



* B R P I 0 9 1 8 5 6 4 B 1 *

República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0918564-0 B1

(22) Data do Depósito: 04/09/2009

(45) Data de Concessão: 28/11/2023

(54) Título: DERIVADOS DE IMIDAZOLIDINA COMO INIBidores, SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO E SEU USO, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: A61K 31/4178; A61K 31/4184; A61K 31/433; A61K 31/437; A61P 29/00; (...).

(30) Prioridade Unionista: 04/09/2008 US 61/094,118.

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

(72) Inventor(es): ANTJE HAMANN; TORSTEN HOFFMANN; ROBERT SOMMER; MICHAEL THORMANN; ULFT-TORSTEN GAERTNER; MICHAEL ALMSTETTER; HANS-ULRICH DEMUTH; ULRICH HEISER; ANDREAS TREML.

(86) Pedido PCT: PCT EP2009061453 de 04/09/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/026212 de 11/03/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 04/03/2011

(57) Resumo: DERIVADOS DE IMIDAZOLIDINA COMO INIBidores, SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO E SEU USO, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA. A patente de invenção se refere a compostos de fórmula geral (I) na qual R1, R2, R3, R4, X e Y que são inibidores de glutaminil ciclase e são portanto úteis em tratar condições que podem ser tratadas por mudulações de atividade de glutaminil ciclase.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "DERIVADOS DE IMIDAZOLIDINA COMO INIBidores, SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO E SEU USO, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA".

CAMPO DA INVENÇÃO

[0001] A presente invenção se refere aos novos derivados de imidazolidina como inibidores de glutaminil ciclase (QC, EC 2.3.2.5). QC catalisa a ciclização intramolecular dos resíduos de glutamina N-terminais em ácido piroglutâmico (5-oxo-prolila, pGlu *) sob liberação de amônia e a ciclização intramolecular dos resíduos de glutamato N-terminais em ácido piroglutâmico sob liberação de água.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0002] Glutaminil ciclase (QC, EC 2.3.2.5) catalisa a ciclização intramolecular dos resíduos de glutamina N-terminais 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 atividade enzimática correspondente foi constatada em animal pituitário (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 poderia 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 iniciais de localização de QC revelaram uma colocalização com seus produtos putativos da catálise na pituitária bovina, ainda melhorando a função sugerida na síntese do hormônio peptídico (Bockers, T. M. et al. 1995 J Neuroendocrinol 7, 445-453). Em contraste, a função fisiológica da planta QC está menos clara. No caso da enzima de *C. papaya*, um papel na defesa da planta contra microorganismos patogênicos foi sugerido (El

Moussaoui, A. et al., 2001 Cell Mol Life 58, 556-570). QC's putativas de outras plantas foram recentemente identificadas através de comparações de sequência (Dahl, S. W. et al. 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36). A função fisiológica destas enzimas, porém, ainda é ambígua.

[0003] As QC's conhecidas de plantas e animais mostram uma especificidade rígida para L-glutamina na posição N-terminal dos substratos e seu comportamento cinético foi observado obedecer à equação de Michaelis-Menten (Pohl, T., et al. 1991 Proc Natl Acad Sci U S A 88, 10059-10063; Consalvo, A. P. et al. 1988 Anal Biochem 175, 131-138; Gololobov, M. Y. et al. 1996 Biol Chem Hoppe Seyler 377, 395-398). Uma comparação das estruturas primárias das QC's de *C. papaya* e as da QC altamente conservada de mamíferos, porém, não revelou qualquer homologia de sequência (Dahl, S., W. et al. 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36). Embora as QC's vegetais pareçam pertencer a uma família de enzima nova (Dahl, S. W. et al. 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36), as QC's mamíferas foram observadas ter uma homologia de sequência pronunciada às aminopeptidases bacterianas (Bateman, R. C. et al. 2001 Biochemistry 40, 11246-11250), conduzindo à conclusão que as QC's de plantas e animais têm origens evolutivas diferentes.

[0004] Recentemente, foi mostrado que QC humana recombinante como também atividade da QC dos extratos cerebrais catalisa tanto a ciclização de glutaminil N-terminal como também a de glutamato. Mais impressionante é a constatação que a conversão de Glu₁ catalisada por ciclase é favorecida por volta de pH 6,0 enquanto a conversão Gln₁ para derivados de pGlu ocorre com um pH ótimo por volta de 8,0. Uma vez que a formação dos peptídeos relacionados a pGlu-Aβ pode ser suprimida pela inibição de QC humana recombinante e atividade de QC de extratos pituitários porcinos, a enzima QC é um alvo no desenvolvimento de fármaco para o tratamento da doença de Alzheimer.

[0005] Inibidores de QC são descritos em WO 2004/098625, WO 2004/098591, WO 2005/039548, WO 2005/075436, WO 2008/055945, WO 2008/055947, WO 2008/055950 e WO2008/065141.

[0006] EP 02 011 349.4 revela polinucleotídeos codificando glutaminil ciclase de inseto, como também polipeptídeos assim codificados e seu uso nos métodos de triar para agentes que reduzem a atividade de glutaminil ciclase. Tais agentes são úteis como pesticidas.

DEFINIÇÕES

[0007] Os termos " k_i " ou " K_i " e " K_D " são constantes de ligação, que descrevem a ligação de um inibidor e a liberação subsequente de uma enzima. Outra medida é o valor " IC_{50} " que reflete a concentração do inibidor, que em uma certa concentração de substrato resulta em 50% da atividade da enzima.

[0008] O termo "inibidor de DP IV" ou "inibidor de dipeptidil peptidase IV" é em geral conhecido a uma pessoa versada na técnica e significa inibidores de enzima, que inibem a atividade catalítica de DP IV ou enzimas semelhantes a DP IV.

[0009] "Atividade de DP IV" é definida como a atividade catalítica da dipeptidil peptidase IV (DP IV) e enzimas semelhantes a DP IV. Estas enzimas são pós-proline (menos pós-alanina, pós-serina ou pós-glicina) clivando serina proteases encontradas em vários tecidos do corpo de um mamífero incluindo rim, fígado, e intestino, onde eles removem os dipeptídeos do término N dos peptídeos biologicamente ativos com uma especificidade alta quando a prolina ou alanina formarem os resíduos que são adjacentes ao aminoácido N-terminal em sua sequência.

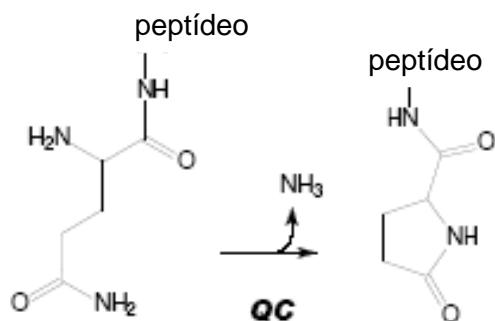
[00010] Os termos "inibidor de PEP" ou "inibidor de prolil endopeptidase" são em geral conhecidos a uma pessoa versada na técnica e significam inibidores de enzima que inibem a atividade catalítica da prolil endopeptidase (PEP, prolil oligopeptidase, POP).

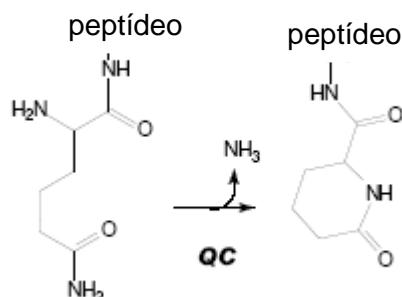
[00011] "Atividade de PEP" é definida como a atividade catalítica de uma endoprotease que é capaz de hidrolisar as ligações de pós-prolina em peptídeos ou proteínas onde a prolina está na posição de aminoácido 3 ou mais alta contada do término N de um substrato de peptídeo ou de proteína.

[00012] O termo "QC" como aqui usado comprehende glutaminil classe (QC) e enzimas semelhantes a QC. QC e enzimas semelhantes a QC têm atividade enzimática idêntica ou similar, também definida como atividade de QC. Neste respeito, as enzimas semelhantes a QC fundamentalmente podem diferirem em seu estrutura molecular de QC. Exemplos de enzimas semelhantes a QC são as proteínas semelhantes a glutaminil-peptídeo ciclotransferase (QPCTLs) de ser 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).

[00013] O termo "atividade de QC" como aqui usado é definido como a ciclização intramolecular dos resíduos de glutamina N-terminais em ácido piroglutâmico (pGlu*) ou de L-homoglutamina ou L-β-homoglutamina N-terminais para um derivado de pirohomoglutamina cíclica sob liberação de amônia. Vide, portanto, esquemas 1 e 2.

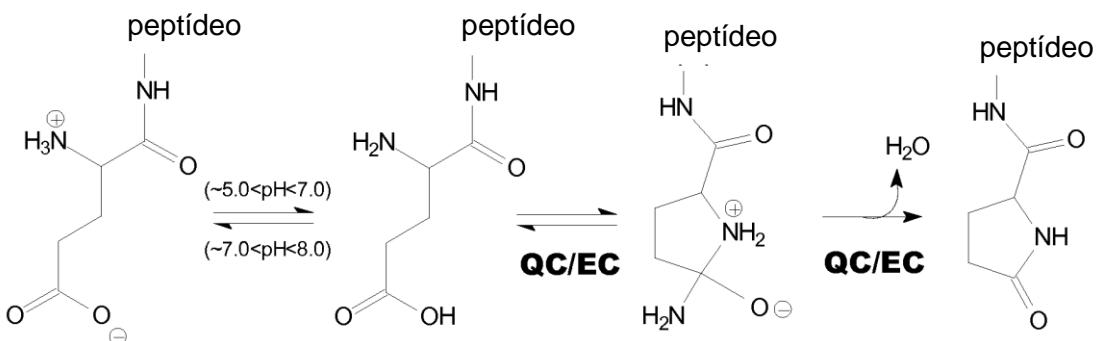
ESQUEMA 1: CICLIZAÇÃO DE GLUTAMINA POR QC



ESQUEMA 2: CICLIZAÇÃO DE L-HOMOGLUTAMINA POR QC

[00014] O termo "EC" como aqui usado comprehende a atividade de QC e enzimas semelhantes a QC como glutamato ciclase (EC), também definido como atividade de EC.

[00015] O termo "atividade de EC" como aqui usado é definido como ciclização intramolecular dos resíduos de glutamato N-terminais em ácido piroglutâmico (pGlu*) por QC. Vide, portanto, esquema 3.

ESQUEMA 3: CICLIZAÇÃO N-TERMINAL DOS PEPTÍDEOS DE GLUTAMILA DESCARREGADOS POR QC (EC)

[00016] Os termos "inibidor de QC" "inibidor de glutaminil ciclase" são em geral conhecidos a uma pessoa versada na técnica e significa inibidores de enzima que inibem a atividade catalítica de glutaminil ciclase (QC) ou sua atividade de glutamil ciclase (EC).

Potência de inibição de QC

[00017] Levando em conta a correlação com a inibição de QC, em modalidades preferidas, o método em questão e o uso médico utilizam um agente com um IC₅₀ para inibição de QC de 10 µM ou menos, mais adequadamente de 1 µM ou menos, até mesmo mais adequadamente

de 0,1 µM ou menos ou 0,01 µM ou menos, ou adequadamente 0,001 µM ou menos. De fato, inibidores com valores de K_i na faixa micromolar mais baixa, adequadamente a nanomolar e até mesmo mais adequadamente a picomolar são contemplados. Desse modo, embora os agentes ativos sejam descritos aqui, para conveniência, como "inibidores de QC", será entendido que tal nomenclatura não é intencionada a limitar o assunto da invenção a um mecanismo particular de ação.

Peso molecular dos inibidores de QC

[00018] Em geral, os inibidores de QC do método em questão ou uso médico serão moléculas pequenas, por exemplo, com pesos moleculares de 500 g/mol ou menos, 400 g/mol ou menos, adequadamente de 350 g/mol ou menos, e até mesmo mais adequadamente de 300 g/mol ou menos e até mesmo de 250 g/mol ou menos.

[00019] O termo "sujeito" como aqui usado se refere a um animal, adequadamente um mamífero, adequadamente um ser humano que foi o objeto de tratamento, observação ou experimento.

[00020] O termo "quantidade terapeuticamente eficaz", como aqui usado, significa aquela quantidade de composto ativo ou agente farmacêutico que suscita a resposta biológica ou medicinal em um sistema de tecido, animal ou humano sendo buscada pelo investigador, veterinário, médico ou outro clínico que inclui alívio dos sintomas da doença ou distúrbio sendo tratado.

[00021] Como aqui usado, o termo "farmaceuticamente aceitável" abrange uso humano e veterinário: por exemplo, o termo "farmaceuticamente aceitável" abrange um composto veterinariamente aceitável ou um composto aceitável em medicina e cuidado médico humanos.

[00022] Ao longo da descrição e das reivindicações, a expressão "alquila", a menos que especificamente limitada, denota um grupo $C_{1-12}alquila$, adequadamente um grupo $C_{1-8}alquila$, por exemplo, grupo $C_{1-6}alquila$, por exemplo, grupo $C_{1-4}alquila$. Grupos alquila podem ser ca-

cadeia reta ou ramificada. Grupos alquila adequados incluem, por exemplo, metila, etila, propila (por exemplo, n-propila e isopropila), butila (por exemplo, n-butila, isobutila, 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 "alqu/alc", por exemplo, nas expressões "alcóxi", "haloalquila" e "tioalquila", deveria 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, CF_3 .

[00023] A expressão "alquenila", a menos que especificamente limitada, denota um grupo C_{2-12} alquenila, adequadamente um grupo C_{2-6} alquenila, por exemplo, um grupo C_{2-4} alquenila contendo pelo menos uma ligação dupla em qualquer localização desejada e não contendo nenhuma ligação tripla. Grupos alquenila podem ser cadeia reta ou ramificada. Grupos alquenila exemplares incluindo uma ligação dupla incluem propenila e butenila. Grupos alquenila exemplares incluindo duas ligações duplas incluem pentadienila, por exemplo, (1E, 3E)-pentadienila.

[00024] A expressão "alquinila", a menos que especificamente limitada, denota um grupo C_{2-12} alquinila, adequadamente um grupo C_{2-6} alquinila, por exemplo, um grupo C_{2-4} alquinila contendo pelo menos uma ligação tripla em qualquer localização desejada e pode ou não também conter uma ou mais ligações duplas. Grupos alquinila podem ser cadeia reta ou ramificada. Grupos alquinila exemplares incluem propinila e butinila.

[00025] A expressão "alquileno" denota uma cadeia da Fórmula -

$(CH_2)_n$ - em que n é um número inteiro por exemplo 2-5, a menos que especificamente limitada.

[00026] A expressão "cicloalquila", a menos que especificamente limitada, denota um grupo C_{3-10} cicloalquila (isto é, 3 a 10 átomos de carbono do anel), mais adequadamente um grupo C_{3-8} cicloalquila, por exemplo, um grupo C_{3-6} cicloalquila. Grupos cicloalquila exemplares incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila e ciclo-octila. Um número mais adequado de átomos de carbono do anel é três a seis.

[00027] A expressão "cicloalquenila", a menos que especificamente limitada, denota um grupo C_{5-10} cicloalquenila (isto é, 5 a 10 átomos de carbono do anel), mais adequadamente um grupo C_{5-8} cicloalquenila, por exemplo, um grupo C_{5-6} cicloalquenila. Grupos cicloalquenila exemplares incluem ciclopropenila, ciclo-hexenila, ciclo-heptenila e ciclo-octenila. Um número mais adequado de átomos de carbono do anel é cinco a seis.

[00028] A expressão "carbociclila", a menos que especificamente limitada, denota qualquer sistema de anel em que todos os átomos do anel são carbono e contendo entre três e doze átomos de carbono do anel, adequadamente entre três e dez átomos de carbono e mais adequadamente entre três e oito átomos de carbono. Grupos carbociclila podem ser saturados ou parcialmente insaturados, mas não incluem anéis aromáticos. Exemplos de grupos carbociclila incluem sistemas de anel monocíclicos, bicíclicos, e tricíclicos, em particular sistemas de anel monocíclicos e bicíclicos. Outros grupos carbociclila incluem sistemas de anel ligados em ponto (por exemplo, biciclo[2.2.1]heptenila). Um exemplo específico de um grupo carbociclila é um grupo cicloalquila. Um outro exemplo de um grupo carbociclila é um grupo cicloalquenila.

[00029] A expressão "heterociclila", a menos que especificamente

limitada, se refere a um grupo carbociclila em que um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) átomos do anel são substituídos por heteroátomos selecionados de N, S e O. Um exemplo específico de um grupo heterociclila é um grupo cicloalquila (por exemplo, ciclopentila ou mais particularmente ciclo-hexila) em que um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3, particularmente 1 ou 2, especialmente 1) átomos do anel são substituídos por heteroátomos selecionados de N, S ou O. Grupos heterociclila exemplares contendo um heteroátomo incluem pirrolidina, tetraidrofurano e piperidina, e grupos heterociclila exemplares contendo dois heteroátomos incluem morfolina e piperazina. Um outro exemplo específico de um grupo heterociclila é um grupo cicloalquenila (por exemplo, um grupo ciclo-hexenila) em que um ou mais (por exemplo 1, 2 ou 3, particularmente 1 ou 2, especialmente 1) átomos do anel são substituídos por heteroátomos selecionados de N, S e O. Um exemplo de um tal grupo é di-hidropiranila (por exemplo, 3,4-di-hidro-2H-piran-2-il-).

[00030] A expressão "arila", a menos que especificamente limitada, denota um grupo C₆₋₁₂ arila, adequadamente um grupo C₆₋₁₀ arila, mais adequadamente um grupo C₆₋₈ arila. Grupos arila conterão pelo menos um anel aromático (por exemplo, um, dois ou três anéis). Um exemplo de um grupo arila típico com um anel aromático é fenila. Um exemplo de um grupo arila típico com dois anéis aromáticos é naftila.

[00031] A expressão "heteroarila", a menos que especificamente limitada, denota um resíduo de arila, em que um ou mais (por exemplo, 1, 2, 3 ou 4, adequadamente 1, 2 ou 3) átomos do anel são substituídos por heteroátomos selecionados de N, S e O, ou então um anel aromático 5 elementos contendo um ou mais (por exemplo, 1, 2, 3 ou 4, adequadamente 1, 2 ou 3) átomos do anel selecionados de N, S e O. Grupos heteroarila monocíclicas exemplares tendo um heteroátomo incluem: anéis de cinco elementos (por exemplo, pirrol, furano, tiofeno); e anéis de seis elementos (por exemplo, piridina, tal como piridin-

2-ila, piridin-3-ila e piridin-4-ila). Grupos heteroarila monocíclica exemplares tendo dois heteroátomos incluem: anéis de cinco elementos (por exemplo, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, tal como imidazol-1-ila, imidazol-2-ila imidazol-4-ila); anéis de seis elementos (por exemplo, piridazina, pirimidina, pirazina). Grupos heteroarila monocíclica exemplares tendo três heteroátomos incluem: 1,2,3-triazol e 1,2,4-triazol. Grupos heteroarila monocíclica exemplares tendo quatro heteroátomos incluem tetrazol. Grupos heteroarila bicíclica exemplares incluem: indol (por exemplo, indol-6-ila), benzofurano, benztiofeno, quinolina, isoquinolina, indazol, benzimidazol, benztiazol, quinazolina e purina.

[00032] A expressão "-alquilarila", a menos que especificamente limitada, denota um resíduo de arila que é conectado por meio de uma porção de alquileno, por exemplo, uma porção de C₁₋₄alquileno.

[00033] A expressão "-alquil-heteroarila", a menos que especificamente limitada, denota um resíduo de heteroarila que é conectado por meio de uma porção de alquileno, por exemplo, uma porção de C₁₋₄alquileno.

