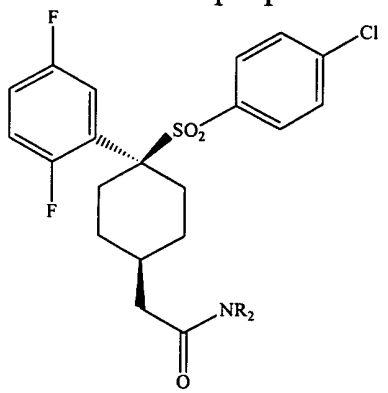
O ácido do Exemplo 2 (50 mg, 0,117 mmol), morfolina (30 μL, 0,351 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (24 mg, 0,176 mmol) e trietilamina (65 μL, 0,468 mmol) foram agitados em tetraidrofurano na temperatura ambiente sob gás nitrogênio por 10 min. Cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (45 mg, 0,234 mmol) foi adicionado na mistura e agitado por 24 h. A mistura foi derramada em hidróxido de sódio aquoso (1 M) e extraída com acetato de etila. O extrato orgânico foi

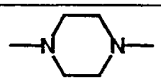
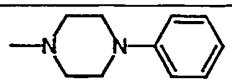
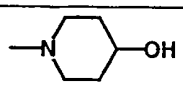
PI0216135

purificado por cromatografia em coluna de vaporização instantânea sobre sílica-gel, eluindo com metanol 5% a 10% em diclorometano, para dar o produto como uma espuma branca (50 mg, 86%). $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,50 (2H, d, J 8,6 Hz), 7,37 (2H, d, J 8,6 Hz), 7,19-7,09 (2H, m), 7,00-6,93 (1H, m), 3,69-3,63 (4H, m), 3,59-3,56 (4H, m), 2,55 (2H, d, J 7,4 Hz), 2,47-2,39 (4H, m), 2,16-2,07 (1H, m), 1,78-1,74 (2H, m), 1,58-1,51 (2H, m). m/z (ES+) (M+1) 498 + 500.

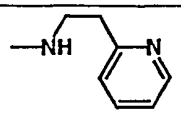
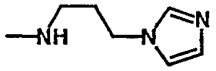
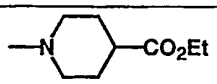
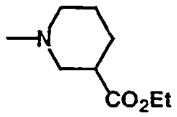
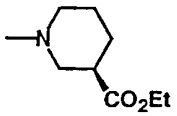
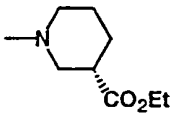
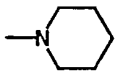
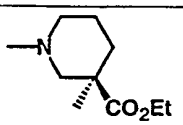
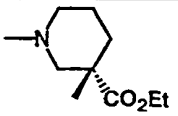
**Exemplos 4-15**

Os seguintes compostos foram preparados de acordo com o método do Exemplo 3, usando a amina apropriada no lugar de morfolina.

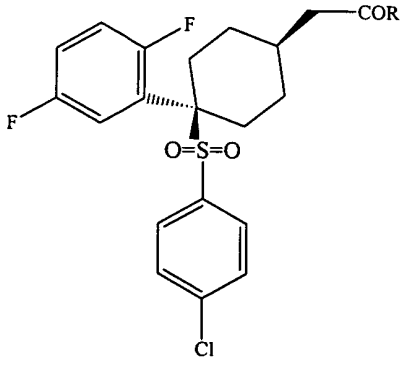



| Ex. | -NR2 | Formula | M.W. | m/z (ES+) (M+1) |
|---|---|---|---|---|
| 4 |  | $C_{25}H_{29}ClF_2N_2O_3S$ | 510<br>512 | 511<br>513 |
| 5 |  | $C_{30}H_{31}ClF_2N_2O_3S$ | 572<br>574 | 573<br>575 |
| 6 |  | $C_{25}H_{28}ClF_2NO_4S$ | 511<br>513 | 512<br>514 |