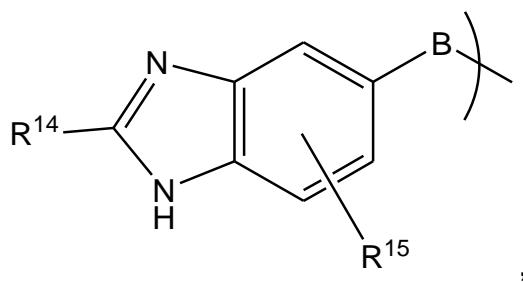
[00034] O termo "halogênio" ou "halo" compreende flúor (F), cloro (Cl) e bromo (Br).

[00035] O termo "amino" se refere ao grupo -NH₂.

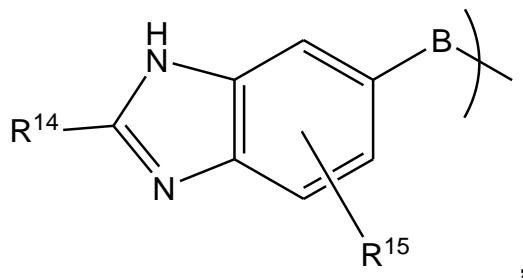
[00036] O termo "fenila substituída por fenila" se refere à bifenila.

[00037] O termo "~~~~" denota uma ligação simples onde a estereoquímica não é definida.

[00038] Quando benzimidazolila for mostrada como benzimidazol-5-ila, que é representada como:



[00039] a pessoa versada na técnica apreciará que benzimidazol-6-ila, que é representada como:



[00040] é uma estrutura equivalente. Como empregado aqui, as duas formas de benzimidazolila são abrangidas pelo termo "benzimidazol-5-ila".

[00041] Estereoisômeros:

[00042] Todos os possíveis estereoisômeros dos compostos reivindicados são incluídos na presente invenção.

[00043] Onde os compostos de acordo com esta invenção tiverem pelo menos um centro quiral, eles podem consequentemente existir como enantiômeros. Onde os compostos possuírem dois ou mais centros quiral, eles podem adicionalmente existir como diastereômeros. É para ser entendido que todos tais isômeros e misturas dos mesmos são abrangidos dentro do escopo da presente invenção.

[00044] Preparação e isolamento dos estereoisômeros:

[00045] Onde os processos para a preparação dos compostos de acordo com a invenção dão origem a uma mistura de estereoisômeros, estes isômeros podem ser separados através de técnicas convencionais tais como cromatografia preparativa. Os compostos podem ser preparados em forma racêmica, ou enantiômeros individuais ou podem

ser preparados através de síntese enantioespecífica ou através de resolução. Os compostos podem ser, por exemplo, solucionados em seus enantiômeros de componentes através de técnicas padrão, tais como a formação de pares diastereoméricos através de formação de sal com um ácido opticamente ativo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-d-tartárico e/ou ácido (+)-di-p-toluoil-l-tartárico seguido por cristalização fracionária e regeneração da base livre. Os compostos podem também ser solucionados por formação de ésteres diastereoméricos ou amidas, seguido por separação cromatográfica e remoção do auxiliar quiral. Alternativamente, os compostos podem ser solucionados usando uma coluna de HPLC quiral.

[00046] Sais farmaceuticamente aceitáveis:

[00047] Em vista da relação íntima entre os compostos livres e os compostos na forma de seus sais ou solvatos, sempre que um composto for referido neste contexto, um sal, solvato ou polimorfo correspondente é também intencionado, contanto que tal seja possível ou apropriado sob as circunstâncias.

[00048] Sais e solvatos dos compostos da Fórmula (I) e derivados fisiologicamente funcionais dos mesmos que são adequados para o uso em medicina são aqueles em que o contraíon ou solvente associado é farmaceuticamente aceitável. Porém, sais e solvatos tendo contraíons não farmaceuticamente aceitáveis ou solventes associados estão dentro do escopo da presente invenção, por exemplo, para o uso como intermediários na preparação de outros compostos e seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

[00049] Sais adequados de acordo com a invenção incluem aqueles formados com ácidos orgânicos e inorgânicos ou bases. Sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis incluem aqueles formados de ácido clorídrico, hidrobrômico, sulfúrico, nítrico, cítrico, tartárico, fosfórico, láctico, pirúvico, acético, trifluoroacético, trifenilacético, sul-

fâmico, sulfanílico, succínico, oxálico, fumárico, maleico, málico, mandélico, glutâmico, aspártico, oxaloacético, metanossulfônico, etanosulfônico, arilsulfônico (por exemplo, p-toluenossulfônico, benzenossulfônico, naftalenossulfônico ou naftalenodissulfônico), salicílico, glutárico, glucônico, tricarbalílico, cinâmico, cinâmico substituído (por exemplo, cinâmico substituído com fenila, metila, metóxi ou halo, incluindo ácido 4-metil e 4-metoxicinâmico), 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 isetiônico, perclórico, propiônico, glicólico, hidroxietanossulfônico, pamoico, cicloexanossulfâmico, salicílico, sacarínico e ácido trifluoroacético. Sais de base farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de amônio, sais de metal alcalino tais como aqueles de sódio e potássio, sais de metal alcalino terroso tais como aqueles de cálcio e magnésio e sais com bases orgânicas tais como diciclo-hexilamina e *N*-metil-D-glucamina.

[00050] Todas as formas de sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável dos compostos da presente invenção são intencionadas ser abrangidas pelo escopo desta invenção.

[00051] Formas cristalinas polimorfas:

[00052] Além disso, algumas das formas cristalinas dos compostos podem existir como polimorfos e como tais são intencionadas ser incluídas na presente invenção. Além disso, alguns dos compostos podem formar solvatos com água (isto é, hidratos) ou solventes orgânicos comuns, e tais solvatos são também intencionados a ser abrangidos dentro do escopo desta invenção. Os compostos, incluindo seus sais, podem também ser obtidos na forma de seus hidratos, ou incluem outros solventes usados para sua cristalização.

[00053] Profármacos:

[00054] 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 facilmente conversíveis *in vivo* no composto terapeuticamente ativo desejado. Desse modo, nestes casos, os métodos de tratamento da presente invenção, o termo "administrar" abrangerá o tratamento dos vários distúrbios descritos com versões de profármaco de um ou mais dos compostos reivindicados, mas que converte no composto acima especificado *in vivo* após administração ao sujeito. Procedimentos convencionais para a seleção e preparação dos derivados de profármaco adequados são descritos, por exemplo, em "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

[00055] Grupos Protetores:

[00056] Durante quaisquer dos processos para a preparação dos compostos da presente invenção, pode ser necessário e/ou desejável proteger grupos sensíveis ou reativos em quaisquer das moléculas referidas. 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, completamente incorporados aqui por referência. Os grupos de proteção podem ser removidos em um estágio subsequente conveniente usando métodos conhecidos da técnica.

[00057] Como aqui usado, o termo "composição" é intencionado abranger um produto compreendendo os compostos reivindicados nas quantidades terapeuticamente efetivas, como também qualquer produto que resulte, direta ou indiretamente, das combinações dos compostos reivindicados.

[00058] Os veículos e aditivos para as formulações galênicas:

[00059] Desse modo, para preparações orais líquidas, tais como,

por exemplo, suspensões, elixires e soluções, veículos e aditivos adequados podem vantajosamente incluir água, glicóis, óleos, alcoóis, agentes aromatizantes, conservantes, agentes corantes e similares; para preparações orais sólidas tais como, por exemplo, pós, cápsulas, cápsulas em gel e comprimidos, veículos e aditivos adequados incluem amidos, açúcares, diluentes, agentes granulantes, lubrificantes, aglutinantes, agentes desintegrantes e similares.

[00060] Veículos que podem ser acrescentados à mistura incluem excipientes farmacêuticos necessários e inertes, incluindo, mas não limitados a, aglutinantes, agentes de suspensão, lubrificantes, aromatizantes, adoçantes, conservantes, revestimentos, agentes desintegrantes, tinturas e agentes de coloração adequados.

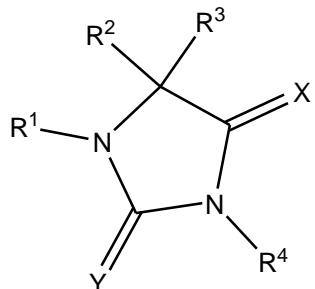
[00061] Polímeros solúveis como veículos de fármaco visáveis podem incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, poli-hidroxietilaspamida-fenol, ou polietileno-óxido-polilisina substituído com resíduo de palmitoíla. Além disso, os compostos da presente invenção podem ser acoplados a uma classe de polímeros biodegradáveis úteis em alcançar liberação controlada de um fármaco, por exemplo, ácido poliláctico, poliepsilon caprolactona, ácido poli-hidróxi butírico, poliortoésteres, poliacetais, polidi-hidropiranos, policianoacrilatos e copolímeros de bloco reticulados ou anfipáticos de hidrogéis.

[00062] 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.

[00063] Desintegradores incluem, sem limitação, amido, metil celulose, ágar, bentonita, goma xantana e similares.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[00064] De acordo com a invenção são fornecidos compostos da Fórmula (I),



(I)

[00065] ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou polimorfo do mesmo, incluindo todos os tautômeros e estereoisômeros do mesmo em que:

[00066] R¹ representa -C₃₋₈carbocicilil-heteroarila, -C₂₋₆alquenil-heteroarila, -C₁₋₆alquil-heteroarila, ou (CH₂)_aCR⁵R⁶(CH₂)_b heteroarila em que a e b independentemente representam números inteiros 0-5 contanto que a + b = 0-5 e R⁵ e R⁶ são alqueno que, juntos com o carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo C_{3-C₅}cicloalquila, ou um grupo heteroarila bicíclica;

[00067] em que qualquer um dos grupos heteroarila supracitados pode opcionalmente ser substituído por um ou mais grupos selecionados de C₁₋₆alquila, C₂₋₆alquenila, C₂₋₆alquinila, C₁₋₆haloalquila, -C₁₋₆tioalquila, -SOC₁₋₄alquila, -SO₂C₁₋₄alquila, C₁₋₆alcóxi-, -O-C₃₋₈cicloalquila, C₃₋₈cicloalquila, -SO₂C₃₋₈cicloalquila, -SOC₃₋₆cicloalquila, C₃₋₆alquenilóxi-, C₃₋₆alquinilóxi-, -C(O)C₁₋₆alquila, -C(O)OC₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi-C₁₋₆alquila-, nitro, halogênio, ciano, hidroxila, -C(O)OH, -NH₂, -NHC₁₋₄alquila, -N(C₁₋₄alquil)(C₁₋₄alquila), -C(O)N(C₁₋₄alquil)(C₁₋₄alquila), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁₋₄alquila) e -C(O)NH(C₃₋₁₀cicloalquila);

[00068] e em que qualquer um dos grupos carbociclila supracitados pode ser opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de C₁₋₄alquila, oxo, halogênio e C₁₋₄alcóxi;

[00069] R^2 representa C_{1-8} alquila, arila, heteroarila, carbociclila, heterociclila, - C_{1-4} alquilarila, - C_{1-4} alquil-heteroarila, - C_{1-4} alquilcarbociclila ou - C_{1-4} alquil-heterociclila;

[00070] em que qualquer um dos grupos arila e heteroarila supracitados pode ser opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, - C_{1-6} tioalquila, - SOC_{1-4} alquila, - SO_2C_{1-4} alquila, C_{1-6} alcóxi-, -O-C₃₋₈cicloalquila, C_{3-8} cicloalquila, - SO_2C_{3-8} cicloalquila, - SOC_{3-6} cicloalquila, C_{3-6} alquenilóxi-, C_{3-6} alquinilóxi-, -C(O) C_{1-6} alquila, -C(O)OC_{1-6alquila, C_{1-6} alcóxi- C_{1-6} alquila-, nitro, halogênio, ciano, hidroxila, -C(O)OH, -NH₂, -NHC_{1-4alquila, -N(C_{1-4alquil)(C_{1-4alquila), -C(O)N(C_{1-4alquil)(C_{1-4alquila), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C_{1-4alquila) e -C(O)NH(C₃₋₁₀cicloalquila);}}}}}}}

[00071] e em que qualquer um dos grupos carbociclila e heterociclila supracitados pode ser opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de C_{1-4} alquila, oxo, halogênio e C_{1-4} alcóxi;

[00072] ou R^2 representa fenila substituída por fenila, fenila substituída por um grupo heteroarila monocíclica, fenila substituída por benzilóxi, fenila fundida à carbociclila, fenila fundida à heterociclila, - C_{1-4} alquil(fenila substituída por fenila), - C_{1-4} alquil(fenila substituída por um grupo heteroarila monocíclica), - C_{1-4} alquil(fenila substituída por benzilóxi), - C_{1-4} alquil(fenila opcionalmente substituída fundida à carbociclila opcionalmente substituída ou - C_{1-4} alquil(fenila opcionalmente substituída fundida à heterociclila opcionalmente substituída);

[00073] em que qualquer um dos grupos fenila, benzilóxi e heteroarila supracitados pode ser opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de C_{1-4} alquila, halogênio e C_{1-4} alcóxi,

[00074] e em que qualquer um dos grupos carbociclila e heterociclila supracitados pode ser opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de C_{1-4} alquila, oxo, halogênio e C_{1-4} alcóxi;

[00075] R^3 representa H, - C_{1-4} alquila ou arila;

[00076] em que arila supracitada pode ser opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados de C₁₋₆alquila, C₂₋₆alquenila, C₂₋₆alquinila, C₁₋₆haloalquila, -C₁₋₆tioalquila, -SOC₁₋₄alquila, -SO₂C₁₋₄alquila, C₁₋₆alcóxi-, -O-C₃₋₈cicloalquila, C₃₋₈cicloalquila, -SO₂C₃₋₈cicloalquila, -SOC₃₋₆cicloalquila, C₃₋₆alquenilóxi-, C₃₋₆alquinilóxi-, -C(O)C₁₋₆alquila, -C(O)OC₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi-C₁₋₆alquila-, nitro, halogênio, ciano, hidroxila, -C(O)OH, -NH₂, -NHC₁₋₄alquila, -N(C₁₋₄alquil)(C₁₋₄alquila), -C(O)N(C₁₋₄alquil)(C₁₋₄alquila), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁₋₄alquila) e, -C(O)NH(C₃₋₁₀cicloalquila);

[00077] ou R² e R³ são unidos para formar um anel de carbociclila que é opcionalmente substituído por um ou mais grupos C₁₋₂alquila;

[00078] ou R² e R³ são unidos para formar um anel de carbociclila que é fundido a fenila, em que carbociclila e/ou fenila supracitadas podem ser opcionalmente substituídas por um ou mais grupos selecionados de C₁₋₄alquila, halogênio e C₁₋₄alcóxi;

[00079] ou R² e R³ são unidos para formar um anel de carbociclila que é fundido a heteroarila monocíclica, em que carbociclila e/ou heteroarila supracitadas podem ser opcionalmente substituídas por um ou mais grupos selecionados de C₁₋₄alquila, halogênio e C₁₋₄alcóxi;

[00080] R⁴ representa H, -C₁₋₈alquila, -C(O)C₁₋₆alquila ou-NH₂;

[00081] X representa O ou S; e

[00082] Y representa O ou S.

[00083] Há vários documentos que revelam compostos similares aos da Fórmula (I), mas estes não são ditos ter atividade inibidora de QC.

[00084] Por exemplo, US 6.235.786 e WO99/06361 ambas se referem aos inibidores de MMP; WO2008/076754 se refere aos inibidores de canabinoide; WO2008/028032 se refere aos compostos que são ditos ser úteis para tratar hipertensão ocular e J. Med. Chem., 20(12), (1977), 1569-1572 (Werbel et al) se refere aos compostos para tratar

Shcistosoma mansoni.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[00085] A FIGURA 1 mostra a concentração de pGlu-A β 3-42 em extratos de ácido fórmico de camundongos transgênicos (tg) que supraexpressam A β Q3-42. Os camundongos ou foram tratados durante dois meses com o composto do exemplo 6 ou receberam comida normal (placebo). O tratamento com o inibidor de QC resultou em uma redução significativa da concentração de A β , a concentração foi diminuída abaixo do limite de detecção após o tratamento com o inibidor de QC no tronco cerebral. A β não foi detectado em camundongos do tipo selvagem, provando a especificidade do ELISA aplicado.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[00086] Quando carbociclila e heterociclila forem substituídas, elas são tipicamente substituídas por de 1 ou 2 substituintes (por exemplo, 1 substituinte). Tipicamente o substituinte é metila. Mais tipicamente, os grupos carbociclila e heterociclila são não substituídos.

[00087] Quando arila e heteroarila forem substituídas, elas são tipicamente substituídas por de 1, 2 ou 3 (por exemplo, 1 ou 2) substituintes. Substituintes para arila e heteroarila são selecionados de C₁-6alquila (por exemplo, metila), C₂₋₆alquenila (por exemplo, buten-3-ila), C₂₋₆alquinila (por exemplo, butin-3-ila), C₁₋₆haloalquila (por exemplo, fluorometila, trifluorometila), -C₁₋₆tioalquila (por exemplo, -S-metila), -SOC₁₋₄alquila (por exemplo, -SOmetila), -SO₂C₁₋₄alquila (por exemplo, -SO₂metila), C₁₋₆alcóxi- (por exemplo, metóxi, etóxi), -O-C₃₋₈cicloalquila (por exemplo, -O-ciclopentila), C₃₋₈cicloalquila (por exemplo, ciclopropila, ciclo-hexila), -SO₂C₃₋₈cicloalquila (por exemplo, -SO₂ciclo-hexila), -SOC₃₋₆cicloalquila (por exemplo, -SOciclopropila), C₃₋₆alquenilóxi- (por exemplo, -O-buten-2-ila), C₃₋₆alquinilóxi- (por exemplo, -O-buten-2-ila), -C(O)C₁₋₆alquila (por exemplo, -C(O)etila), -C(O)OC₁₋₆alquila (por exemplo, -C(O)O-metila), C₁₋₆alcóxi-C₁₋₆alquil- (por exemplo, metóxi-

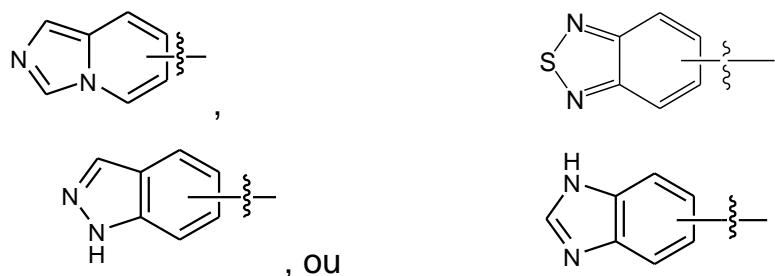
etil-), nitro, halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo), ciano, hidroxila, -C(O)OH, -NH₂, -NHC₁₋₄alquila (por exemplo, -NHmetila), -N(C₁₋₄alquil)(C₁₋₄alquila) (por exemplo, -N(metila)₂), -C(O)N(C₁₋₄alquil)(C₁₋₄alquila) (por exemplo, -C(O)N(metila)₂), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁₋₄alquila) (por exemplo, -C(O)NHmetila), -C(O)NH(C₃₋₁₀cicloalquila) (por exemplo, -C(O)NHciclopropila). Mais tipicamente, os substituintes serão selecionados de C₁₋₆alquila (por exemplo, metila), C₁₋₆haloalquila (por exemplo, C₁₋₆fluoroalquila, por exemplo, CF₃), C₁₋₆alcóxi (por exemplo, OMe), halogênio e hidróxi.

[00088] Em uma modalidade da invenção, R¹ representa um grupo heteroarila bicíclica. Grupos heteroarila bicíclica adequados incluem, por exemplo, grupos heteroarila de 9 ou 10 elementos, mas particularmente de 9 elementos. Adequadamente, estes grupos contêm átomos de nitrogênio, por exemplo, 1 ou 2 átomos de nitrogênio. Particularmente, anéis de heteroarila bicíclica adequados incluem um anel de heteroarila de 9 elementos contendo 1 ou 2 átomos de nitrogênio. Em alguns casos, este grupo heteroarila pode opcionalmente conter um heteroátomo adicional selecionado de N, O ou S, mas particularmente S. Adequadamente, o anel de heteroarila de 9 elementos compreende um anel de benzeno ou piridina fundido a um anel de 5 elementos contendo um ou dois átomos de nitrogênio. Mais adequadamente, compreende um anel de benzeno fundido a um anel de 5 elementos contendo um ou dois átomos de nitrogênio. Em alguns casos, o anel de 5 elementos pode também conter um heteroátomo adicional selecionado de N, O ou S, mas particularmente S, embora em compostos mais adequados, o grupo heteroarila não contém átomos de S. Nestes sistemas de heteroarila fundida, o ponto de ligação é adequadamente através do anel de benzeno ou piridina.

[00089] Os grupos heteroarila acima mencionados serão usualmente não substituídos, mas podem ser adequadamente substituídos por

um ou mais substituintes, adequadamente 1 ou 2 substituintes, selecionados de alquila (por exemplo, C₁₋₄alquila tal como Me), alcóxi- (por exemplo, C₁₋₄alcóxi- tal como OMe) e halogênio (por exemplo, F).

[00090] Exemplos específicos de grupos heteroarila bicíclica compreendendo um grupo fenila fundido a um anel de 5 elementos que pode estar presente nos compostos da Fórmula Geral (I) incluem, por exemplo:



[00091] Estes grupos podem ser substituídos como descrito acima.

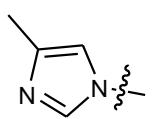
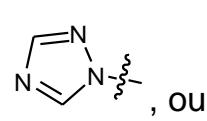
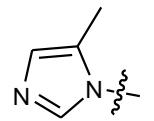
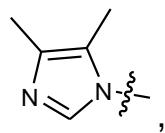
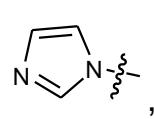
[00092] Exemplos de grupos heteroarila bicíclica particularmente adequados incluem 1H-benzimidazolila, imidazo[1,2-a]piridina e benzo[c][1,25]tiadiazolila. 1H-benzoimidazol-5-ila é especialmente adequada.

[00093] Em uma modalidade alternativa, R¹ representa -C₃₋₈carbociclic-heteroarila, -C₂₋₆alquenil-heteroarila, -C₁₋₆alquil-heteroarila, ou (CH₂)_aCR⁵R⁶(CH₂)_bheteroarila. Compostos em que R¹ é -C₁₋₆alquil-heteroarila são particularmente adequados.

[00094] Nesta modalidade, o grupo heteroarila de R¹ pode ser bicíclico, por exemplo, um dos grupos descritos acima. Porém, grupos heteroarila mais adequados são monocíclicos, especialmente anéis de 5 ou 6 elementos e mais particularmente anéis de 5 elementos. Tipicamente eles são grupos heterocíclicos contendo nitrogênio e mais tipicamente contêm 1 a 3 átomos de nitrogênio. Adequadamente, o grupo heteroarila não contém átomos de S. Grupos heteroarila acima mencionados ou podem ser não substituídos ou podem ser substituídos adequadamente por um ou mais substituintes, adequadamente 1 ou 2 substituintes selecionados de alquila (por exemplo, C₁₋₄alquila tal como

Me), alcóxi- (por exemplo, C₁₋₄alcóxi- tal como OMe) e halogênio (por exemplo, F).

[00095] Exemplos particulares de grupos heteroarila monocíclica adequados incluem um anel de 5 elementos contendo 2 ou 3 átomos de nitrogênio, cujo anel pode ser opcionalmente substituído (por exemplo, em particular por um ou dois grupos, tal como metila, por exemplo:



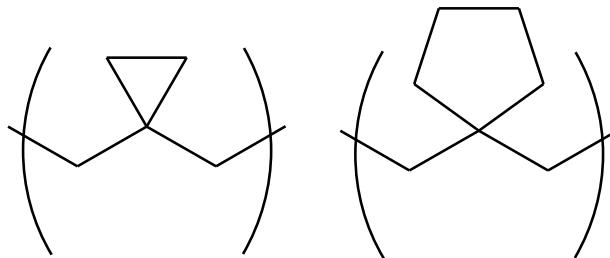
[00096] Um grupo heteroarila particularmente adequado é imidazol-1-ila que pode ser opcionalmente substituído como exposto acima, embora metila seja um substituinte particularmente adequado.

[00097] Quando R¹ representar -C₃₋₈carbocicil-heteroarila, exemplos de carbocicila incluem cicloalquila (por exemplo, ciclo-hexila) e cicloalquenila (por exemplo, ciclo-hexenila). Um grupo -C₃₋₈carbocicil-heteroarila exemplar é 3-imidazol-1-il-ciclo-hexil-.

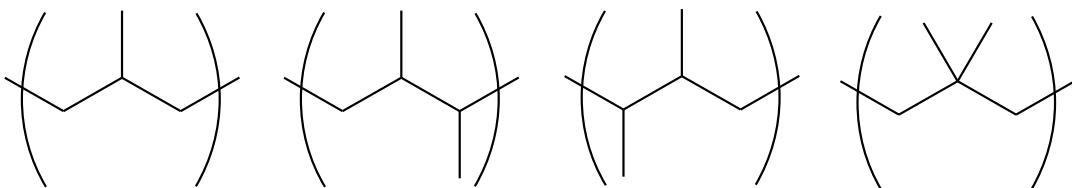
[00098] Quando R¹ representar -C₂₋₆alquenil-heteroarila, exemplos de C₂₋₆ alquenila incluem C₂₋₄ alquenila, em particular, propenila. Um grupo -alquenil-heteroarila exemplar é 3-imidazol-1-il-prop-2-enil-.

[00099] Quando R¹ representar (CH₂)_aCR⁵R⁶(CH₂)_bheteroarila em que a e b independentemente representam números inteiros 0-5 contanto que a + b = 0-5 e R⁵ e R⁶ sejam alquíleno que junto com o carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo C₃₋

C_5 cicloalquila, exemplos incluem:

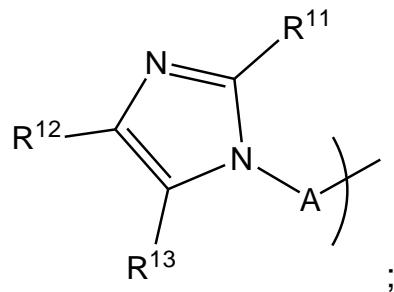


[000100] Compostos particularmente adequados desta modalidade são aqueles em que R^1 representa - C_{1-6} alquil-heteroarila. Em tais compostos, exemplos de C_{1-6} alquila incluem C_{1-5} alquila ou C_{1-4} alquila, especialmente C_{2-5} alquila ou C_{2-4} alquila. O grupo alquila pode ser reto ou ramificado e exemplos onde o grupo alquila é ramificado incluem



[000101] Adequadamente, o grupo alquila é - CH_2 -, -(CH_2)₂ ou -(CH_2)₃-, com -(CH_2)₃- sendo particularmente adequado. Um grupo alquil-heteroarila particularmente adequado é -3-imidazol-1-il-propil-.

[000102] Em uma modalidade, R^1 representa

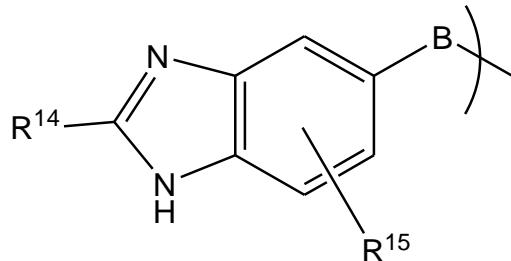


[000103] em que A representa uma cadeia de C_{1-6} alquíleno não ramificada (por exemplo, uma cadeia de C_{1-5} alquíleno não ramificada, por exemplo, uma cadeia de C_{1-4} alquíleno não ramificada, por exemplo, uma cadeia de C_{1-3} alquíleno não ramificada) ou A representa uma cadeia de C_{1-6} alquíleno ramificada (por exemplo, em que uma ou mais (por exemplo, uma ou duas) ramificações consistem em um ou mais

(por exemplo, um ou dois) grupos metila nas mesmas posições ou diferentes) ou A representa $(CH_2)_aCR^5R^6(CH_2)_b$ e

[000104] R^{11} , R^{12} e R^{13} independentemente representam H ou C₁₋₂alquila.

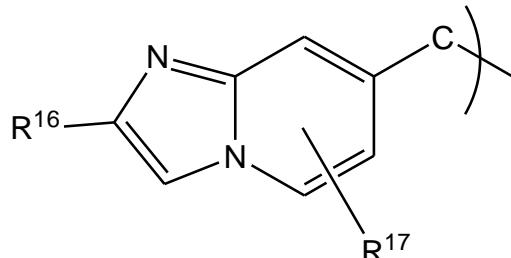
[000105] Em uma outra modalidade, R¹ representa



[000106] em que B representa uma ligação, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(Me)-, -CH(Me)-CH₂- ou -CH₂-CH(Me)- e

[000107] R¹⁴ e R¹⁵ independentemente representam H ou C₁₋₂alquila.

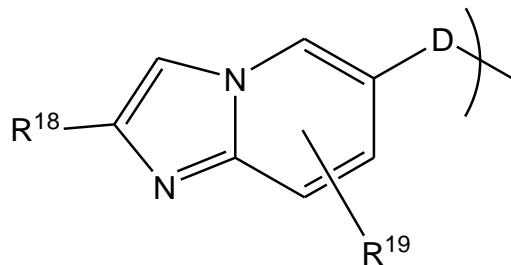
[000108] Ainda em uma outra modalidade, R¹ representa



[000109] em que C representa uma ligação, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(Me)-, -CH(Me)-CH₂- ou -CH₂-CH(Me)- e

[000110] R¹⁶ e R¹⁷ independentemente representam H ou C₁₋₂alquila.

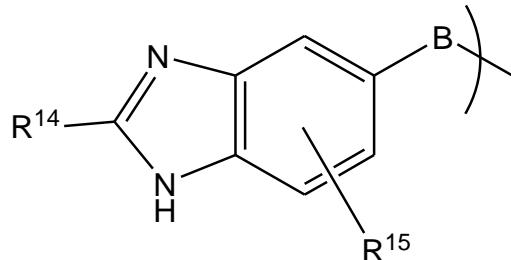
[000111] Em outra modalidade, R¹ representa



[000112] em que D representa uma ligação, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(Me)-, -CH(Me)-CH₂- ou -CH₂-CH(Me)- e

[000113] R¹⁸ e R¹⁹ independentemente representam H ou C₁₋₂alquila;

[000114] Em compostos particularmente adequados, R¹ representa



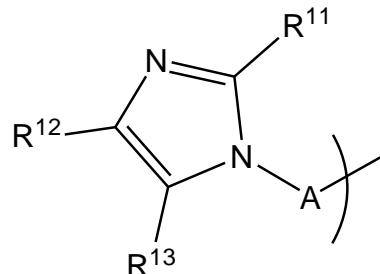
[000115] Em uma modalidade, R¹ representa⁴ H e R¹⁵ representa H.

Em outra modalidade, R¹ representa⁴ H e R¹⁵ C representa₁₋₂alquila.

Em uma terceira modalidade, R¹⁴ representa C₁₋₂alquila e R¹⁵ representa H.

[000116] Em tais compostos, B representa uma ligação, -CH₂- ou -CH₂CH₂- . Em uma modalidade particularmente adequada, B representa uma ligação. Em outra modalidade, B representa -CH₂- . Em uma terceira modalidade, B representa -CH₂CH₂- .

[000117] Alternativamente R¹ representa



[000118] R¹¹ representa adequadamente H,

[000119] R¹² representa adequadamente H ou metila.

[000120] R¹³ representa adequadamente H ou metila.

[000121] Em uma modalidade da invenção, R¹² representa H e R¹³ representa metila. Em outra modalidade, R¹² representa metila e R¹³ representa H. Em uma terceira modalidade, R¹² representa H e R¹³ representa H.

[000122] Adequadamente A representa uma cadeia de C₂₋₅alquíleno não ramificada. Em uma modalidade, A representa -(CH₂)₂- . Em outra

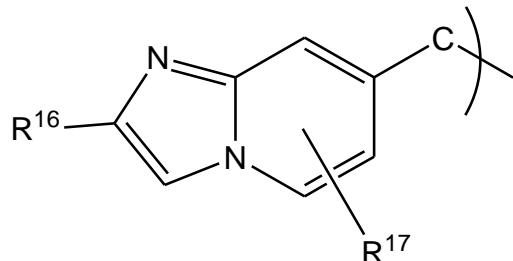
modalidade, A representa $-(CH_2)_3-$. Em uma terceira modalidade, A representa $-(CH_2)_4-$. Em outra modalidade, A representa $-(CH_2)_5-$. Mais adequadamente A representa $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_4-$ ou $-(CH_2)_5-$. Em uma modalidade, A representa $-(CH_2)_3-$. Em outra modalidade, A representa $-(CH_2)_4-$.

[000123] Alternativamente A representa uma cadeia de C₂₋₅alqueno ramificada.

[000124] Em uma modalidade, A não representa $-(CH_2)_3-$.

[000125] Quando A representar uma cadeia de C₂₋₅alqueno, que é substituída por dois substituintes de alqueno na mesma posição em que os dois substituintes de alqueno são unidos um ao outro para formar um grupo C₃₋₅espiro-cicloalquila, o grupo espiro-cicloalquila é adequadamente C₃espiro-cicloalquila.

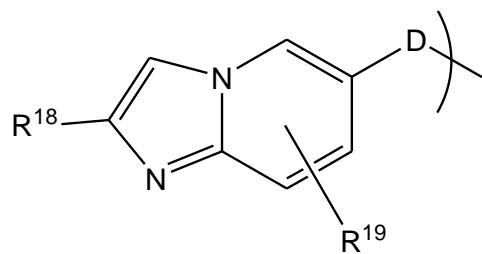
[000126] Alternativamente, R¹ representa



[000127] Em uma modalidade, R¹⁶ representa H e R¹⁷ representa H. Em outra modalidade R¹⁶ representa H e R¹⁷ C representa C₁₋₂alquila. Em uma terceira modalidade R¹⁶ representa C₁₋₂alquila e R¹⁷ representa H.

[000128] Adequadamente C representa uma ligação, $-CH_2-$ ou $-CH_2CH_2-$. Em uma modalidade C representa uma ligação. Em outra modalidade, C representa $-CH_2-$. Em uma terceira modalidade, C representa $-CH_2CH_2-$.

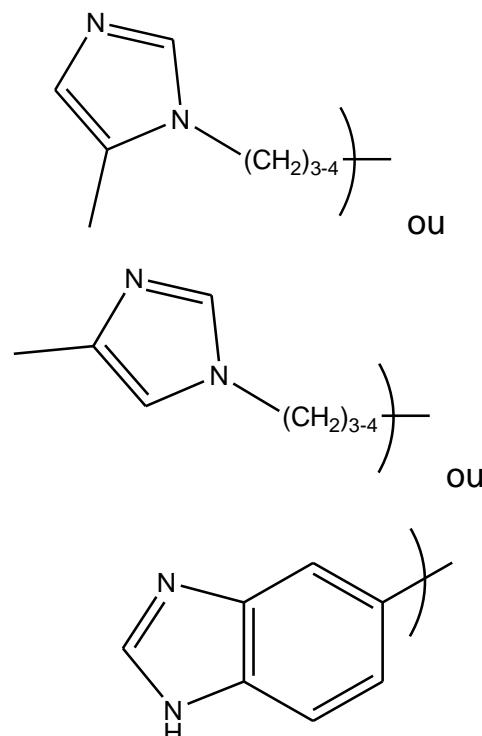
[000129] Alternativamente R¹ representa



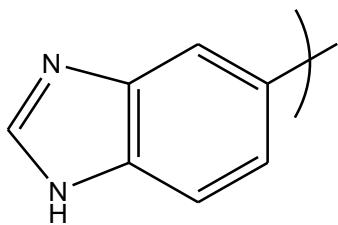
[000130] Em uma modalidade, R¹⁸ representa H e R¹⁹ representa H. Em outra modalidade R¹⁸ representa H e R¹⁹ representa C₁₋₂alquila. Em uma terceira modalidade, R¹⁸ representa C₁₋₂alquila e R¹⁹ representa H.

[000131] Adequadamente, D representa uma ligação, -CH₂- ou -CH₂CH₂- . Em uma modalidade, D representa uma ligação. Em outra modalidade, D representa -CH₂- . Em uma terceira modalidade, D representa -CH₂CH₂- .

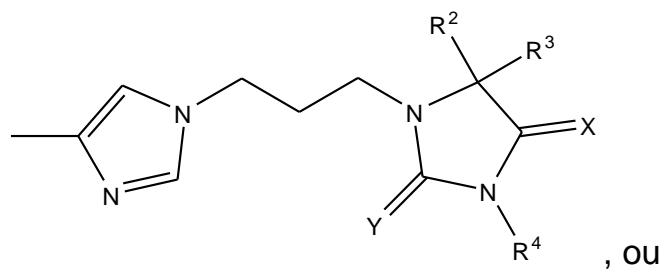
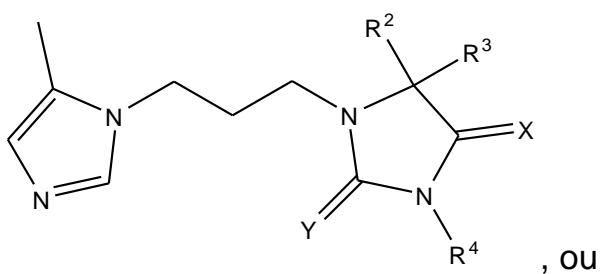
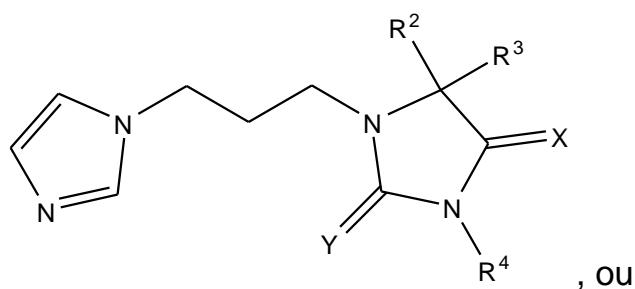
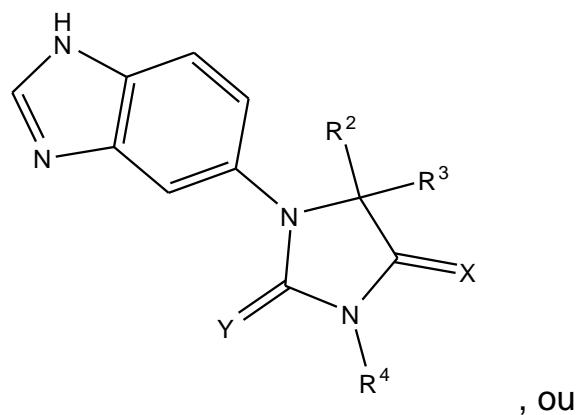
[000132] Mais adequadamente R¹ representa

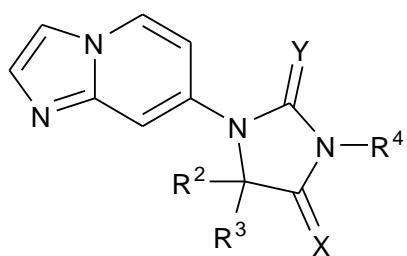


[000133] Adequadamente, R¹ representa

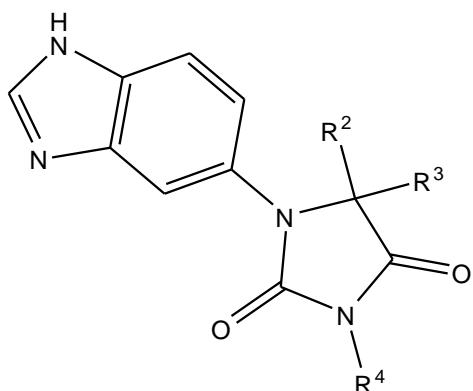


[000134] Em uma modalidade particularmente adequada, o composto da Fórmula (I) é representado por





[000135] Adequadamente, o composto da Fórmula (I) é representado por



[000136] Quando R^2 representar - C_{1-8} alquila, exemplos incluem metila, etila, propila (por exemplo, n-propila, isopropila), butila (por exemplo, n-butil-sec-butila, isobutila e terc-butila), pentila (por exemplo, n-pentila, 3,3,-dimetilpropila), hexila, heptila e octila.