P102163S

| Ex. | -NR2 | Fórmula | M.W. | m/z (ES+) (M+1) |
|---|---|---|---|---|
| 7 |  | $C_{27}H_{27}ClF_2N_2O_3S$ | 532<br>534 | 533<br>535 |
| 8 |  | $C_{26}H_{28}ClF_2N_3O_3S$ | 535<br>537 | 536<br>538 |
| 9 |  | $C_{28}H_{32}ClF_2NO_5S$ | 567<br>569 | 568<br>570 |
| 10 |  | $C_{28}H_{32}ClF_2NO_5S$ | 567<br>569 | 568<br>570 |
| 11 |  | $C_{28}H_{32}ClF_2NO_5S$ | 567<br>569 | 568<br>570 |
| 12 |  | $C_{28}H_{32}ClF_2NO_5S$ | 567<br>569 | 568<br>570 |
| 13 |  | $C_{25}H_{28}ClF_2NO_3S$ | 495<br>497 | 496<br>498 |
| 14 |  | $C_{29}H_{34}ClF_2NO_5S$ | 581<br>583 | 582<br>584 |
| 15 |  | $C_{29}H_{34}ClF_2NO_5S$ | 581<br>583 | 582<br>584 |

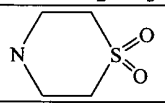
**Exemplos 16-33**



PI0216335

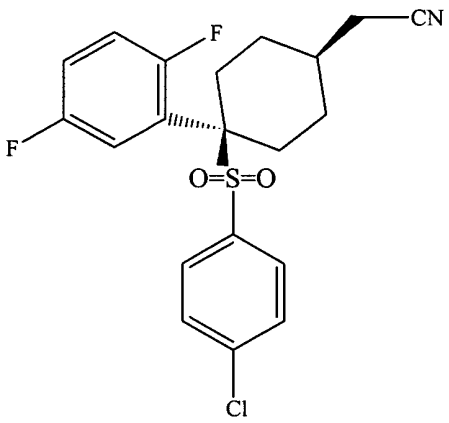
Estes exemplos foram preparados pelo seguinte método, usando a base livre aminada ou o sal de amina apropriado com pré-neutralização.

Em uma suspensão agitada de ácido *cis*-4-(4-cloro-benzeno-sulfonil)-4-(2,5-difluorofenil)-ciclo-hexano-acético (Exemplo 2, 0,15 g, 0,35 mmol) em diclorometano (5 ml) foi adicionado cloreto de oxalila (0,05 ml, 0,57 mmol) e dimetilformamida (1 gota). Após 30 minutos a solução foi evaporada para um volume pequeno e em uma solução do resíduo em diclorometano (5 ml) foi adicionada a amina desejada (1,75 mmol). Após agitação da solução por 20 minutos o solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo com concentrações crescentes de acetato de etila em iso-hexano (25%, 50%). As frações contendo o produto foram evaporadas para dar a amida produto. Purificação cromatográfica foi realizada sobre sílica-gel eluindo com concentrações apropriadas de acetato de etila em iso-hexano, acetato de etila ou metanol em acetato de etila onde adequado.

| **Exemplo nº** | **R** | **MS m/z (M+H)** | **P.f.** |
|---|---|---|---|
| 16 | NH-ciclobutila | 482.484 | 192-193°C |
| 17 | $NH_2$ | 428.430 | 187-189°C |
| 18 | NHMe | 442.444 | 200-201°C |
| 19 | NHEt | 456.458 | 146-147°C |
| 20 | $NH^nPr$ | 470.472 | 150-151°C |
| 21 | $NH^iPr$ | 470.472 | 124-125°C |
| 22 | $NMe_2$ | 456.458 | |
| 23 | $NHCH_2CH_2Ph$ | 532.534 | |
| 24 | $NHCH_2CF_3$ | 510.512 | |
| 25 |  | 546.548 | |
| 26 | $NHCH_2$-ciclopropila | 484.484 | 187-188°C |
| 27 | NH-ciclopentila | 496.498 | 182-183°C |
| 28 | NH-ciclopropila | 468.470 | 145-147°C |
| 29 | $NH^nBu$ | 484.486 | Óleo |
| 30 | $NH^tBu$ | 484.486 | 102-110°C |
| 31 | $NHCH(Et)_2$ | 498.500 | 89-92°C |
| 32 | NH-alila | 468.470 | 132-134°C |

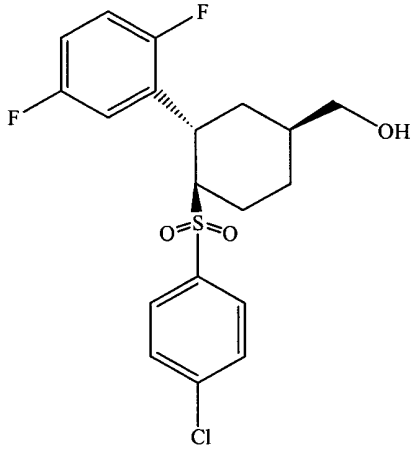
PI0216035

**Exemplo 33**




Em uma solução da *cis*-amida da Preparação 9 (46 mg) e piridina (0,053 ml) em tetraidrofurano (1 ml) foi adicionado anidrido trifluoroacético (0,056 ml). A solução foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas quando HCl 0,5 M (aquoso) e acetato de etila foram adicionados). A fase orgânica foi seca ($MgSO_4$), evaporada para um volume pequeno e purificada por cromatografia sobre sílica-gel, eluindo com iso-hexano: acetato de etila (5:1) para dar o produto desejado como um sólido incolor. $^1H$ RMN (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,61-1,70 (2H, m), 1,86-1,94 (2H, m), 2,03-2,10 (1H, m), 2,42-2,45 (4H, m), 2,51(2H, d J 8,0Hz), 6,8 (1H, m), 7,02-7,09(2H, m), 7,30 (2H, d J 8,6Hz), 7,36(2H, d J 8,7Hz).

**Exemplo 34**



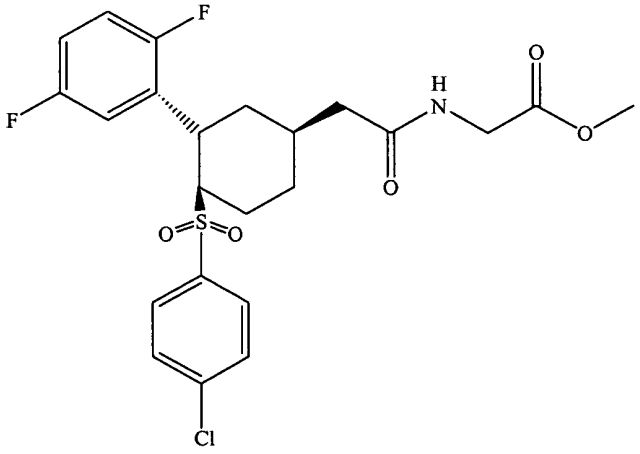

O ácido da Preparação 8 (153 mg) foi dissolvido em THF seco (10 ml) e esfriado para 0°C sob nitrogênio. Trietilamina (61 μL, 0,43 mmol) e cloroformiato de iso-butila (57 μL, 0,43 mmol) foram adicionados e a mistura

PI0216135



foi agitada a 0°C por uma hora. O precipitado que havia se formado foi removido por filtração e lavado com mais 5 ml de THF seco. As camadas de THF combinadas foram resfriadas para 0°C e boro-hidreto de sódio (70 mg, 1,84 mmol) como uma solução em água (2 ml) foi adicionado com efervescência. Após agitação por 30 minutos a 0°C, a reação foi diluída com acetato de etila, lavada com solução de cloreto de amônio, solução de bicarbonato de sódio e salmoura e depois seca ($MgSO_4$) e evaporada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com acetato de etila : hexano (1:3) para dar o álcool desejado (75 mg). $^1H$ RMN ($CDCl_3$) 7,39-7,31 (4H, m), 7,10-7,01 (2H, m), 6,88-6,81 (1H, m), 3,71 (2H, d, J= 7,5Hz), 2,46-2,32 (4H, m), 1,90-1,85 (2H, m), 1,78-1,74 (1H, m) e 1,54-1,44 (2H, m), m/z =423 $[MNa]^+$

**Exemplo 35**




Etapa (1)

Em uma solução de ácido do Exemplo 2 (1 g) em DCM (50 ml) e acetato de etila (30 ml) foi adicionado pentafluorofenol (1,5 equiv.) e DCC (1,5 equiv.) e agitado na temperatura ambiente por 1 h. A mistura reacional foi evaporada em vácuo, coletada em acetato de etila e filtrada. O filtrado foi evaporado em vácuo para dar o éster de pentafluorofenol de pureza suficiente para uso nas reações subseqüentes.