[000137] Quando R^2 representar arila opcionalmente substituída, arila pode tipicamente representar fenila. Grupos fenila substituídos exemplares incluem 2,4-diclorofenil-, 2,4-difluorofenil-, 2,4-dimetoxifenil-, 2,4-dimetilfenil-, 2,4-bis(trifluorometil)fenil-, 2,4,6-trifluorofenil-, 2,4,6-trimetilfenil-, 2,6-diclorofenil-, 2,6-difluorofenil-, 2,6-dimetoxifenil-, 2-isopropil-6-metilfenil-, 3-(ciclopentilóxi)-4-metoxifenil-, 3,4,5-trimetoxifenil-, 3,4-dimetoxifenil-, 3,4-diclorofenil-, 3,4-dimetilfenil-, 3,4,5-trifluorofenil-, 3,5-bis(trifluorometil)fenil-, 3,5-dimetoxifenil-, 3-metoxifenil-, 4-(trifluorometil)fenil-, 4-bromo-2-(trifluorometil)fenil-, 4-bromofenil-, 4-cloro-3-(trifluorometil)fenil-, 4-clorofenil-, 4-cianofenil-, 4-etoxifenil-, 4-etilfenil-, 4-fluorofenil-, 4-isopropilfenil-, 4-metoxifenil-. Alternativamente, R^2 pode representar fenila não substituída. Outros

grupos fenila substituídos exemplares incluem 2,3,4-trifluorofenila, 2,3-difluoro-4-metilfenila, 2-bromo-4-fluorofenil-, 2-bromo-5-fluorofenil-, 2-clorofenil-, 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil-, 2-hidróxi-3-metoxifenil-, 2-hidróxi-5-metilfenil-, 3-clorofenil-, 3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil-, 3-hidróxi-4-metoxifenil-, 4-bromo-2-fluorofenila, 4-cloro-3-(trifluorometil)fenil-, 4-cloro-3-metilfenila, 4-clorofenil-, 4-fluorofenil- e 4-propoxifenil-.

[000138] Quando R² representar arila opcionalmente substituída e arila representar naftila, exemplos incluem naftila não substituída (por exemplo, naftalen-1-ila, naftalen-2-ila, naftalen-3-ila) como também naftila substituída (por exemplo 4-metil-naftalen-2-il-, 5-metil-naftalen-3-il-, 7-metil-naftalen-3-il- e 4-fluoro-naftalen-2-il-).

[000139] Quando R² representar heteroarila opcionalmente substituída, exemplos incluem anéis monocíclicos (por exemplo, anéis de 5 ou 6 elementos) e anéis bicíclicos (por exemplo, anéis de 9 ou 10 elementos) que podem ser opcionalmente substituídos. Anéis de 5 elementos exemplares incluem pirrolila (por exemplo, pirrol-2-ila) e imidazolila (por exemplo, 1H-imidazol-2-ila ou 1H-imidazol-4-ila), pirazolila (por exemplo, 1H-pirazol-3-ila), furanila (por exemplo, furan-2-ila), tiazolila (por exemplo, tiazol-2-ila), tiofenila (por exemplo, tiofen-2-ila, tiofen-3-ila). Anéis de 6 elementos exemplares incluem piridinila (por exemplo, piridin-2-ila e piridin-4-ila). Substituintes específicos que podem ser mencionados são um ou mais, por exemplo, 1, 2 ou 3 grupos selecionados de halogênio, hidroxila, alquila (por exemplo, metila) e alcóxi- (por exemplo, metóxi-). Anéis de 5 elementos substituídos exemplares incluem 4,5-dimetil-furan-2-il-, 5-hidroximetil-furan-2-il-, 5-metil-furan-2-il- e 6-metil-piridin-2-il-. Um exemplo de anel de 6 elementos substituído é 1-óxi-piridin-4-il-. Anéis de 9 elementos exemplares incluem 1H-indolila (por exemplo, 1H-indol-3-ila, 1H-indol-5-ila), benzotiofenila (por exemplo, benzo[b]tiofen-3-ila, particularmente 2-benzo[b]tiofen-3-ila),

benzo[1,2,5]-oxadiazolila (por exemplo, benzo[1,2,5]-oxadiazol-5-ila), benzo[1,2,5]-tiadiazolila (por exemplo, benzo[1,2,5]-tiadiazol-5-ila, benzo[1,2,5]tiadiazol-6-ila). Anéis de 10 elementos exemplares incluem quinolinila (e.g.quinolin-3-ila, quinolin-4-ila, quinolin-8-ila). Substituintes específicos que podem ser mencionados são um ou mais, por exemplo, 1, 2 ou 3 grupos selecionados de halogênio, hidroxila, alquila (por exemplo, metila) e alcóxi- (por exemplo, metóxi-). Anéis de 9 elementos substituídos exemplares incluem 1-metil-1H-indol-3-ila, 2-metil-1H-indol-3-ila, 6-metil-1H-indol-3-ila. Anéis de 10 elementos substituídos exemplares incluem 2-cloro-quinolin-3-ila, 8-hidróxi-quinolin-2-ila, oxo-cromenila (por exemplo, 4-oxo-4H-cromen-3-ila) e 6-metil-4-oxo-4H-cromen-3-ila.

[000140] Quando R² representar carbociclila, exemplos incluem cicloalquila e cicloalquenila. Exemplos de cicloalquila incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila e ciclo-heptila. Exemplos de cicloalquenila incluem ciclo-hexenila (por exemplo, ciclo-hex-2-enila, ciclo-hex-3-enila). Exemplos de carbociclila substituída incluem 2-metil-ciclo-hexil-, 3-metil-ciclo-hexil-, 4-metil-ciclo-hexil-, 2-metil-cicloex-2-enila, 2-metil-ciclo-hex-3-enila, 3-metil-ciclo-hex-3-enila, 3-metil-ciclo-hex-3-enila.

[000141] Quando R² representar heterociclila (que pode ser opcionalmente substituída), exemplos incluem tetraidrofuranila, morfolinila, piperdinila, 3,4-di-hidro-2H-piranila, pirrolidinila, metiltetraidrofuranil- (por exemplo, 5-metiltetraidrofuran-2-il-).

[000142] Quando R² representar -C₁₋₄alquilarila, exemplos incluem -alquil(fenila substituída) por exemplo em que fenila é substituída por um ou mais grupos selecionados de alquila, fluoroalquila, halogênio e alcóxi (por exemplo metila, trifluorometila, terc-butila, cloro, fluoro e metóxi) e, por exemplo, alquila é C₁₋₄alquila. Outro grupo específico é -alquil(arila bicíclica) por exemplo em que arila bicíclica é naftila opcionalmente substituída.

nalmente substituída. Um grupo específico ainda é benzila.

[000143] Quando R² representar -C₁₋₄alquil-heteroarila em que heteroarila é opcionalmente substituída, exemplos incluem metil-heteroarila e -etil-heteroarila (por exemplo, 1-heteroariletíl- e 2-heteroariletíl-), -propil-heteroarila e -butil-heteroarila, em que heteroarila é opcionalmente substituída. Exemplos específicos de grupos -alquil-heteroarila incluem piridinilmetil-, N-metil-pirrol-2-metil-N-metil-pirrol-2-etil-, N-metil-pirrol-3-metil-, N-metil-pirrol-3-etil-, 2-metil-pirrol-1-metil-, 2-metil-pirrol-1-etil-, 3-metil-pirrol-1-metil-, 3-metil-pirrol-1-etil-, 4-piridino-metil-, 4-piridino-etil-, 2-(tiazol-2-il)-etil-, 2-etil-indol-1-metil-, 2-etil-indol-1-etil-, 3-etil-indol-1-metil-, 3-etil-indol-1-etil-, 4-metil-piridin-2-metil-, 4-metil-piridin-2-il-etil-, 4-metil-piridin-3-metil-, 4-metil-piridin-3-etil-.

[000144] Quando R² representar -C₁₋₄alquil-carbociclila (que pode ser opcionalmente substituída), exemplos incluem -metil-ciclopentila, -metil-ciclo-hexciclo-hexila, -etil-ciclo-hexciclo-hexila, -propil-ciclo-hexciclo-hexila, -metil-ciclo-hexciclo-hexenila, -etil-ciclo-hexciclo-hexenila, -metil(4-metilciclo-hexciclo-hexila) e -propil (3-metilciclo-hexciclo-hexila).

[000145] Quando R² representar -C₁₋₄alquil-heterociclila (que pode ser opcionalmente substituída); exemplos incluem -metil-tetraidrofuranila (por exemplo -metil-tetraidrofurano-2-ila, -metil-tetraidrofurano-3-ila), -etil-tetraidrofuranila, -metil-piperidinila.

[000146] Quando R² representar fenila substituída por fenila ou fenila substituída por um grupo heteroarila monocíclica em que qualquer um dos grupos fenila e heteroarila supracitados pode ser opcionalmente substituído, tipicamente o anel de fenila conectado diretamente ao átomo de nitrogênio é não substituído e o anel de fenila terminal ou o anel de heteroarila monocíclica é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes (por exemplo um ou dois, por exemplo um). Tipicamente o grupo fenila ou heteroarila monocíclica terminal é não

substituído. Tipicamente o grupo fenila ou heteroarila monocíclica terminal substitui o outro grupo fenila na posição 4.

[000147] Quando R² representar fenila substituída por fenila em que qualquer um dos grupos fenila supracitados pode ser opcionalmente substituído, exemplos incluem -bifenil-4-ila.

[000148] Quando R² representar fenila substituída por um grupo heteroarila monocíclica em que qualquer um dos grupos fenila e heteroarila supracitados pode ser opcionalmente substituído, exemplos incluem 4-(oxazol-5-ila)fenil-.

[000149] Quando R² representar fenila substituída por benzilóxi em que qualquer um dos grupos fenila e benzilóxi supracitados pode ser opcionalmente substituído, exemplos incluem 4-benzilóxi-fenil-, 4-(3-metilbenzilóxi)fenil- e 4-(4-metilbenzilóxi)fenil-.

[000150] Quando R² representar fenila opcionalmente substituída fundida à carbociclila opcionalmente substituída, exemplos incluem indanila (por exemplo, indan-4-il-, 2-metil-indan-4-il-), indenila e tetralinila.

[000151] Quando R² representar fenila opcionalmente substituída fundida à heterociclila opcionalmente substituída, exemplos incluem benzo[1,3]dioxo-4-il- e 2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-4-il-.

[000152] Quando R² representar -C₁₋₄alquil(fenila substituída por fenila), exemplos incluem bifenil-4-il-metil-.

[000153] Quando R² representar -C₁₋₄alquil(fenila substituída por um grupo heteroarila monocíclico), exemplos incluem 4-(oxazol-5-ila)fenil-metil-.

[000154] Quando R² representar -C₁₋₄alquil(fenila substituída por benzilóxi) em que qualquer um dos grupos fenila e benzilóxi supracitados pode ser opcionalmente substituído, exemplos incluem 4-benzilóxi-fenil-metil-, 4-(3-metilbenzilóxi)fenil-metil- e 4-(4-metilbenzilóxi)fenil-metil-.

[000155] Quando R² representar -C₁₋₄alquil(fenila opcionalmente substituída fundida à carbociclila opcionalmente substituída), exemplos incluem indanil-metil- (por exemplo indan-4-il-metil-, 2-metil-indan-4-il-metil-), indenil-metil- e tetralinil-metil-.

[000156] Quando R² representar -C₁₋₄alquil(fenila opcionalmente substituída fundida à heterociclila opcionalmente substituída); exemplos incluem benzo[1,3]dioxo-4-il-metil- e 2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-4-il-metil-.

[000157] Adequadamente R² representa arila, heteroarila, fenila substituída por fenila, fenila fundida à heterociclila ou R² e R³ são unidos para formar um anel de carbociclila que é fundido à fenila, os grupos arila, heteroarila, fenila, heterociclila e carbociclila supracitados sendo opcionalmente substituídos.

[000158] Mais adequadamente, R² representa arila, heteroarila, fenila substituída por fenila ou fenila fundida por heterociclila, os grupos arila, heteroarila, fenila e heterociclila supracitados sendo opcionalmente substituídos.

[000159] Em uma modalidade, R² representa heteroarila opcionalmente substituída. Quando R² representar heteroarila opcionalmente substituída, R² adequadamente representa benzo[c][1,2,5]tiadiazol-6-ila.

[000160] Em uma modalidade, R² representa fenila substituída por fenila, os grupos fenila supracitados sendo opcionalmente substituídos, por exemplo, por um ou mais substituintes que podem ser os mesmos ou diferentes e são escolhidos de halo, OH, C₁₋₃alquila, C₁₋₃haloalquila, C₁₋₃alcóxi, C₁₋₃haloalcóxi. Quando R² representar fenila substituída por fenila, R² representa adequadamente -bifenil-4-ila.

[000161] Em uma modalidade, R² representa fenila opcionalmente substituída fundida à heterociclila opcionalmente substituída. Quando R² representar fenila opcionalmente substituída fundida à heterociclila

opcionalmente substituída, R² adequadamente representa 2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxin-4-il-.

[000162] Em uma outra modalidade, R² representa arila opcionalmente substituída, especialmente fenila opcionalmente substituída. Em compostos adequados deste tipo, R² representa fenila opcionalmente substituída por um ou mais substituintes. Em geral, quando R² for fenila opcionalmente substituída, é não substituída ou tem um, dois ou três substituintes que podem ser os mesmos ou diferentes e são escolhidos de halo, OH, C₁₋₃alquila, C₁₋₃haloalquila, C₁₋₃alcóxi, C₁₋₃haloalcóxi. Exemplos específicos destes substituintes incluem F, Cl, Br, OH, metila, trifluorometila, etila, n-propila, metóxi, etóxi e n-propóxi.

[000163] Um grupo R² particularmente adequado é fenila substituída por n-propóxi, particularmente 4-n-propoxifenila.

[000164] Quando R³ representar -C₁₋₄alquila, exemplos incluem metila, etila, propila (por exemplo, n-propila, isopropila) e butila (por exemplo, n-butil-sec-butila, isobutila e terc-butila).

[000165] Quando R³ representar arila opcionalmente substituída, arila pode tipicamente representar fenila. Grupos fenila substituída exemplares incluem 2,4-diclorofenil-, 2,4-difluorofenil-, 2,4-dimetoxifenil-, 2,4-dimetilfenil-, 2,4-bis(trifluorometil)fenil-, 2,4,6-trifluorofenil-, 2,4,6-trimetilfenil-, 2,6-diclorofenil-, 2,6-difluorofenil-, 2,6-dimetoxifenil-, 2-isopropil-6-metilfenil-, 3-(ciclopentilóxi)-4-metoxifenil-, 3,4,5-trimetoxifenil-, 3,4-dimetoxifenil-, 3,4-diclorofenil-, 3,4-dimetilfenil-, 3,4,5-trifluorofenil-, 3,5-bis(trifluorometila)fenil-, 3,5-dimetoxifenil-, 3-metoxifenil-, 4-(trifluorometil)fenil-, 4-bromo-2-(trifluorometil)fenil-, 4-bromofenil-, 4-cloro-3-(trifluorometil)fenil-, 4-clorofenil-, 4-cianofenil-, 4-etoxifenil-, 4-etilfenil-, 4-fluorofenil-, 4-isopropilfenil-, 4-metoxifenil-. Alternativamente, R³ pode representar fenila não substituída. Outros grupos fenila substituída exemplares incluem 2-bromo-4-fluorofenil-, 2-bromo-5-fluorofenil-, 2-clorofenil-, 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil-, 2-

hidróxi-3-metoxifenil-, 2-hidróxi-5-metilfenil-, 3-clorofenil-, 3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil-, 3-hidróxi-4-metoxifenil-, 4-cloro-3-(trifluorometil)fenil-, 4-clorofenil-, 4-fluorofenil- e 4-propoxifenil-.

[000166] Quando R² e R³ forem unidos para formar um anel de carbociclila que é opcionalmente substituído por um ou mais grupos C₁-alquila, exemplos incluem cicloalquila (por exemplo, ciclopropila, ciclopentila e ciclo-hexciclo-hexila) e cicloalquenila (por exemplo ciclohexciclo-hexenila).

[000167] Quando R² e R³ forem unidos para formar um anel de carbociclila que é fundido a fenila; exemplos incluem indanila (por exemplo, indan-2-ila) e tetralinila.

[000168] Quando R² e R³ forem unidos para formar um anel de carbociclila que é fundido a heteroarila monocíclica; exemplos incluem carbociclila de 5 elementos fundida à heteroarila de 6 elementos, carbociclila de 6 elementos fundida à heteroarila de 6 elementos, carbociclila de 5 elementos fundida à heteroarila de 5 elementos e carbociclila de 6 elementos fundida à heteroarila de 5 elementos. A heteroarila monocíclica à qual carbociclila é fundida contém pelo menos um heteroátomo (por exemplo, um, dois ou três heteroátomos, por exemplo, um ou dois, por exemplo, um heteroátomo).

[000169] Adequadamente R³ representa H ou R² e R³ são unidos para formar um anel de carbociclila que é fundido a fenila. Adequadamente R³ representa H.

[000170] Quando R⁴ representar C₁₋₈alquila exemplos incluem metila, etila, propila (por exemplo, n-propila, isopropila), butila (por exemplo, n-butil-sec-butila, isobutila e terc-butila), pentila (por exemplo, n-pentila, 3,3,-dimetilpropila), hexila, heptila e octila.

[000171] Quando R⁴ representar -C(O)C₁₋₆alquila; exemplos incluem -C(O)C₁₋₄alquila tal como -C(O)metila, -C(O)etila, -C(O)propila e -C(O)butila.

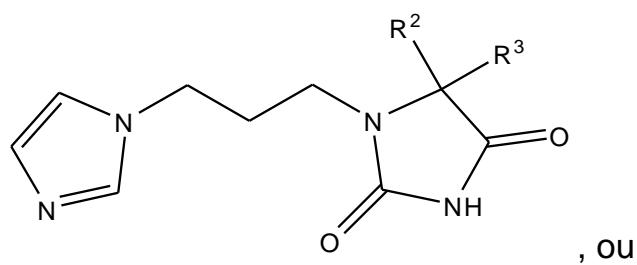
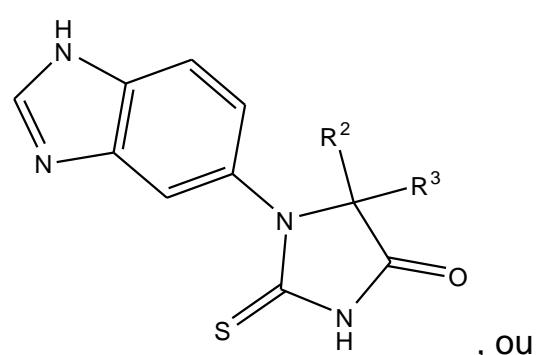
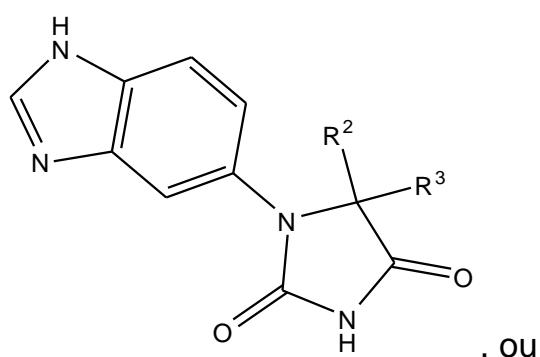
[000172] Adequadamente, R⁴ representa H, -C₁₋₈alquila ou -C(O)C₁₋₆alquila. Mais adequadamente, R⁴ representa H ou -C₁₋₈alquila, por exemplo, H ou metila. Mais adequadamente, R⁴ representa H.