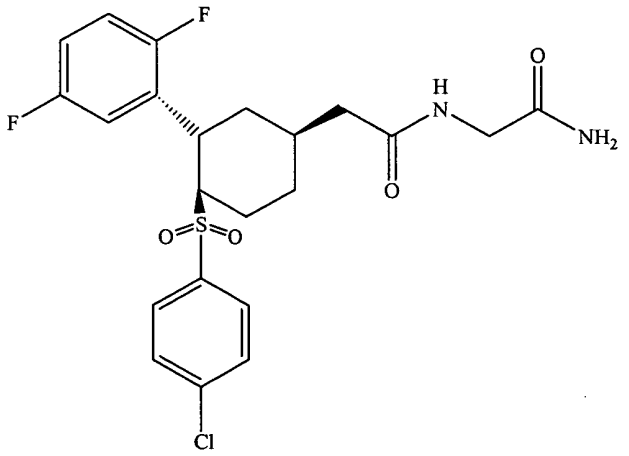
Etapa (2)

No éster de pentafluorofenol preparado na Etapa (1) (155 mg,

PI0216135

0,25 mmol) dissolvido em DMF (3 ml) e sob nitrogênio foram adicionados cloridrato de metil éster de glicina (125 mg, 1,0 mmol) e trietilamina (0,15 ml). Após 2 h a reação foi diluída com água, extraída com acetato de etila (x3), lavada com água, salmoura, seca ($MgSO_4$), filtrada e evaporada. Purificada por cromatografia em coluna de vaporização instantânea (1:1 i-hexano / acetato de etila para 9:1 acetato de etila / metanol) para dar um sólido branco (55 mg). $^1H$ RMN ($CDCl_3$) 1,08-1,16 (1H, m,), 1,30-1,37 (1H, m), 1,67-1,71 (1H, m), 1,75-,79 (2H, m), 1,91-1,95 (1H, m), 2,20-2,26 (1H, m), 2,41 (4 H, d, J= 7,8Hz), 3,77 (3H, s), 4,05 (2H, d, J= 5,1Hz), 6,19 (1H, br), 6,79-6,85 (1H, m), 7,00~ 7,07 (2H, m), 7,30-7,37 (4H, m).

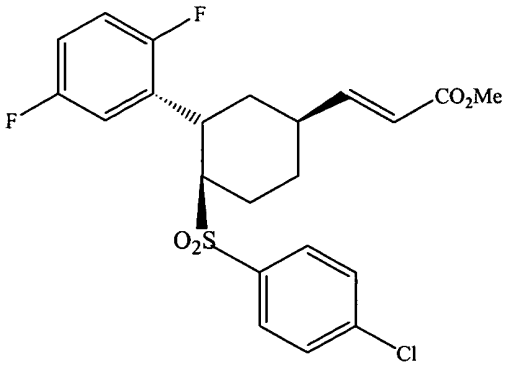
**Exemplo 36**




O éster de glicina preparado no Exemplo 35 (50 mg, 0,1 mmol) em um tubo selado e dissolvido em uma amônia 2 M em solução metanólica (3 ml) foi aquecido a 50°C por 3 h. Após esfriamento para a temperatura ambiente a mistura reacional foi concentrada e purificada por trituração com éter para dar um sólido branco (28 mg). MS(EI+): 485 (MH+).

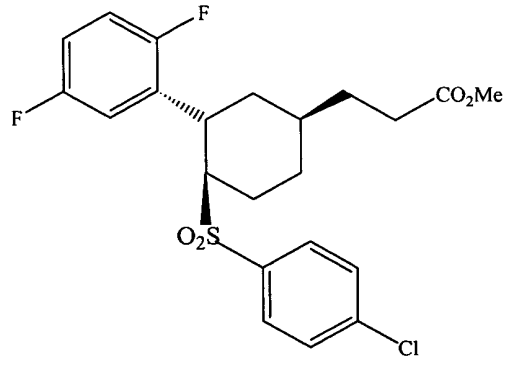
**Exemplo 37**

PI0216135



O álcool do Exemplo 34 (4 g, 10 ml) foi dissolvido em diclorometano (280 ml) e foi tratado com periodinano de Dess Martin (4,66 g, 11 mmol) e a mistura foi agitada por 45 minutos antes da adição de bissulfito de sódio aquoso saturado (100 ml) e após 5 minutos a mistura foi separada e a fase orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado (100 ml), seca ($MgSO_4$) e evaporada até a secura. O resíduo bruto (4 g) foi dissolvido em diclorometano seco (100 ml) e tratado com trifenilfosfinoacetato de metila (4,7 g, 14 mmol), agitando na temperatura ambiente por 16 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel eluindo com acetato de etila 10-20% em hexanos, para dar o produto. $^1H$ RMN ($CDCl_3$) 7,37-7,36 (4H, m), 7,10-7,02 (3H, m), 6,87-6,83 (1H, m),5,91 (1H, d, J = 16Hz), 3,77 (3H, s), 2,55-2,45 (3H, m), 2,40-2,38 (2H, m), 1,95-1,90 (2H, m) e 1,65-1,52 (2H, m).

**Exemplo 38**



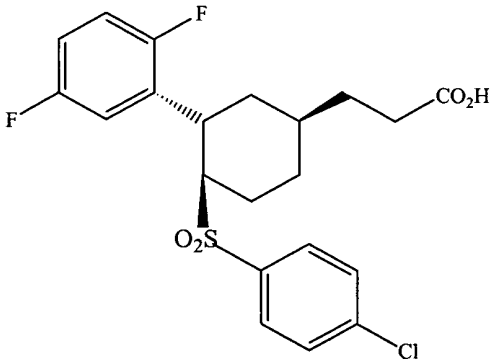
O alqueno do Exemplo 37 (3,6 g, 9 mmol) foi dissolvido em acetato de etila (350 ml). O frasco foi desgaseificado e depois paládio 10% sobre carbono (400 mg) foi adicionado e a mistura agitada sob uma atmosfera de hidrogênio por 45 minutos. A solução foi filtrada através de Celite® e

PI0216395



evaporada. O óleo transparente foi purificado por TLC preparativa eluindo com acetato de etila 5% em hexanos. O óleo obtido foi então adicionalmente purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel eluindo com acetato de etila 5-10% em hexano para dar o produto. $^1$H RMN ($CDCl_3$) 7,37-7,34 (4H, m), 7,08-7,00 (2H, m), 6,85-6,81 (1H, m), 3,67 (3H, s), 2,45-2,39 (4H, m), 2,33 (2H, t, J= 8,4Hz), 1,81 (2H, q, J= 8,4Hz), 1,72-1,68 (2H,m) e 1,60-1,43 (3H, m).

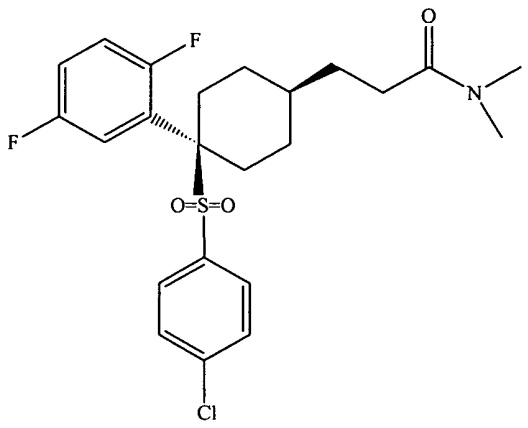
**Exemplo 39**




O éster do Exemplo 38 (104 mg, 0,23 mmol) foi dissolvido em uma mistura de etanol (10 ml) e água (3 ml) e agitado a 20°C. O frasco foi desgaseificado e depois hidróxido de lítio (27 mg, 1,15 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada pr 3 horas na temperatura ambiente. Ácido clorídrico 1 N foi então adicionado e a mistura foi lavada com acetato de etila (2 x 50 ml). A fase orgânica foi lavada com salmoura (50 ml), seca ($MgSO_4$) e evaporada. O óleo obtido foi então adicionalmente purificado por TLC preparativa eluindo com acetato de etila para dar o ácido. $^1$H RMN ($CDCl_3$) 7,37-7,30 (4H, m), 7,09-6,99 (2H, m), 6,85-6,79 (1H, m), 2,42-2,36 (6H, m), 1,85-1,79 (2H, m), 1, 73-1,69 (2H,m), 1,63-1,58 (1H,m) e 1,53-1,45 (2H, m).