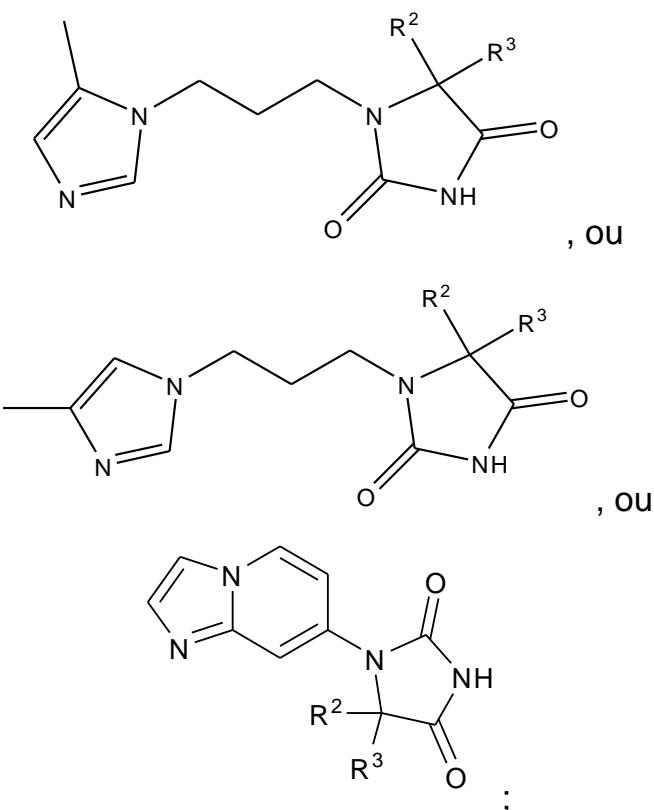
[000173] Em uma modalidade, X representa O. Em uma modalidade alternativa, X representa S.

[000174] Em uma modalidade, Y representa O. Em uma modalidade alternativa, Y representa S.

[000175] Em uma modalidade, X representa O e Y representa S. Em uma modalidade alternativa, X representa S e Y representa O. Adequadamente, X e Y ambos representam O.

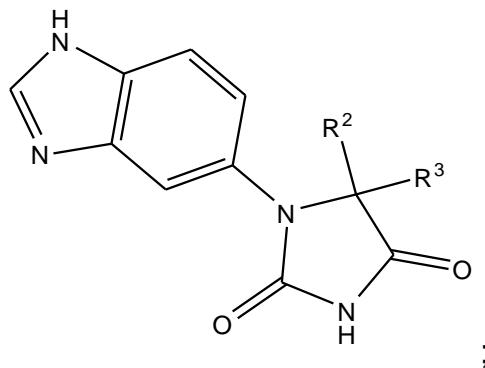
[000176] Mais particularmente, o composto da Fórmula (I) é representado por





[000177] em que R² e R³ são como definidos acima.

[000178] Adequadamente, o composto da Fórmula (I) é representado por



[000179] em que R² e R³ são como definidos acima.

[000180] Os compostos da presente invenção têm várias vantagens que os tornam especialmente úteis para o tratamento de doenças relacionadas a QC no CNS, isto é, os compostos da presente invenção são inibidores de QC potentes e têm um logBB favorável como também alcançam uma concentração alta no cérebro.

[000181] Compostos particularmente adequados da Fórmula Geral

(I) são selecionados de:

1. 5-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-6-il)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)imidazolidina-2,4-diona
2. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-fenilimidazolidina-2,4-diona
3. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2-hidróxi-5-metilfenil)imidazolidina-2,4-diona
4. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2-fluoro-5-trifluorometil)fenil)imidazolidina-2,4-diona
5. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2-bromo-5-fluorofenil)imidazolidina-2,4-diona
6. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-propoxifenil)imidazolidina-2,4-diona
7. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-cloro-3-trifluorometil)fenil)imidazolidina-2,4-diona
8. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-fluoro-4(trifluorometil)fenil)imidazolidina-2,4-diona
9. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-hidróxi-4-metoxifenil)imidazolidina-2,4-diona
10. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2-hidróxi-3-metoxifenil)imidazolidina-2,4-diona
11. 1-(1H-benzimidazol-5-il)-5-(1,1'-bifenil-4-il)imidazolidina-2,4-diona
12. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-clorofenil)imidazolidina-2,4-diona
13. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-clorofenil)imidazolidina-2,4-diona
14. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2-clorofenil)imidazolidina-2,4-diona
15. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-fluorofenil)imidazolidina-

2,4-diona

16. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-7-il)imidazolidina-2,4-diona
17. 1-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-5-fenilimidazolidina-2,4-diona
18. 1-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-5-(2-bromo-4-fluorofenil)imidazolidina-2,4-diona
19. 1-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-5-(4-propoxifenil)imidazolidina-2,4-diona
20. 1-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-5-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil) imidazolidina-2,4-diona
21. 1-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-5-(4-bifenil)imidazolidina-2,4-diona
22. 1-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-5-(3-clorofenil)imidazolidina-2,4-diona
23. 1-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-5-(2-clorofenil)imidazolidina-2,4-diona
24. 1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-5-fenilimidazolidina-2,4-diona
25. 5-(2-bromo-5-fluorofenil)-1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)imidazolidina-2,4-diona
26. 1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-5-(4-propoxifenil)imidazolidina-2,4-diona
27. 1-[3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-5-(4-fenilfenil)imidazolidina-2,4-diona
28. 5-(3-clorofenil)-1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)imidazolidina-2,4-diona
29. 1-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-5-fenilimidazolidina-2,4-diona
30. 1-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-5-(4-

bifenil)imidazolidina-2,4-diona

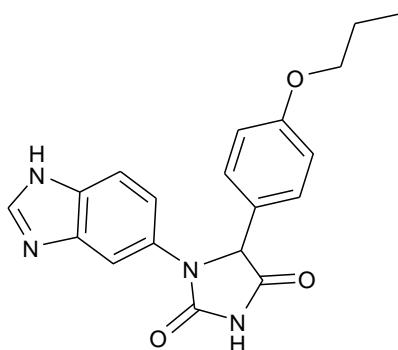
31. 5-(3-clorofenil)-1-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)imidazolidina-2,4-diona
32. 3-(1H-benzimidazol-5-il)-1',3'-di-hidro-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,2'-indeno]-2,5-diona
33. 5-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-6-il)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2-tioxoimidazolidin-4-ona
34. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-fenil-2-tioxoimidazolidin-4-ona
35. 1-(1H-benzimidazol-5-il)-5-(1,1'-bifenil-4-il)-2-tioxoimidazolidin-4-ona
36. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-hidróxi-4-metoxifenil)-2-tioxoimidazolidin-4-ona
37. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-fenil-4-tioxoimidazolidin-2-ona
38. 1-(1H-benzimidazol-5-il)-5-(1,1'-bifenil-4-il)-4-tioxoimidazolidin-2-ona
39. 3-(1H-benzimidazol-5-il)-5-tioxo-1',3'-di-hidro-2H-espiro[imidazolidina-4,2'-inden]-2-ona
40. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-clorofenil)-4-tioxoimidazolidin-2-ona
41. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2,3,4-trifluorofenil)-4-tioxoimidazolidin-2-ona
42. 1-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-tioxoimidazolidin-2-ona
43. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-4-tioxoimidazolidin-2-ona
44. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-cloro-3-metilfenil)-4-tioxoimidazolidin-2-ona
45. 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-metil-5-fenilimida4zolidino-

2,4-diona

46. 1-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-fenylimidazolidina-2,4-diona;

[000182] ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou polímero dos mesmos, incluindo todos os tautômeros e estereoisômeros dos mesmos.

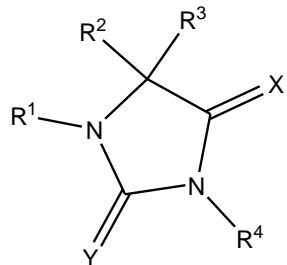
[000183] Um composto particularmente adequado da Fórmula (I) neste respeito é o composto do Exemplo 6, 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-propoxifenil)imidazolidina-2,4-diona tendo a estrutura,: .



[000184] Os compostos da Fórmula (I) têm um centro quiral no átomo de carbono ao qual R² e R³ estão ligados e os inventores tiveram sucesso em isolar cada um dos enantiômeros nos compostos da Fórmula (I). Por exemplo, no caso do composto do Exemplo 6, os inventores isolaram ambas (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-propoxifenil)imidazolidina-2,4-diona e (S)-1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-propoxifenil)imidazolidina-2,4-diona.

PROCESSOS

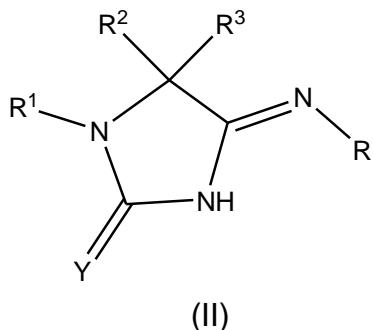
[000185] Um composto da Fórmula (I)



(I)

[000186] em que R^1 , R^2 , R^3 , X e Y são como definidos acima e R^4 representa H

[000187] podem ser preparados de um composto da Fórmula (II)

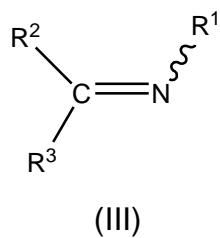


[000188] em que R^1 , R^2 , R^3 e Y são como definidos para a Fórmula (I) e R representa alquila (por exemplo, butila).

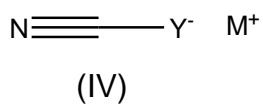
[000189] Quando X representar O, a conversão de (II) para (I) compreende conversão da imina em uma carbonila sob condições aquosas (por exemplo, ácido trifluoroacético aquoso).

[000190] Quando X representar S, a conversão compreende reação de (II) com uma fonte de íons de sulfeto, por exemplo, sulfeto de sódio. A reação é adequadamente realizada em temperatura elevada, adequadamente sob condições de micro-ondas. A reação é tipicamente realizada em um solvente polar, prótico (por exemplo, metanol) na presença de um ácido (por exemplo, ácido clorídrico).

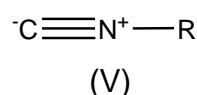
[000191] Um composto da Fórmula (II) pode ser preparado de um composto da Fórmula (III)



[000192] em que R^1 , R^2 e R^3 são como definidos acima para a Fórmula (I); por reação com um composto da Fórmula (IV)



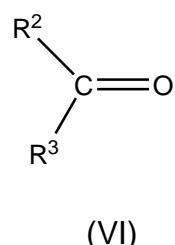
[000193] em que Y é como definido acima para a Fórmula (I) e M⁺ representa um contraíon (por exemplo, K⁺) e um composto da Fórmula (V)



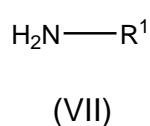
[000194] em que R é como definido acima para a Fórmula (II).

[000195] A reação é adequadamente realizada na presença de um catalisador de ácido (por exemplo, cloridrato de piridínio). A reação é tipicamente realizada em um solvente polar, prótico (por exemplo, etanol absoluto).

[000196] Um composto da Fórmula (III) pode ser preparado por reação de um composto da Fórmula (VI)



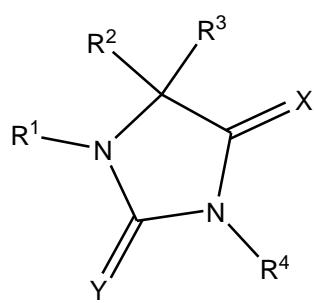
[000197] em que R² e R³ são como definidos acima para a Fórmula (I); com um composto da Fórmula (VII)



[000198] em que R¹ é como definido acima para a Fórmula (I).

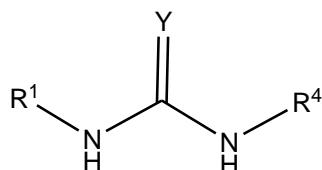
[000199] A reação pode ser realizada sob condições convencionais para formação de imina conhecida à pessoa versada.

[000200] Um composto da Fórmula (I)



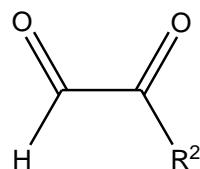
(I)

[000201] em que R^1 , R^2 e Y são como definidos acima, R^3 representa H, R^4 representa H, -C₁₋₈alquila ou -C(O)C₁₋₆alquila e X representa O pode também ser preparado por reação de um composto da Fórmula (VIII)



(VIII)

[000202] em que R^1 e R^4 são como definidos acima para a Fórmula Geral (I); com um composto da Fórmula (IX):

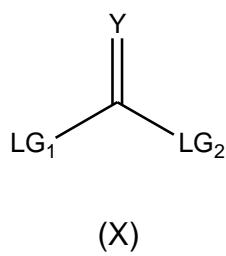


(IX)

[000203] em que R^2 é como definido para a Fórmula (I)

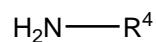
[000204] A reação é tipicamente realizada em uma mistura de HCl/AcOH (1/40 v/v).

[000205] Um composto da Fórmula (VIII) pode ser preparado por reação de um composto da Fórmula (VII) como definido acima com um composto da Fórmula (X)



[000206] em que LG_1 e LG_2 independentemente representam grupos de partida (por exemplo LG_1 e LG_2 ambos representam imidazol-1-ila);

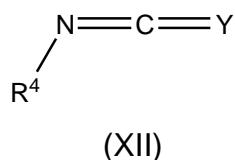
[000207] é um composto da Fórmula (XI)



(XI)

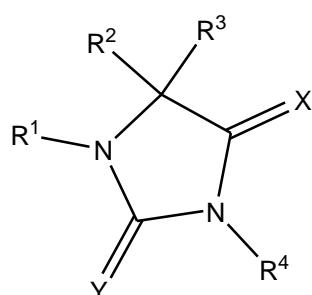
[000208] em que R^4 é como definido na Fórmula (I). A reação é tipicamente realizada em um solvente aprótico polar (por exemplo, diclorometano).

[000209] Alternativamente, um composto da Fórmula (VIII) pode ser preparado por reação de um composto da Fórmula (VII) como definido acima com um composto da Fórmula (XII)



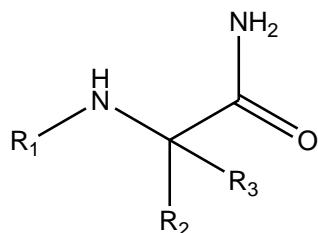
[000210] em que R^4 é como definido na Fórmula (I). A reação é tipicamente realizada em um solvente aprótico polar (por exemplo, tetraidrofurano).

[000211] Um composto da Fórmula (I)



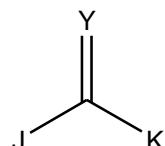
(I)

[000212] em que R^1 , R^2 R^3 , R^4 e Y são como definidos acima e X representa O, pode também ser preparado por reação de um composto da Fórmula (XIII)



(XIII)

[000213] em que R^1 , R^2 e R^3 são como definidos para a Fórmula (I); com um composto da Fórmula (XIV)



(XIV)

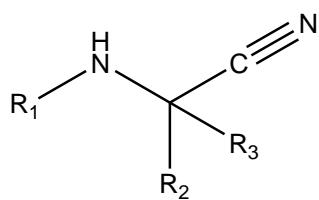
[000214] em que J e K ambos representam H ou J e K ambos representam grupos de saída (por exemplo, J e K ambos representam imidazolila ou J representa alcóxi (tal como etóxi) e K representa halogênio (por exemplo, cloro).

[000215] Quando J e K ambos representarem H, a reação é tipicamente realizada em temperatura elevada.

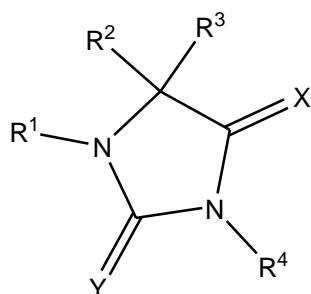
[000216] Quando J e K ambos representarem grupos de partida, a reação é tipicamente realizada em temperatura elevada na presença de uma base (por exemplo, trietil amina).

[000217] Um composto da Fórmula (XIII)

[000218] pode ser preparado por hidrólise de um composto da Fórmula (XV)



- [000219] em que R¹, R² e R³ são como definidos para a Fórmula (I).
- [000220] Um composto da Fórmula (XV)
- [000221] pode ser preparado por reação de um composto da Fórmula (VI)
- [000222] com um composto da Fórmula (VII)
- [000223] e uma fonte de cianeto (por exemplo trimetilsililcianeto).
- [000224] Um composto da Fórmula (I)



(I)

- [000225] em que R¹, R², R³, X e Y são como definidos acima, e R⁴ representa -NH₂ pode ser preparado por reação de um composto da Fórmula (I) em que R⁴ representa H com uma fonte de íon de nitrito (por exemplo, nitrito de sódio). A reação é adequadamente realizada na presença de água e ácido (por exemplo, ácido acético). Esta reação é seguida por redução (por exemplo, usando pó de zinco). As duas etapas podem ser adequadamente realizadas como um procedimento de um pote.

- [000226] Compostos da Fórmula (IV), (V), (VI), (VII), (IX), (X), (XI), (XII) e (XIV) ou são conhecidos e facilmente disponíveis ou podem ser preparados por métodos convencionais conhecidos *per se*.

USOS TERAPÊUTICOS

[000227] Substratos fisiológicos de QC (EC) em mamíferos são, por exemplo, beta-peptídeos amiloïdes (3-40), (3-42), (11-40 e (11-42), ABri, ADan, Gastrin, Neurotensin, FPP, CCL 2, CCL 7, CCL 8, CCL 16, CCL 18, Fractalkine, Orexin A, [Gln³]-glucagon(3-29), substância de [Gln⁵] P(5-11) e peptídeo QYNAD. Para mais detalhes vide 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 da atividade de QC.

TABELA 1: SEQUÊNCIAS DE AMINOÁCIDO DE PEPTÍDEOS ATIVOS FISIOLÓGICOS COM UM RESÍDUO DE GLUTAMINA N-TERMINAL QUE É PROPENSO A SER CICLIZADO 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	Representa um papel em neurodegeneração, por exemplo, em Doença de Alzheimer, Demência Britânica Familiar, Demência Dinamarquesa Familiar, 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	Representa um papel em neurodegeneração, por exemplo, em Doença de Alzheimer, Demência Britânica Familiar, Demência Dinamarquesa Familiar, Síndrome de Down
Abeta(3-42)	Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala	Representa um papel em neurodegeneração, por exemplo em Doença de Alzheimer, Demência Britânica Familiar, Demência Dinamarquesa Familiar, Síndrome de Down

Peptídeo	Sequência de aminoácido	Função
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	Representa um papel em neurodegeneração, por exemplo, em Doença de Alzheimer, Demência Britânica Familiar, Demência Dinamarquesa Familiar, 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	Representa um papel em neurodegeneração, por exemplo, em Doença de Alzheimer, Demência Britânica Familiar, Demência Dinamarquesa Familiar, 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	Representa um papel em neurodegeneração, por exemplo, em Doença de Alzheimer, Demência Britânica Familiar, Demência Dinamarquesa Familiar, Síndrome de Down
ABri	EASNCFA IRHFENKFAV ETLIC SRTVKKNIIEEN	Forma piroglutamada representa um papel em Demência Britânica Familiar
ADan	EASNCFA IRHFENKFAV ETLIC FNLFLNSQEKHY	Forma piroglutamada representa um papel em Demência Dinamarquesa Familiar
Gastrin 17 Swiss-Prot: P01350	QGPWL EEEEEAYGWM DF (amida)	Gastrina estimula a mucosa estomacal para produzir e segregar ácido clorídrico e o pâncreas para segregar suas enzimas digestivas. Esta também estimula a contração do músculo liso e aumenta a circulação sanguínea e secreção de água no estômago e intestino.

Peptídeo	Sequência de aminoácido	Função
Neurotensina Swis-Prot: P30990	QLYENKPRRP YIL	Neurotensina representa um papel endócrino ou parácrino na regulação do metabolismo de gordura. Causa contração do músculo liso.
FPP	QEP amida	Um tripeptídeo relacionado ao hormônio de liberação de tirotropina (TRH) é encontrado no plasma seminal. Recente evidência obtida <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> mostrou que FPP representa um papel importante na regulação da fertilidade espermática.
TRH Swiss-Prot: P20396	QHP amida	Funções de TRH 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 das gonadotropinas; estimula a secreção dos hormônios luteinizantes e estimulantes de folículos.

Peptídeo	Sequência de aminoácido		Função
CCL16 (cito-cina induzível pequena A16) Swiss-Prot: O15467	QPKVPEW YYEKVLPRRL HLPAIIFVTK DDWVQEYIKD LSTVKIITAK	VNTPSTCCLK VVGYRKALNC RNREVCTNPN PNLPLL PTRN NGQPQLLNSQ	Mostra atividade quimiotática para linfócitos e monócitos, mas não neutrófilos. Também mostra atividade mielossupressora potente, suprime proliferação de células progenitoras mieloides. SCYA16 recombinante mostra atividade quimiotáticas para monócitos e monócitos de THP-1, mas não para linfócitos e neutrófilos em repouso. Induz um fluxo de cálcio nas células THP-1 que foram dessensibilizadas através da expressão anterior a RANTES.
CCL8 (cito-cina induzível pequena A8) Swiss-Prot: P80075	QPDSVSI QRLES KTKR RWVRDSMKHL	PITCCFNVIN YTRITNIQCP KEAVIF- GKEVCADPKE DQIFQNLKP	Fator quimiotático que atrai monócitos, linfócitos, basófilos e eosinófilos. Pode representar um papel em neoplasia e respostas inflamatórias do hospedeiro. Esta proteína pode ligar-se à heparina.
CCL2 (MCP-1, citocina induzível pequena A2) Swiss-Prot: P13500	QPDAINA RKISVQRLAS KEAVIFKTIV KWVQDSMDHL	PVTCCYNFTN YRRITSSKCP AKEICADPKQ DKQTQTPKT	Fator quimiotático que atrai monócitos e basófilos, mas não neutrófilos ou eosinófilos. Aumenta a atividade antitumoral dos monócitos. Foi implicado na patogênese de doenças caracterizadas por infiltrados monocíticos, como psoríase, artrite reumatoide ou aterosclerose. Pode estar envolvido no recrutamento de monócitos na parede arterial durante o processo de doença de atherosclerose. Liga a CCR2 e CCR4.

Peptídeo	Sequência de aminoácido		Função
CCL18 (cito-cina induzível pequena A18) Swiss-Prot: P55774	QVGTNKELC QKFIVDYSET LLTKRGRQIC YISDLKLNA	CLVYTSWQIP SPQCPKPGVI ADPNKKWVQK	Fator quimiotático que atrai linfócitos, mas não monócitos ou granulócitos. Pode estar envolvido em migração de células B em folículos de células B para linfonodos. Atrai linfócitos T puros para células dendríticas e macrófagos ativados em linfonodos, tem atividade quimiotática para células T puras, células T de CD4+ e CD8+ e desse modo podem representar um papel em respostas de imunidade humoral e mediadas por célula.
Fractalcina (neurotactina) Swiss-Prot: P78423	QHHGVT SKIPVALLIH RAIILETRQH WVKDAMQHLD TRNG KPRTTPAAGG ATGESSSLEP LGTSPELPTG PTPKAQDGKP VSTAATWQSS AEAKTSEAPS ASSPAPEENA PSEGQRVWGQ PENSL HTDAFQDWGP GSMAHVSVP PVASGSWTPK PQRLGVLITP QAVGLLAFLG TYQSQLQGCPR RYIPRSCGSN	KCNITCSKMT YQQQNQASC GK RLFCADPKEQ RQAAAL- GTFEKQIGEV MDESVVLEPE TPSSQEAQRA VTGSSGTRLP VGTELFRVPP APHQPGPSLW TQDPSTQAST TGQPSLW GQSPR- EREEMGPVPA VSSEGTPSRE AEEPIHATMD VPDAQAATRR LLFCLGVAMF SYVLVPV	A forma solúvel é quimiotática para células T e monócitos, mas não para neutrófilos. A forma ligada à membrana promove adesão daqueles leucócitos às células endoteliais. Pode representar um papel na regulação da adesão de leucócitos e processos de migração no endotélio liga-se a CX3CR1.

Peptídeo	Sequência de aminoácido	Função
CCL7 (cito-cina induzível pequena A7) Swiss-Prot: P80098	QPVGINT STTCCYRFIN KKIPKQRLES YRRTTSSHCP REAVIFKTKL DKEICADPTQ KWVQDFMKHL DKKTQTPKL	Fator quimiotático que atrai monócitos e eosinófilos, mas não neutrófilos. Aumenta a atividade antitumoral dos monócitos. Também induz a liberação de gelatinase B. Esta proteína pode ligar-se à heparina. Liga-se a CCR1, CCR2 e CCR3.
Orexin A (Hipocretina-1) Swiss-Prot O43612	QPLPDCCRQK TCSCRLYELL HGAGNHAAGI LTL	Neuropeptídeo que representa um papel significativo na regulação de aporte alimentício e sono-vigília, possivelmente coordenando as respostas comportamentais e fisiológicas complexas destas funções homeostáticas complementares. Representa também um papel mais vasto na regulação homeostática do metabolismo de energia, função autonômica, equilíbrio hormonal e a regulação dos fluidos do corpo. Orexin-A liga-se a OX1R e OX2R com uma afinidade alta.
Substância P	RPK PQQFFGLM	Pertence às taquicininas. Taquicininas são peptídeos ativos que excitam os neurônios, evocam respostas comportamentais, são potentes vasodilatadores e secretagogues, e contraem (direta ou indiretamente) muitos músculos lisos.
QYNAD	Gln-Tyr-Asn-Ala-Asp	Age nos canais de sódio dependentes de voltagem.

[000228] Glutamato é encontrado nas posições 3, 11 e 22 do peptí-

deo β amiloide. Entre elas a mutação do 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 holandesa.

[000229] Os peptídeos β -amiloïdes com um resíduo de ácido piroglutâmico na posição 3, 11 e/ou 22 foram descritos ser mais citotóxicos e hidrofóbicos que os β -peptídeos 1-40(42/43 amiloïdes) (Saido T.C. 2000 Medical Hypotheses 54(3): 427-429).

[000230] 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 clivação da enzima precursora amiloide do sítio β da β -secretase (BACE) em sítios diferentes (Huse J. T. et al. 2002 J. Biol. Chem. 277 (18): 16278-16284), e/ou pelo processamento da aminopeptidase ou dipeptidilaminopeptidase dos peptídeos de cumprimento total Abeta(1-40) e Abeta(1-42). Em todos os casos, a ciclização do então resíduo de ácido glutâmico de ocorrência N-terminal é catalisada por QC.

[000231] Células de transdução transepiteliais, particularmente a célula de gastrina (G), coordena a secreção de ácido gástrico com a chegada do alimento no estômago. Recente trabalho mostrou que produtos ativos múltiplos são gerados do precursor de gastrina, e que há pontos de controle múltiplos na biossíntese da gastrina. Precursors biossintéticos e intermediários (progasterina e Gly-gastrinas) são fatores de crescimento putativos; seus produtos, as gastrinas amidadas, regulam a proliferação de células epiteliais, a diferenciação de células parietais produtoras de ácido e células semelhantes à entero-cromafina de segregação de histamina (ECL), e a expressão dos genes associados à síntese de histamina e armazenamento nas células ECL, como também intensamente estimular a secreção de ácido. Gastrina também estimula a produção dos elementos da família do fator de

crescimento epidérmico (EGF) que por sua vez inibe a função das células parietais, mas estimulam o crescimento das células epiteliais de superfície. Concentrações de gastrina plasmática são elevadas em sujeitos com *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).

[000232] O hormônio de peptídeo, gastrina, liberado das células G antrais, é conhecido estimular a síntese e a liberação da histamina das células ECL na mucosa oxíntica por meio dos receptores de CCK-2. A histamina mobilizada induz secreção de ácido mediante ligação aos receptores H(2) localizados nas células parietais. Recentes estudos sugerem que gastrina, tanto na sua forma completamente amidada como menos processada (progastrina e gastrina estendida com glicina), é também um fator de crescimento para o trato gastrintestinal. Foi estabelecido que o efeito trófico principal da gastrina amidada é para a mucosa oxíntica do estômago, onde ela causa proliferação aumentada das células-tronco gástricas e células ECL, resultando em massa aumentada de células parietais e ECL. Por outro lado, o alvo trófico principal da gastrina menos processada (por exemplo, gastrina estendida com glicina) parece ser a mucosa colônica (Koh, T. J. e Chen, D., 2000 Regul Pept 9337-44).

[000233] Neurotensina (NT) é um neuropeptídeo implicado na fisiopatologia de esquizofrenia que especificamente modula os sistemas neurotransmissores previamente demonstrados estar desregulados neste distúrbio. Estudos clínicos em que as concentrações de NT do fluido cérebro-espinhal (CSF) foram medidas revelaram um subconjunto de pacientes esquizofrênicos com concentrações de NT de CSF diminuídas que são restabelecidas através do tratamento de fármaco antipsicótico efetivo. Evidência considerável também existe concordante com o envolvimento dos sistemas de NT no mecanismo de ação

dos fármacos antipsicóticos. Os efeitos comportamentais e bioquímicos de NT centralmente administrada notavelmente se assemelharam àqueles de fármacos antipsicóticos sistemicamente administrados, e os fármacos antipsicóticos aumentam a neurotransmissão de NT. Esta concatenação de constatações levou à hipótese que NT funcione como um antipsicótico endógeno. Além disso, fármacos antipsicóticos típicos e atípicos diferencialmente alteram a neurotransmissão de NT em regiões terminais de dopamina nigrostriatais e mesolímbicas, e estes efeitos são prognósticos da responsabilidade e eficácia do efeito colateral, respectivamente (Binder, E. B. et al. 2001 Biol Psychiatry 50 856-872).

[000234] Peptídeo de promoção de fertilização (FPP), um tripeptídeo relacionado ao hormônio de liberação de tirotrofina (TRH), é encontrado em plasma seminal. Recente evidência obtida *in vitro* e *in vivo* mostrou que FPP representa um papel importante na regulação da fertilidade espermática. Especificamente, FPP inicialmente estimula espermatozoides inférteis (incapacitados) para "ativarem" e tornarem-se férteis mais rapidamente, entretanto reprime a capacitação de modo que os espermatozoides não sofrem perda acrossômica espontânea e, portanto, não perdem o potencial de fertilização. Estas respostas são mimetizadas, e de fato aumentadas, através de adenosina, conhecida regular a via de transdução de sinal da adenilil ciclase (AC)/cAMP. Tanto FPP e adenosina mostraram estimular a produção de cAMP em células incapacitadas mas inibem a mesma em células capacitadas, com os receptores de FPP interagindo de alguma maneira com os receptores de adenosina e proteínas G para alcançar regulação de AC. Estes eventos afetam o estado de fosforilação da tirosina de várias proteínas, alguns sendo importantes na "ativação" inicial, outros estando possivelmente envolvidos na própria reação do acrossoma. Calcitonina e angiotensina II, também encontrados no plasma seminal,

têm efeitos similares *in vitro* em espermatozoides incapacitados e podem aumentar as respostas ao FPP. Estas moléculas têm efeitos similares *in vivo*, afetando a fertilidade mediante estímulo e depois mantendo o potencial de fertilização. Quaisquer 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).

[000235] CCL2 (MCP-1), CCL7, CCL8, CCL16, CCL18 e fractalcina representam um papel importante nas condições patofisiológicas, tais como supressão de proliferação de células progenitoras mieloides, neoplasia, respostas inflamatórias do hospedeiro, câncer, psoríase, artrite reumatoide, ateroscleroze, vasculite, respostas de imunidade humoral e mediadas por célula, processos de adesão e migração de leucócitos para o endotélio, doença inflamatória do intestino, restenose, fibrose pulmonar, hipertensão pulmonar, fibrose hepática, cirrose hepática, nefroscleroze, remodelagem ventricular, parada cardíaca, arteriopatia após transplantações de órgão e insuficiência de enxertos venosos.

[000236] Vários estudos destacaram em particular o papel crucial de MCP-1 para o desenvolvimento de ateroscleroze (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 de enxerto (Saiura, A. et al., (2004) *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 24, 1886-1890). Além disso, MCP-1 pode também representar um papel em gestose (Katabuchi, H. et al., (2003) *Med Electron*

Microsc. 36, 253-262), como um fator de parácrina no 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).

[000237] Os níveis de MCP-1 são aumentados em CSF de pacientes com AD e pacientes que mostram prejuízo cognitivo moderado (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 prematura (Clerici, F. et al., (2006) *Neurobiol. Aging* 27, 1763-1768).

[000238] Várias vacinas com base em peptídeo de linfócitos T citotóxicos contra hepatite B, vírus da imunodeficiência humana e melanoma foram recentemente estudados em experimentações clínicas. Um candidato de vacina de melanoma interessante sozinho ou em combinação com outros抗ígenos tumorais, é o decapeptídeo ELA. Este peptídeo é um análogo de peptídeo imunodominante de抗ígeno de Melan-A/MART-1, com um ácido glutâmico N-terminal. Foi relatado que o grupo amino e o grupo gama-carboxílico dos ácidos glutâmicos, como também o grupo amino e o grupo gama-carboxamida das glutaminas, condensam-se facilmente para formar derivados piroglutâmicos. Para superar este problema de estabilidade, foram desenvolvidos vários peptídeos de interesse farmacêutico com um ácido piroglutâmico em vez da glutamina ou ácido glutâmico N-terminais, sem perda das propriedades farmacológicas. Infelizmente comparado com ELA, o derivado de ácido piroglutâmico (PyrELA) e também o derivado mielinizado com acetila N-terminal (AcELA) não suscita a atividade dos linfócitos T citotóxicos (CTL). Apesar das modificações secundárias evidentes introduzidas em PyrELA e AcELA, estes dois derivados prova-

velmente têm afinidade inferior que ELA para o complexo de histo-compatibilidade principal da classe I específico. Por conseguinte, para conservar a atividade total de ELA, a formação de PyrELA deve ser evitada (Beck A. et al. 2001, *J Pept Res* 57(6):528-38.).

[000239] Orexin A é um neuropeptídeo que representa um papel significativo na regulação de aporte alimentício e sono-vigília, possivelmente coordenando as respostas comportamentais e fisiológicas complexas destas funções homeostáticas complementares. Representa também um papel na regulação homeostática do metabolismo de energia, função autonômica, equilíbrio hormonal e da regulação dos fluidos do corpo.

[000240] Recentemente, níveis aumentados do pentapeptídeo QYNAD foram identificados no fluido cérebro-espinhal (CSF) de pacientes que sofrem de esclerose múltipla ou síndrome de Guillain-Barré comparados com indivíduos saudáveis (Brinkmeier H. et al. 2000, *Nature Medicine* 6, 808-811). Há uma controvérsia grande na literatura acerca do mecanismo de ação do pentapeptídeo Gln-Tyr-Asn-Ala-Asp (QYNAD), especialmente sua eficácia para interagir e bloquear canais de sódio resultando na promoção da disfunção axonal, que estão envolvidos nas doenças autoimunes inflamatórias do sistema nervoso central. Mas recentemente, poderia ser demonstrado que não QYNAD, mas sua forma ciclizada, piroglutamada, pEYNAD, é a forma ativa que bloqueia os canais de sódio que resultam na promoção da disfunção axonal. Os canais de sódio são expressados em densidade alta nos axônios mielinados e representam um papel obrigatório na condução dos potenciais de ação ao longo dos axônios dentro do cérebro e espinha dorsal dos mamífero. Portanto, especulou-se que eles estivessem envolvidos em vários aspectos da fisiopatologia de doenças autoimunes inflamatórias, especialmente esclerose múltipla, síndrome de Guillain-Barré e polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória

crônica.

[000241] Além disso, QYNAD é um substrato da enzima glutaminil ciclase (QC, EC 2.3.2.5) que está também presente no cérebro dos mamíferos, especialmente em cérebro humano. Glutaminil ciclase catalisa efetivamente a formação de pEYNAD a partir de seu precursor QYNAD.

[000242] Consequentemente, a presente invenção fornece o uso dos compostos da Fórmula (I) para a preparação de um medicamento para a prevenção ou alívio ou tratamento de uma doença selecionada do grupo que consiste em prejuízo cognitivo moderado, doença de Alzheimer, Demência Britânica Familiar, Demência Dinamarquesa Familiar, neurodegeneração em Síndrome de Down, doença de Huntington, doença de Kennedy, doença de úlcera, câncer duodenal com ou sem infecções de *Helicobacter pylori*, câncer colorretal, síndrome de Zollinger-Ellison, câncer gástrico com ou sem infecções de *Helicobacter pylori*, condições psicóticas patogênicas, esquizofrenia, infertilidade, neoplasia, respostas inflamatórias do hospedeiro, câncer, metástase maligna, melanoma, psoríase, artrite reumatoide, aterosclerose, pancreatite, restenose, respostas imunes humorais e mediadas por células prejudicadas, processos de adesão e migração de leucócitos no endotélio, aporte alimentício prejudicado, sono-vigília prejudicado, regulação homeostática prejudicada do metabolismo de energia, função autonômica prejudicada, equilíbrio hormonal prejudicado ou regulação prejudicada dos fluidos corporais, esclerose múltipla, síndrome de Guillain-Barré e polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica.

[000243] Além disso, por administração de um composto de acordo com a presente invenção a um mamífero pode ser possível estimular a proliferação das células progenitoras mieloides.

[000244] Além disso, a administração de um inibidor de QC de acor-

do com a presente invenção pode levar à supressão da fertilidade masculina.

[000245] Em uma modalidade adequada, a presente invenção fornece o uso de inibidores da atividade de QC (EC) em combinação com outros agentes, especialmente para o tratamento de doenças neuro-nais, arterosclerose e esclerose múltipla.

[000246] A presente invenção também fornece um método de tratamento das doenças acima mencionadas compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente ativa de pelo menos um composto da Fórmula (I) a um mamífero, adequadamente um ser humano.

[000247] Mais adequadamente, o dito método e usos correspondentes são para o tratamento de uma doença selecionada do grupo que consiste em prejuízo cognitivo moderado, doença de Alzheimer, Demência Britânica Familiar, Demência Dinamarquesa Familiar, neurodegeneração em Síndrome de Down, doença de Parkinson e coreia de Huntington, compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente ativa de pelo menos um composto da Fórmula (I) a um mamífero, adequadamente, um ser humano.

[000248] Até mesmo mais adequadamente, a presente invenção fornece um método de tratamento e usos correspondentes para o tratamento de artrite reumatoide, arterosclerose, pancreatite e restenose.

COMBINAÇÕES FARMACÊUTICAS

[000249] Em uma modalidade particular, a presente invenção fornece uma composição, adequadamente uma composição farmacêutica, compreendendo pelo menos um inibidor de QC opcionalmente em combinação com pelo menos um outro agente selecionado do grupo que consiste em agentes nootrópicos, neuroprotetores, fármacos anti-parquinsonianos, inibidores da deposição da proteína amiloide, inibidores da síntese de amiloide beta, antidepressivos, fármacos ansiolíticos,

fármacos antipsicóticos e fármacos de antiesclerose múltipla.

[000250] Mais adequadamente, o dito inibidor de QC é um composto da Fórmula (I) da presente invenção.