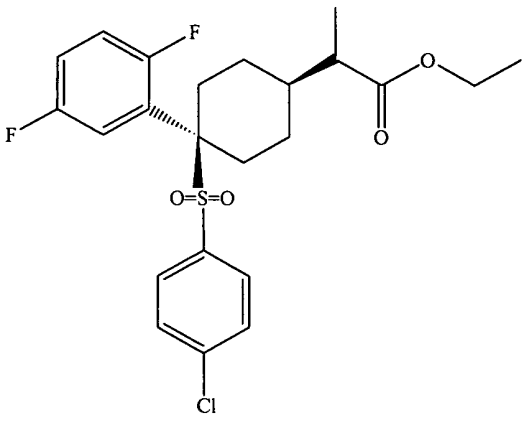
**Exemplo 40**

PI0216635



O ácido do Exemplo 39 (52 mg, 0,118 mmol) em diclorometano (2 ml) foi tratado com cloreto de oxalila (88 μL, solução 2 M em diclorometano, 0,176 mmol). Uma gota de N,N-dimetilformamida foi adicionada e a solução foi permitida ser agitada por 2 horas. Após este tempo, o solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi redissolvido em diclorometano (1 ml). Esta solução foi gotejada em amônia metanólica (2 M, 2 ml). A reação foi evaporada em vácuo e o resíduo foi cromatografado sobre sílica, eluindo com acetato de etila 80% em hexanos. O material resultante foi adicionalmente purificado por TLC preparativa usando acetato de etila 100% seguida por recristalização em hexano quente para dar o produto (7,4 mg, 14%). $^1$H RMN (360 MHz, $CDCl_3$) 1,45-1,53 (2H, m), 1,57-1,65 (1H, br), 1,70-1,75 (2H, m), 1,78-1,84 (2H, m), 2,32 (2H, t, J= 15,3 Hz), 2,38-2,44 (4H, br), 2,95 (3H, s), 3,02 (3H, s), 6,79-6,86 (1H, m), 7,00-7,09 (2H, m), 7,31-7,37 (4H, m); ms (ES+), 470 (M+1), 294 (M+175).

**Exemplo 41**

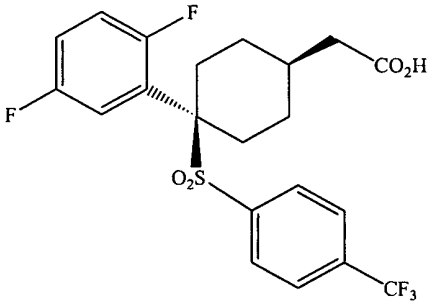


O *cis*-éster do Exemplo 1 (669 mg, 1,467 mmol) em

PI0216335

tetraidrofurano (14 ml) foi esfriado para -78°C, tratado com bis(trimetil-silil)-amida-sódica (2,20 ml, solução 1 M em tetraidrofurano, 2,20 mmol) e agitado ao mesmo tempo aquecendo para a temperatura ambiente durante 2 horas. Iodeto de metila (457 μL, 7,36 mmol) foi então adicionado na mistura a -20°C e a agitação foi continuada, novamente aquecendo para a temperatura ambiente, por 2 horas. A reação foi interrompida com ácido acético glacial (132 μL, 2,20 mmol), diluída com cloreto de amônio (50% aq., 80 ml) e extraída com acetato de etila (3 x 100 ml). As fases orgânicas combinadas foram então lavadas com salmoura (sat., 200 ml), secas ($MgSO_4$) e evaporadas em vácuo para dar produto bruto (670 mg). Este material foi cromatografado sobre sílica, eluindo com acetato de etila 80% em hexanos para dar o produto (272 mg, 40%). $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 1,16 (3H, d, J= 6,9 Hz), 1,28 (3H, t, J= 7,1 Hz), 1,45-1,51 (2H, m), 1,71-1,77 (2H, m), 1,89-1,94 (1H, m), 2,28-2,48 (3H, br), 2,54-2,60 (1H, br), 2,70-2,74 (1H, m), 4,09-4,18 (2H, m), 6,77-6,84 (1H, m), 6,99-7,08 (2H, m), 7,26-7,36 (4H, m).

**Exemplo 42**

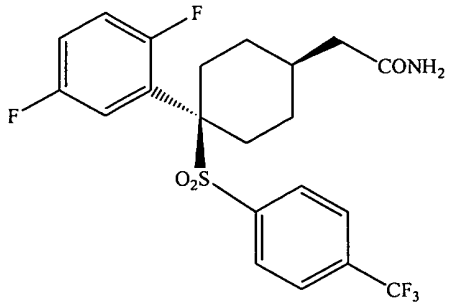



Preparado a partir da cetona da Preparação 3, seguindo os procedimentos da Preparação 4 e dos Exemplos 1 e 2. $^1$H RMN (360 MHz, $CDCl_3$) 1,52-1,61 (2H, m), 1,76-1,81 (2H, m), 2,20-2,26 (1H, m), 2,39 (2H, d, J= 7,6Hz), 2,40-2,50 (4H, m), 5,37 (1H, br), 5,51 (1H, br), 6,75-6,83 (1H, m), 7,01-7,08 (2H, m), 7,51 (2H, d, J=8,3Hz) e 7,64 (2H, d, J= 8,3Hz).

**Exemplo 43**

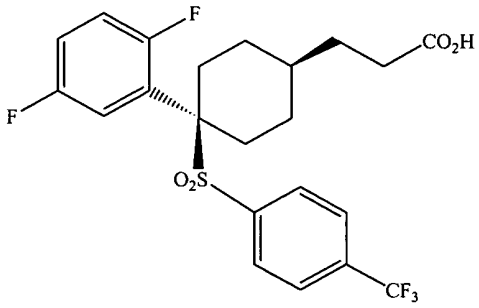
PI0216635






Preparado a partir do ácido do Exemplo 42 pelo procedimento do Exemplo 35, usando amônia na segunda etapa. MS MH+ 462(463).

**Exemplo 44**



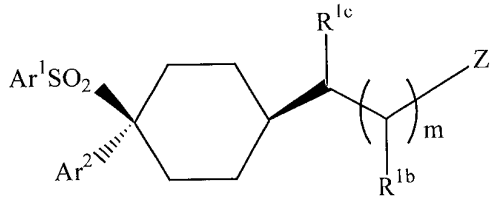

Preparado a partir da cetona da Preparação 3, seguindo os procedimentos das Preparações 5-8 e dos Exemplos 34, 37, 38 e 39.

$^1$H RMN (360 MHz, $CDCl_3$) δ 10,1 (1H, m), 7,64 (2H, d, J=8,3Hz), 7,53 (2H, d, J=8,3Hz), 7,09-7,00 (2H, m), 6,83-6,76 (1H, m), 2,50-2,37 (6H, m), 1,85-1,81 (2H, q, J=7,4Hz), 1,75-1,70 (2H, m), 1,63-1,59 (1H, m), 1,55-1,45 (2H, m).

MS(EI+) 477 (NIH+).

REIVINDICAÇÕES

1. Composto ciclo-hexil-sulfona, caracterizado pelo fato de ser de fórmula I:




**I**

na qual:

m é 0 ou 1;

Z representa CN, $OR^{2a}$, $CO_2R^{2a}$ ou $CON(R^{2a})_2$;

$R^{1b}$ representa H, $C_{1-4}$-alquila ou OH;

$R^{1c}$ representa H ou $C_{1-4}$-alquila;

$Ar^1$ representa fenila ou piridila, cada uma das quais possui 0-3 substituintes independentemente selecionados de halogênio, CN, $NO_2$, $CF_3$, OH, $OCF_3$, $C_{1-4}$-alcóxi ou $C_{1-4}$-alquila que opcionalmente possui um substituinte selecionado de halogênio, CN, $NO_2$, $CF_3$, OH e $C_{1-4}$-alcóxi;

$Ar^2$ representa fenila que está substituída nas posições 2 e 5 com halogênio;