[000251] Mais especificamente, o outro agente acima mencionado é selecionado do grupo que consiste em anticorpos beta-amiloides, inibidores de cisteína protease, inibidores de PEP, LiCl, inibidores de acetilcolinesterase (AChE), intensificadores de PIMT, inibidores de secretases beta, inibidores de secretases gama, inibidores de aminopeptidases, especialmente inibidores de dipeptidil peptidases, adequadamente inibidores de DP IV; inibidores de endopeptidase neutra, inibidores de Fosfodiesterase-4 (PDE-4), inibidores de TNFalfa, antagonistas do receptor M1 muscarínico, antagonistas do receptor de NMDA, inibidores do receptor sigma-1, antagonistas histamínicos H3, agentes imunomoduladores, agentes imunossupressores, antagonistas de MCP-1 ou um agente selecionado do grupo que consiste em antegren (natalizumab), Neurelan (fampridina-SR), campath (alentuzumab), IR 208, NBI 5788/MSP 771 (tiplemotide), paclitaxel, Anergix.MS (AG 284), SH636, Differin (CD 271, adapaleno), BAY 361677 (interleucina-4), inibidores de metaloproteinase de matriz (por exemplo BB 76163), interferona-tau (trofoblastina) e SAIK-MS.

[000252] Além disso, o outro agente pode ser, por exemplo, um fármaco antiansiedade ou antidepressivo selecionado do grupo que consiste em:

(a) Benzodiazepinas, por exemplo, alprazolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepato, diazepam, fludiazepam, loflazepato, lorazepam, metaqualona, oxazepam, prazepam, tranxeno,

(b) Inibidores de reabsorção de serotonina seletivos (SSRI), por exemplo citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, escitalopram, sertralina, paroxetina,

(c) Antidepressivos tricíclicos, por exemplo, amitriptilina,

clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina,

- (d) Inibidores de monoamina oxidase (MAO),
- (e) Azapironas, por exemplo, buspirona, tandopsirona,
- (f) Inibidores de reabsorção de serotonina-norepinefrina (SNRI), por exemplo, venlafaxina, duloxetina,
- (g) Mirtazapina,
- (h) Inibidores de reabsorção de norepinefrina (NRI), por exemplo, reboxetina,
- (i) Bupropiona,
- (j) Nefazodona,
- (k) Bloqueadores beta,
- (l) Ligantes de receptor de NPY: agonistas ou antagonistas de NPY.

[000253] Em uma outra modalidade, o outro agente pode ser, por exemplo, um fármaco de antiesclerose múltipla selecionado do grupo que consiste em:

- a) inibidores de di-hidro-orotato desidrogenase, por exemplo SC-12267, teriflunomide, MNA-715, HMR-1279 (sin. para HMR-1715, MNA-279),
- b) supressor autoimune, por exemplo laquinimod,
- c) paclitaxel,
- d) anticorpos, por exemplo AGT-1, anticorpo monoclonal do fator de estimulação de colônias de antigranulócitos-macrófagos (GM-CSF), moduladores do receptor de Nogo, ABT-874, alemtuzumab (CAMPATH), anticorpo anti-OX40, CANTO-1275, DN-1921, natalizumab (sin. para A-100226, Antegren, VLA-4 Mab), daclizumab (sin. para Zenepax, Ro-34-7375, SMART anti-Tac), J-695, priliximab (sin. para Centara, CEN-000029, cm-T412), MRA, Dantes, anticorpo anti-IL-12,
- e) preparações de ácido nucleico de peptídeo (PNA), por exemplo, reticulose,

- f) interferona alfa, por exemplo, Alfaferona, interferona alfa humana (sin. para Omniprona, Leucoferona Alfa),
- g) interferona beta, por exemplo, Frone, interferona beta-1a como Avonex, Betron (Rebif), análogos de interferona beta, proteína de fusão de interferona beta-transferrina, interferona beta-1b recombinante como Betaseron,
- h) interferona tau,
- i) peptídeos, por exemplo, A-008, AnergiX.MS, Imunocina (alfa-Imunocina.NNSO3), peptídeos cíclicos como ZD-7349,
- j) enzimas terapêuticas, por exemplo, CD8 solúvel (sCD8),
- k) plasmídeo de codificação de autoantígeno específico para esclerose múltipla e plasmídeo de codificação de citocina, por exemplo, BHT-3009;
- l) inibidor de TNF-alfa, por exemplo, BLX-1002, talidomida, SH-636;
- m) antagonistas de TNF, por exemplo solimastat, lenertcept (sin. para RO-45-2081, Tenefuse), onercept (sTNFR1), CC-1069,
- n) TNF alfa, por exemplo, etanercept (sin. para Enbrel, TNR-001)
- o) antagonistas de CD28, por exemplo, abatacept,
- p) inibidores de tirosina quinase Lck,
- q) inibidores de catepsina K,
- r) análogos da proteína transportadora da membrana de visamento de neurônio taurina e o inibidor de calpaína derivado de planta leupeptina, por exemplo, Neurodur,
- s) antagonista do receptor-1 de quimiocina (CCR1), por exemplo, BX-471,
- t) antagonistas de CCR2,
- u) antagonistas do receptor de AMPA, por exemplo, ER-

167288-01 e ER-099487, E-2007, talampanel,

v) bloqueadores do canal de potássio, por exemplo, fam-pridina,

w) antagonistas de moléculas pequenas de tosil-prolina-fenilalanina da interação de VLA-4/VCAM, por exemplo, TBC-3342,

x) inibidores da molécula de adesão celular, por exemplo, TBC-772,

y) oligonucleotídeos antissentidos, por exemplo, EN-101,

z) antagonistas de cadeia leve da imunoglobulina livre (IgLC) ligando-se aos receptores de mastócitos, por exemplo, F-991,

aa)抗ígenos de indução de apoptose, por exemplo, Apogen MS,

bb) agonista de adrenoceptor alfa-2, por exemplo, tizanidina (sin. para Zanaflex, Ternelin, Sirdalvo, Sirdalud, Mionidine),

cc) copolímero de L-tirosina, L-lisina, ácido L-glutâmico e L-alanina, por exemplo, acetato de glatiramer (sin. para Copaxone, COP-1, copolímero-1),

dd) moduladores de topoisomerase II, por exemplo, cloridrato de mitoxantrona,

ee) inibidor de adenosina desaminase, por exemplo, cladribina (sin. para Leustatin, Milinax, RWJ-26251),

ff) interleucina-10, por exemplo, ilodecacina (sin. para Tenovil, Sch-52000, CSIF),

gg) antagonistas de interleucina-12, por exemplo, lisofilina (sin. para CT-1501R, LSF, lisofilina),

hh) etanamínio, por exemplo, SRI-62-834 (sin. para CRC-8605, NSC-614383),

ii) imunomoduladores, por exemplo, SAIK-MS, PNU-156804, peptídeo de alfa-fetoproteína (AFP), IPDS,

jj) agonistas de receptor retinoide, por exemplo, adapale-

no (sin. para Differin, CD-271),

kk) TGF-beta, por exemplo, GDF-1 (fator de crescimento e diferenciação 1),

ll) TGF-beta-2, por exemplo, BetaKine,

mm) inibidores de MMP, por exemplo, glicomed,

nn) inibidores de fosfodiesterase 4 (PDE4), por exemplo, RPR-122818,

oo) inibidores de purina nucleosídeo fosforilase, por exemplo, 9-(3-piridilmetil)-9-deazaguanina, peldesina (sin. para BCX-34, PARA-200),

pp) antagonistas de integrina alfa-4/beta-1, por exemplo, ISIS-104278,

qq) integrina alfa4 antissentido (CD49d), por exemplo, ISIS-17044, ISIS-27104,

rr) agentes indutores de citocina, por exemplo, nucleosídeos, ICN-17261,

ss) inibidores de citocina,

tt) vacinas de proteína de choque térmico, por exemplo, HSPPC-96,

uu) fatores de crescimento de neuregulina, por exemplo, GGF-2 (sin. para neuregulina, fator de crescimento glial 2),

vv) inibidores-S de catepsina,

ww) análogos de bropirimina, por exemplo, PNU-56169, PNU-63693,

xx) inibidores de proteína-1 quimioatrativa de monócitos, por exemplo, benzimidazóis como inibidores de MCP-1, LKS-1456, PD-064036, PD-064126, PD-084486, PD-172084, PD-172386.

[000254] Ainda, 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.

[000255] Estas combinações fornecem um efeito particularmente benéfico. Tais combinações, portanto, são mostradas ser efetivas e úteis para o tratamento das doenças acima mencionadas. Consequentemente, a invenção fornece um método para o tratamento destas condições.

[000256] O método compreende coadministração de pelo menos um inibidor de QC e pelo menos um dos outros agentes ou a administração sequencial dos mesmos.

[000257] Coadministração inclui administração de uma formulação compreendendo pelo menos um inibidor de QC e pelo menos um dos outros agentes ou a administração essencialmente simultânea das formulações separadas de cada agente.

[000258] Anticorpos beta-amiloides e composições contendo os mesmos são descritos, por exemplo, em 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.

[000259] Os anticorpos beta-amiloïdes podem ser selecionados de, por exemplo, anticorpos policlonais, monoclonais, quiméricos ou humanizados. Além disso, os ditos anticorpos podem ser úteis para desenvolver terapias imunes ativas e passivas, isto é, vacinas e anticorpos monoclonais.

[000260] Exemplos adequados de anticorpos beta-amiloïdes 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 beta-amiloide-específicos 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-amiloïdes de Mindset BioPharmaceuticals Inc.

[000261] Especialmente adequados são anticorpos que reconhecem o término N do peptídeo A β . Um anticorpo adequado que reconhece o término N de A β é, por exemplo, Acl-24 (AC Immune SA).

[000262] Um anticorpo monoclonal contra peptídeo beta-amiloide é revelado em WO 2007/068412. Respectivos anticorpos quiméricos e humanizados são revelados em WO 2008/011348. Um método para

produzir uma composição de vacina para tratar uma doença associada a amiloide é revelada em WO 2007/068411.

[000263] Inibidores de cisteína protease adequados são inibidores de catepsina B. Inibidores de catepsina B são descritos e composições contendo tais inibidores, por exemplo, em WO 2006/060473, WO 2006/042103, WO 2006/039807, WO 2006/021413, WO 2006/021409, WO 2005/097103, WO 2005/007199, WO2004/084830, WO 2004/078908, WO 2004/026851, WO 2002/094881, WO 2002/027418, WO 2002/021509, WO 1998/046559, WO 1996/021655.

[000264] Exemplos de intensificadores de PIMT adequados são 10-aminoalifatil-dibenz[b, f]oxepinas descritas em WO 98/15647 e WO 03/057204, respectivamente. Também úteis de acordo com a presente invenção são os moduladores da atividade de PIMT descritos em WO 2004/039773.

[000265] Inibidores de beta secretase e composições contendo tais inibidores são descritos, por exemplo em WO 2003/059346, 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, EUA 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 2002/098849 e WO 2002/096897.

[000266] Exemplos adequados de inibidores de beta secretase para o propósito da presente invenção são WY-25105 (Wyeth); Posifeno, (+)-fenserina (TorreyPines / NIH); LSN-2434074, LY-2070275, LY-2070273, LY-2070102 (Eli Lilly & Co.); PNU-159775A, PNU-178025A,

PNU-17820A, PNU-33312, PNU-38773, PNU-90530 (Elan / Pfizer); KMI-370, KMI-358, kmi-008 (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.).

[000267] Inibidores de gama secretase e composições contendo tais inibidores são descritos, por exemplo, em 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 2003/066592, WO 2003/014075, WO 2003/013527, WO 2002/36555, WO 2001/53255, 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 2003/091278, US 6.649.196, US 6.448.229, WO 2001/77144 e WO 2001/66564.

[000268] 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); e NGX-555 (TorreyPines Therapeutics Inc.).

[000269] Inibidores de DP IV e composições contendo tais inibidores são descritos, por exemplo, em US 6.011.155; US 6.107.317; US 6.110.949; US 6.124.305; US 6.172.081; WO 1999/61431, WO 1999/67278, WO 1999/67279, DE 19834591, WO 1997/40832, WO 1995/15309, WO 1998/19998, WO 2000/07617, WO 1999/38501, WO

1999/46272, WO 1999/38501, WO 2001/68603, WO 2001/40180, WO 2001/81337, WO 2001/81304, WO 2001/55105, WO 2002/02560, WO 2001/34594, WO 2002/38541, WO 2002/083128, WO 2003/072556, WO 2003/002593, WO 2003/000250, WO 2003/000180, WO 2003/000181, EP 1258476, WO 2003/002553, WO 2003/002531, WO 2003/002530, WO 2003/004496, WO 2003/004498, WO 2003/024942, WO 2003/024965, WO 2003/033524, WO 2003/035057, WO 2003/035067, WO 2003/037327, WO 2003/040174, WO 2003/045977, WO 2003/055881, WO 2003/057144, WO 2003/057666, WO 2003/068748, WO 2003/068757, WO 2003/082817, WO 2003/101449, WO 2003/101958, WO 2003/104229, WO 2003/74500, 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.

[000270] 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).

[000271] Outros inibidores de DP IV adequados são

(i) compostos semelhantes a dipeptídeo, revelados em WO 1999/61431, por exemplo, N-valil prolila, O-benzoil hidroxilamina, alanil pirrolidina, tiazolidina de isoleucila como tiazolidina de L-allo-isoleucila, pirrolidina de L-treo-isoleucila e sais dos mesmos, especialmente os sais fumáricos, e L-allo-isoleucil pirrolidina e sais dos mesmos;

(ii) estruturas de peptídeo, reveladas em WO 2003/002593, por exemplo, tripeptídeos;

(iii) peptidilcetonas, reveladas em WO 2003/033524;

(vi) aminocetonas substituídas, reveladas em WO 2003/040174;

(v) inibidores de DP IV topicalmente ativos, revelados em WO 2001/14318;

(vi) profármacos dos inibidores de DP IV, revelados em WO 1999/67278 e WO 1999/67279; e

(v) inibidores de DP IV com base em glutaminila, revelados em WO 2003/072556 e WO 2004/099134.

[000272] Inibidores da síntese de beta amiloïdes adequados para o propósito da presente invenção são, por exemplo, Bisnorcinserina (Axonyx Inc.); (R)-flurbiprofeno (MCP-7869; Flurizan) (Myriad Genetics); nitroflurbiprofeno (NicOx); BGC-20-0406 (Sankyo Co. Ltd.) e BGC-20-0466 (BTG plc.).

[000273] Inibidores de deposição da proteína amiloide adequados para o propósito da presente invenção são, por exemplo, SP-233 (Samaritan Pharmaceuticals); AZD-103 (Ellipsis Neurotherapeutics Inc.); AAB-001 (Bapineuzumab), AAB-002, ACC-001 (Elan Corp plc.); Colostrinina (ReGen Therapeutics plc.); Tramiprosato (Neurochem); AdPE-DI-(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.).

[000274] Inibidores de PDE-4 adequados para o propósito da presente invenção são, por exemplo, Doxofilina (Instituto Biologico Chemioterapica ABC SpA.); colírios idudilast, tipelukast, ibudilast (Kyorin Pharmaceutical Co. Ltd.); teofilina (Elan Corp.); cilomilast (GlaxoS-

mithKline plc.); Atopik (Barrier Therapeutics Inc.); tofimilast, CI-1044, PD-189659, CP-220629, inibidor de PDE 4d BHN (Pfizer Inc.); arofili-na, LAS-37779 (Almirall Prodesfarma SA.); roflumilast, hidroxipuma-fentrina (Altana AG), tetomilast (Otska Pharmaceutical Co. Ltd.); tipe-lukast, ibudilast (Kyorin Pharmaceutical), CC-10004 (Celgene Corp.); HT-0712, IPL-4088 (Inflazyme Pharmaceuticals Ltd.); MEM-1414, MEM-1917 (Memory Pharmaceuticals Corp.); oglemilast, GRC-4039 (Glenmark Pharmaceuticals Ltd.); AWD-12-281, ELB-353, ELB-526 (Elbion AG); EHT-0202 (ExonHit Therapeutics SA.); ND-1251 (Neuro3d SA.); 4AZA-PDE4 (4 AZA Bioscience NV.); AVE-8112 (Sanofi-Aventis); CR-3465 (Rottapharm SpA.); GP-0203, NCS-613 (Centre National de la Recherche Scientifique); KF-19514 (Kyowa Hakko Kogyo Co. Ltd.); ONO-6126 (Ono Pharmaceutical Co. Ltd.); OS-0217 (Dainippon Pharmaceutical Co. Ltd.); IBFB-130011, IBFB-150007, IBFB-130020, IBFB-140301 (IBFB Pharma GmbH); IC-485 (ICOS Corp.); RBx-14016 e RBx-11082 (Ranbaxy Laboratories Ltd.). Um inibidor de PDE-4 particularmente adequado é Rolipram.

[000275] Inibidores de MAO e composições contendo tais inibidores são descritos, por exemplo em WO 2006/091988, WO 2005/007614, WO 2004/089351, WO 2001/26656, WO 2001/12176, WO 1999/57120, WO 1999/57119, WO 1999/13878, WO 1998/40102, WO 1998/01157, WO 1996/20946, WO 1994/07890 e WO 1992/21333.

[000276] 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; trani-cipromina; indantadol (Chiesi Farmaceutici SpA.); moclobemida (Ro-che Holding AG); SL-25.1131 (Sanofi-Synthelabo); CX-1370 (Burroughs Wellcome Co.); CX-157 (Krenitsky Pharmaceuticals Inc.); desoxipeganina (HF Arzneimittelforschung GmbH & Co. KG); bifemelano

(Mitsubishi-Tokyo Pharmaceuticals Inc.); RS-1636 (Sankyo Co. Ltd.); esuprona (BASF AG); rasagilina (Teva Pharmaceutical Industries Ltd.); ladostigil (Hebrew University of Jerusalem); safinamida (Pfizer) e NW-1048 (Newron Pharmaceuticals SpA.).

[000277] 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 (Scheiring-Plough).

[000278] 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 1995/15310, WO 1993/00361, EP 0556482, JP 06234693, JP 01068396, EP 0709373, US 5.965.556, US 5.756.763, US 6.121.311, JP 63264454, JP 64000069, JP 63162672, EP 0268190, EP 0277588, EP 0275482, US 4,977.180, US 5.091.406, US 4.983.624, US 5.112.847, US 5.100.904, US 5.254.550, US 5.262.431, US 5.340.832, US 4.956.380, EP 0303434, JP 03056486, JP 01143897, JP 1226880, EP 0280956, US 4.857.537, EP 0461677, EP 0345428, JP 02275858, US 5.506.256, JP 06192298, EP 0618193, JP 03255080, EP 0468469, US 5.118.811, JP 05025125, WO 1993/13065, JP 05201970, WO 1994/12474, EP 0670309, EP 0451547, JP 06339390, US 5.073.549, US 4.999.349, EP 0268281, US 4.743.616, EP 0232849, EP 0224272, JP 62114978, JP 62114957, US 4.757.083, US 4.810.721, US 5.198.458, US 4.826.870, EP

0201742, EP 0201741, US 4.873.342, EP 0172458, JP 61037764, EP 0201743, US 4.772.587, EP 0372484, US 5.028.604, WO 91/18877, JP 04009367, JP 04235162, US 5.407.950, WO 1995/01352, JP 01250370, JP 02207070, US 5.221.752, EP 0468339, JP 04211648, WO 1999/46272, WO 2006/058720 e PCT/EP2006/061428.

[000279] Inibidores de prolila endopeptidase adequados para o propósito da presente invenção são, por exemplo, Fmoc-Ala-Pyrr-CN, Z-Phe-Pro-Benzotiazol (Probiodrug), Z-321 (Zeria Pharmaceutical Co Ltd.); ONO-1603 (Ono Pharmaceutical Co Ltd); JTP-4819 (Japan Tobacco Inc.) e S-17092 (Servier).

[000280] Outros compostos adequados que podem ser usados de acordo com a presente invenção em combinação com os inibidores de QC são NPY, um mimético de NPY ou um agonista ou antagonista de NPY ou um ligante dos receptores de NPY.

[000281] Compostos particularmente adequados de acordo com a presente invenção são os antagonistas dos receptores de NPY.

[000282] Ligantes ou antagonistas adequados dos receptores de NPY são compostos derivados de 3a,4,5,9b-tetraidro-1h-benz[e]indol-2-il amina como revelados em WO 2000/68197.