$R^{2a}$ representa H, $C_{1-6}$-alquila, $C_{3-6}$-cicloalquila, $C_{3-6}$-cicloalquil-$C_{1-6}$-alquila, $C_{2-6}$-alquenila, cada uma das quais possui um substituinte selecionado de halogênio, CN, $NO_2$, $CF_3$, $OR^{2b}$, $CO_2R^{2b}$, $N(R^{2b})_2$, $CON(R^{2b})_2$, Ar ou COAr; ou $R^{2a}$ representa Ar; ou dois grupos $R^{2a}$ juntamente com um átomo de nitrogênio no qual estão mutuamente ligados podem completar um grupo N-heterociclila possuindo 0-4 substituintes independentemente selecionados de =O, =S, halogênio, $C_{1-4}$-alquila, CN, $NO_2$, $CF_3$, OH, $C_{1-4}$-alcóxi, $C_{1-4}$-alcoxicarbonila, $CO_2H$, amino, $C_{1-4}$-alquilamino, di($C_{1-4}$-alquil)-amino, carbamoíla, Ar ou COAr;

$R^{2b}$ representa H, $C_{1-6}$-alquila, $C_{3-6}$-cicloalquila, $C_{3-6}$-cicloalquil-$C_{1-6}$-alquila, $C_{2-6}$-alquenila, cada uma das quais opcionalmente

possui um substituinte selecionado de halogênio, CN, $NO_2$, $CF_3$, OH, $C_{1-4}$-alcóxi, $C_{1-4}$-alcoxicarbonila, $CO_2H$, amino, $C_{1-4}$-alquilamino, di($C_{1-4}$-alquil)-amino, carbamoíla, Ar e COAr; ou $R^{2b}$ representa Ar; ou dois grupos $R^{2b}$ juntamente com um átomo de nitrogênio no qual estão mutuamente ligados podem completar um grupo N-heterociclila possuindo 0-4 substituintes independentemente selecionados de =O, =S, halogênio, $C_{1-4}$-alquila, CN, $NO_2$, $CF_3$, OH, $C_{1-4}$-alcóxi, $C_{1-4}$-alcoxicarbonila, $CO_2H$, amino, $C_{1-4}$-alquilamino, di($C_{1-4}$-alquil)-amino, carbamoíla, Ar ou COAr;

Ar representa fenila ou heteroarila possuindo 0-3 substituintes selecionados de halogênio, $C_{1-4}$-alquila, CN, $NO_2$, $CF_3$, OH, $C_{1-4}$-alcóxi, $C_{1-4}$-alcoxicarbonila, $C_{1-4}$-alquilamino, di($C_{1-4}$-alquil)-amino, carbamoíla, $C_{1-4}$-alquilcarbamoíla e di($C_{1-4}$-alquil)-carbamoíla;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que $Ar^1$ é selecionado de grupos fenila substituídos na posição 4 com halogênio, metila ou trifluorometila, e grupos fenila substituídos nas posições 3 e 4 com halogênio.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que $Ar^1$ é 4-clorofenila ou 4-trifluorometilfenila e $Ar^2$ é 2,5-difluorofenila.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizado pelo fato de que Z representa $CO_2R^{2a}$ e $R^{2a}$ representa H ou $C_{1-6}$-alquila.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que m é 1, $Ar^1$ representa 4-clorofenila, $Ar^2$ representa 2,5-difluorofenila, $R^{1b}$ e $R^{1c}$ representam ambos H, e Z representa $CO_2H$, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que m é 1, $Ar^1$ representa 4-trifluorometilfenila, $Ar^2$ representa

2,5-difluorofenila, $R^{1b}$ e $R^{1c}$ representam ambos H, e Z representa $CO_2H$, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que m é 0, $Ar^1$ representa 4-clorofenila, $Ar^2$ representa 2,5-difluorofenila, $R^{1c}$ representa H e Z representa $CONH_2$, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que m é 0, $Ar^1$ representa 4-trifluorometilfenila, $Ar^2$ representa 2,5-difluorofenila, $R^{1c}$ representa H e Z representa $CONH_2$, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

9. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que m é 0, $Ar^1$ representa 4-clorofenila, $Ar^2$ representa 2,5-difluorofenila, $R^{1c}$ representa H e Z representa $CONHCH_2CH_3$, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

10. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que m é 0, $Ar^1$ representa 4-clorofenila, $Ar^2$ representa 2,5-difluorofenila, $R^{1c}$ representa H e Z representa CN, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

11. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, caracterizado pelo fato de ser para uso em um método de tratamento do corpo humano.

13. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, caracterizado pelo fato de ser na manufatura de um medicamento para o tratamento ou a prevenção da doença de Alzheimer.