[000283] Antagonistas de receptor de NPY que podem ser mencionados incluem aqueles revelados nos pedidos de patente europeus EP 0 614 911, EP 0 747 357, EP 0 747 356 e EP 0 747 378; pedidos de patente internacionais WO 1994/17035, WO 1997/19911, WO 1997/19913, WO 1996/12489, WO 1997/19914, WO 1996/22305, WO 1996/40660, WO 1996/12490, WO 1997/09308, WO 1997/20820, WO 1997/20821, WO 1997/20822, WO 1997/20823, WO 1997/19682, WO 1997/25041, WO 1997/34843, WO 1997/46250, WO 1998/03492, WO 1998/03493, WO 1998/03494 e WO 1998/07420; WO 2000/30674, patentes US 5.552.411, 5.663.192 e 5.567.714; 6.114.336, pedido de patente japonês JP 09157253; pedidos de patente internacionais WO

1994/00486, WO 1993/12139, WO 1995/00161 e WO 1999/15498; patente US 5.328.899; pedido de patente alemão DE 393 97 97; pedidos de patente europeus EP 355 794 e EP 355 793; e pedidos de patente japoneses JP 06116284 e JP 07267988. Antagonistas de NPY especificamente adequados incluem aqueles compostos que são especificamente revelados nestes documentos de patente. Compostos mais preferidos incluem antagonistas de NPY com base em aminoácido e não peptídeo. Antagonistas de NPY com base em aminoácido e não peptídeo que podem ser mencionados incluem aqueles revelados nos pedidos de patente europeus EP 0 614 911, EP 0 747 357, EP 0 747 356 e EP 0 747 378; pedidos de patente internacionais WO 1994/17035, WO 1997/19911, WO 1997/19913, WO 1996/12489, WO 1997/19914, WO 1996/22305, WO 1996/40660, WO 1996/12490, WO 1997/09308, WO 1997/20820, WO 1997/20821, WO 1997/20822, WO 1997/20823, WO 1997/19682, WO 1997/25041, WO 1997/34843, WO 1997/46250, WO 1998/03492, WO 1998/03493, WO 1998/03494, WO 1998/07420 e WO 1999/15498; patentes US 5.552.411, 5.663.192 e 5.567.714; e pedido de patente japonês JP 09157253. Antagonistas de NPY com base em aminoácido e não peptídeo incluem aqueles compostos que são especificamente revelados nestes documentos de patente.

[000284] Compostos particularmente preferidos incluem antagonistas de NPY com base em aminoácido. Compostos com base em aminoácido que podem ser mencionados incluem aqueles revelados nos pedidos de patente internacionais WO 1994/17035, WO 1997/19911, WO 1997/19913, WO 1997/19914 ou, adequadamente, WO 1999/15498. Antagonistas de NPY com base em aminoácido preferidos incluem aqueles que são especificamente revelados nestes documentos de patente, por exemplo BIBP3226 e, especialmente, amida de (R)-N2-(difenilacetil)-(R)-N-[1-(4-hidróxi-fenil)etil] arginina (Exemplo 4 do pedido de patente internacional WO 1999/15498).

[000285] Agonistas do receptor M1 e composições contendo tais inibidores são descritos, por exemplo, em WO 2004/087158, WO 1991/10664.

[000286] Antagonistas do receptor M1 adequados para o propósito da presente invenção são por exemplo, CDD-0102 (Cognitive Pharmaceuticals); Cevimeline (Evoxac) (Snow Brand Milk Products Co. Ltd.); NGX-267 (TorreyPines Therapeutics); sabcomeline (GlaxoSmithKline); alvameline (H Lundbeck A/S); LY-593093 (Eli Lilly & Co.); VRTX-3 (Vertex Pharmaceuticals Inc.); WAY-132983 (Wyeth) e CI-1017 (PD-151832) (Pfizer Inc.).

[000287] 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 2003/101458, WO 2003/091220, WO 2003/082820, WO 2003/020289, WO 2002/32412, WO 2001/85145, WO 2001/78728, WO 2001/66096, WO 2000/02549, WO 2001/00215, WO 2000/15205, WO 2000/23057, WO 2000/33840, WO 2000/30446, WO 2000/23057, WO 2000/15205, WO 2000/09483, WO 2000/07600, WO 2000/02549, WO 1999/47131, WO 1999/07359, WO 1998/30243, WO 1997/38993, WO 1997/13754, WO 1994/29255, WO 1994/20476, WO 1994/19356, WO 1993/03034 e WO 1992/19238.

[000288] Inibidores de acetilcolinesterase adequados para o propósito da presente invenção são, por exemplo, Donepezil (Eisai Co. Ltd.); rivastigmina (Novartis AG); (-)-fenserina (TorreyPines Therapeutics); ladostigil (Hebrew University of Jerusalem); huperzina A (Mayo Foundation); galantamina (Johnson & Johnson); Memoquin (Università di Bologna); SP-004 (Samaritan Pharmaceuticals Inc.); BGC-20-1259 (Sankyo Co. Ltd.); fisostigmina (Forest Laboratories Inc.); NP-0361 (Neuropharma SA); ZT-1 (Debiopharm); tacrina (Warner-Lambert Co.);

metrifonato (Bayer Corp.) e INM-176 (WhanIn).

[000289] Antagonistas do receptor de NMDA e composições contendo 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 2003/010159, WO 2002/072542, WO 2002/34718, WO 2001/98262, WO 2001/94321, WO 2001/92204, WO 2001/81295, WO 2001/32640, WO 2001/10833, WO 2001/10831, WO 2000/56711, WO 2000/29023, WO 2000/00197, WO 1999/53922, WO 1999/48891, WO 1999/45963, WO 1999/01416, WO 1999/07413, WO 1999/01416, WO 1998/50075, WO 1998/50044, WO 1998/10757, WO 1998/05337, WO 1997/32873, WO 1997/23216, WO 1997/23215, WO 1997/23214, WO 1996/14318, WO 1996/08485, WO 1995/31986, WO 1995/26352, WO 1995/26350, WO 1995/26349, WO 1995/26342, WO 1995/12594, WO 1995/02602, WO 1995/02601, WO 1994/20109, WO 1994/13641, WO 1994/09016 e WO 1993/25534.

[000290] Antagonistas do receptor de NMDA adequados para o propósito 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 and 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

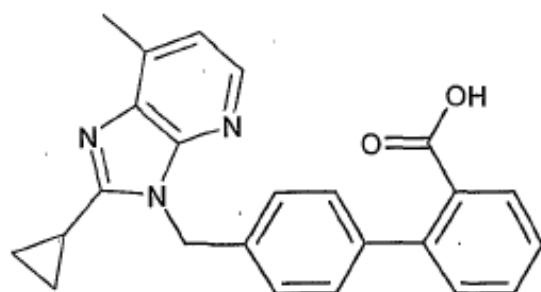
(Roche Holding AG); acamprosato (Synchroneuron LLC.); CR-3991, CR-2249, CR-3394 (Rottapharm SpA.); AV-101 (4-Cl-quinurenina (4-Cl-KYN)), ácido 7-cloro-quinurênico (7-Cl-KYNA) (VistaGen); NPS-1407 (NPS Pharmaceuticals Inc.); YT-1006 (Yaupon Therapeutics Inc.); ED-1812 (Sosei R&D Ltd.); himantano (cloridrato de N-2-(adamantil)-hexametilenimina) (RAMS); Lancicemina (AR-R-15896) (AstraZeneca); EVT-102, Ro-25-6981 e Ro-63-1908 (Hoffmann-La Roche AG / Evotec).

[000291] Além disso, a presente invenção diz respeito às terapias de combinação 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 de angiotensina (ACE); bloqueadores do receptor de angiotensina II; diuréticos; bloqueadores do canal de cálcio (CCB); beta-bloqueadores; inibidores de agregação de plaquetas; moduladores de absorção de colesterol; inibidores de HMG-Co-A redu-tase; compostos de aumento da lipoproteína de densidade alta (HDL); inibidores de renina; inibidores de IL-6; corticosteroides anti-inflamatórios; agentes antiproliferativos; doadores de óxido nítrico; inibidores da síntese de matriz extracelular; inibidores da transdução de sinal do fator de crescimento ou citocina; antagonistas de MCP-1 e inibidores da tirosina quinase que fornecem efeitos terapêuticos benéficos ou sinergísticos em cada componente de monoterapia sozinho.

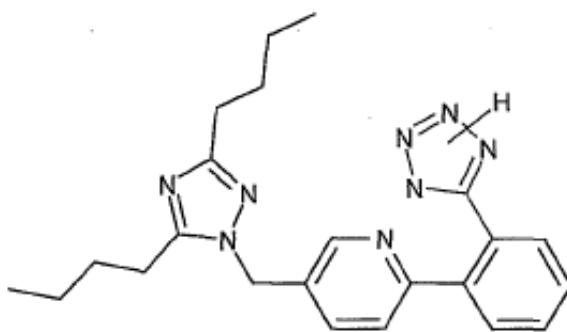
[000292] Bloqueadores do receptor de angiotensina II são entendidos ser aqueles agentes ativos que ligam ao subtipo do receptor de AT1 do receptor de angiotensina II, mas não resulta na ativação do receptor. Como consequência do bloqueio do receptor de AT1, estes antagonistas podem, por exemplo, ser empregados como agentes anti-hipertensivos.

[000293] Bloqueadores do receptor de angiotensina II adequados

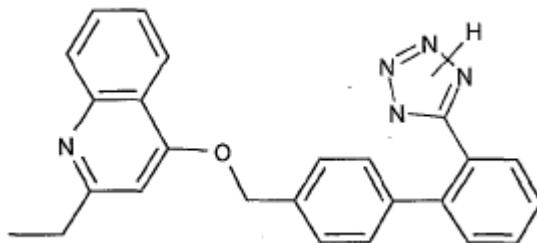
que podem ser empregados na combinação da presente invenção incluem antagonistas do receptor de AT1 tendo características estruturais divergentes, preferidos são aqueles com estruturas não peptídicas. Por exemplo, menção pode ser feita dos compostos que são selecionados do grupo que consiste em valsartan (EP 443983), losartan (EP 253310), candesartan (EP 459136), eprosartan (EP 403159), irbesartan (EP 454511), olmesartan (EP 503785), tasosartan (EP 539086), telmisartan (EP 522314), o composto com a designação E-41 77 da Fórmula



[000294] o composto com a designação SC-52458 da Fórmula seguinte



[000295] e o composto com a designação ZD-8731 da Fórmula



[000296] ou, em cada caso, um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[000297] Antagonistas do receptor de AT1 preferidos são aqueles agentes que foram aprovados e chegaram ao mercado, mais preferido é valsartan, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[000298] A interrupção da degradação enzimática de angiotensina para angiotensina II com inibidores de ACE é uma variante com sucesso para a regulação de pressão sanguínea e desse modo também torna disponível um método terapêutico para o tratamento de hipertensão.

[000299] Um inibidor de ACE adequado a ser empregado na combinação da presente invenção é, por exemplo, um composto selecionado do grupo que consiste em alaceprila, benazeprila, benazeprilat; captoprila, ceronaprila, cilazaprila, delaprila, enalaprila, enaprilat, fosinoprla, imidaprila, lisinoprla, moveltoprla, perindoprila, quinaprla, ramiprila, espiraprila, temocaprila e trandolaprila, ou em cada caso, um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[000300] Inibidores de ACE preferidos são aqueles agentes que foram comercializados, mais preferidos são benazeprila e enalaprila.

[000301] Um diurético é, por exemplo, um derivado de tiazida selecionado do grupo que consiste em clorotiazida, hidroclorotiazida, metilclotiazida, e clorotalidon. O diurético mais preferido é hidroclorotiazida. Um diurético, além disso, compreende um diurético poupadour do potássio tal como amiloride ou triameterina, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[000302] A classe de CCBs essencialmente compreende dihidropiridinas (DHPs) e não DHPs, tais como CCBs do tipo diltiazem e verapamila.

[000303] Uma CCB útil na dita combinação é adequadamente um DHP representativo selecionado do grupo que consiste em amlodipina, felodipina, riosidina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina e nivaldipina, e

é adequadamente um não DHP representativa selecionada do grupo que consiste em flunarizina, prenilamina, diltiazem, fendilina, galopamila, mibefradila, anipamila, tiapamila e verapamila, e em cada caso, um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos. Todos estes CCBs são terapeuticamente usados, por exemplo, como anti-hipertensivo, fármacos antiangina pectoris ou antiarrítmicos.

[000304] CCBs preferidos compreendem anlodipina, diltiazem, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina e verapamil ou, por exemplo dependente do CCB específico, um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos. Especialmente preferido como DHP são anlodipina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, especialmente besilato. Uma não DHP especialmente preferida representativa é a verapamil ou um sal farmaceuticamente aceitável, especialmente cloridrato, do mesmo.

[000305] Beta-bloqueadores adequados para uso na presente invenção incluem agentes de bloqueio beta-adrenérgicos (beta-bloqueadores) que competem com a epinefrina para receptores beta-adrenérgicos e interferem com a ação da epinefrina. Adequadamente, os beta-bloqueadores são seletivos para o receptor beta-adrenérgico quando comparado aos receptores alfa-adrenérgicos, e assim não têm um efeito de bloqueio alfa significativo. Beta-bloqueadores adequados incluem compostos selecionados de acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, carvedilol, esmolol, labetalol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol e timolol. Onde o beta-bloqueador for um ácido ou uma base ou do contrário capaz de formar sais farmaceuticamente aceitáveis ou profármacos, estas formas são consideradas ser abrangidas aqui, e é entendido que os compostos podem ser administrados na forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável ou um profármaco, tal como um éster fisiologicamente hidrolisável e aceitável. Por exemplo, metoprolol é

administrado adequadamente como seu sal de tartarato, propranolol é administrado adequadamente como o sal de cloridrato, e assim sucessivamente.

[000306] Inibidores de agregação de plaquetas incluem PLAVIX® (bissulfato de clopidogrel), PLETAL® (cilostazol) e aspirina.

[000307] Moduladores de absorção de colesterol incluem ZETIA® (ezetimibe) e KT6-971 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Japão).

[000308] Inibidores de HMG-Co-A redutase (também chamados inibidores de beta-hidróxi-beta-metilglutaril-coenzima-A redutase ou estatinas) são entendidos ser aqueles agentes ativos que podem ser usados para diminuir os níveis de lipídio incluindo colesterol no sangue.

[000309] A classe de inibidores de HMG-Co-A redutase compreende compostos tendo características estruturais divergentes. Por exemplo, menção pode ser feita dos compostos que são selecionados do grupo que consiste em atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina e simvastatina ou em cada caso, um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[000310] Inibidores de HMG-Co-A redutase preferidos são aqueles agentes, que foram comercializados, mais preferidos são atorvastatina, pitavastatina ou simvastatina, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[000311] Compostos de aumento de HDL incluem, mas não são limitados a, inibidores de proteína de transferência de colesterol éster (CETP). Exemplos de inibidores de CETP incluem JTT705 revelado no Exemplo 26 da patente U. S. 6.426.365 publicada em 30 de julho de 2002, e sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

[000312] Inibição de inflamação mediada por interleucina 6 pode ser alcançada indiretamente através da regulação da síntese de colesterol endógeno e depleção de isoprenoide ou por inibição direta da via de transdução de sinal que utiliza o inibidor/anticorpo de interleucina-6,

inibidor/anticorpo do receptor de interleucina-6, oligonucleotídeo antisentido de interleucina-6 (ASON), inibidor/anticorpo da proteína gp130, inibidores/anticorpos da tirosina quinase, inibidores/anticorpos da serina/treonina quinase, inibidores/anticorpos da proteína ativada por mitógeno (MAP) quinase, inibidores/anticorpos de fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K), inibidores/anticorpos do fator nuclear capaB (NF κ B), inibidores/anticorpos da I κ B quinase (IKK), inibidores/anticorpos da proteína ativadora-1 (AP-1), inibidores/anticorpos dos fatores de transcrição de STAT, IL-6 alterada, peptídeos parciais do receptor IL-6 ou IL-6, ou proteína de SOCS (supressores da sinalização de citocina), ativadores/ligantes de PPAR gama e/ou PPAR beta/delta ou um fragmento funcional dos mesmos.

[000313] Um corticosteroide anti-inflamatório adequado é dexametasona.

[000314] Agentes antiproliferativos adequados são cladribina, rapamicina, vincristina e taxol.

[000315] Um inibidor adequado da síntese de matriz extracelular é halofuginona.

[000316] Um fator de crescimento adequado ou inibidor de transdução de sinal de citocina é, por exemplo, o inibidor de ras R115777.

[000317] Um inibidor da tirosina quinase adequado é tifostin.

[000318] Inibidores de renina adequados são descritos, por exemplo, em WO 2006/116435. Um inibidor de renina preferido é aliscireno, adequadamente na forma do sal de hemifumarato do mesmo.

[000319] Antagonistas de MCP-1 podem ser selecionados, por exemplo, de anticorpos anti-MCP-1, adequadamente anticorpos monoclonais ou humanizados monoclonais, inibidores da expressão de MCP-1, antagonistas de CCR2-, inibidores de TNF-alfa, inibidores da expressão gênica de VCAM-1 e anticorpos monoclonais de anti-C5a.

[000320] Os antagonistas de MCP-1 e composições contendo tais

inibidores são descritos, por exemplo, em WO 2002/070509, WO 2002/081463, WO 2002/060900, US 2006/670364, US 2006/677365, WO 2006/097624, US 2006/316449, WO 2004/056727, WO 2003/053368, WO 2000/198289, WO 2000/157226, WO 2000/046195, WO 2000/046196, WO 2000/046199, WO 2000/046198, WO 2000/046197, WO 1999/046991, WO 1999/007351, WO 1998/006703, WO 1997/012615, WO 2005/105133, WO 2003/037376, WO 2006/125202, WO 2006/085961, WO 2004/024921, WO 2006/074265.

[000321] Por exemplo, antagonistas de MCP-1 adequados são 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, neutrazumab (G2 Therapies Ltd.); AZD-6942 (AstraZeneca plc.); 2-mercaptopimidazóis (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).

[000322] Combinações de inibidores de QC com antagonistas de MCP-1 podem ser úteis para o tratamento de doenças inflamatórias em geral, incluindo doenças neurodegenerativas.

[000323] Combinações de inibidores de QC com antagonistas de MCP-1 podem ser úteis para o tratamento da doença de Alzheimer.

[000324] Adequadamente, o inibidor de QC é combinado com um ou mais compostos selecionados do seguinte grupo:

PF-4360365, m266, bapineuzumab, R-1450, Posifeno, (+)-fenserina, MK-0752, LY-450139, E-2012, (R)-flurbiprofeno, AZD-103, AAB-001 (Bapineuzumab), Tramiprosato, EGb-761, TAK-070, Doxofilina, teofilina, cilomilast, tofimilast, roflumilast, tetomilast, tipelucast, ibudilast, HT-

0712, MEM-1414, oglemilast, Linezolid, budipina, isocarboxazid, fenelzina, trancipromina, indantadol, moclobemida, rasagilina, ladostigil, safinamida, ABT-239, ABT-834, GSK-189254A, Ciproxitano, JNJ-17216498, Fmoc-Ala-Pyrr-CN, Z-Phe-Pro-Benzotiazol, Z-321, ONO-1603, JTP-4819, S-17092, BIBP3226; amida (R)-N2-(difenilacetil)-(R)-N-[1-(4-hidroxifenil)etil]arginina, Cevimeline, sabcomeline, (PD-151832), Donepezila, rivastigmina, (-)-fenserina, ladostigila, galantamina, tacrina, metrifonato, Memantina, topiramato, AVP-923, EN-3231, neramexano, valsartan, benazeprila, enalapril, hidroclorotiazida, amlodipina, diltiazem, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, verapamila, amlodipina, acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, carvedilol, esmolol, labetalol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol, PLAVIX® (bissulfato de clopidogrel), PLETAL® (cilostazol), aspirina, ZETIA® (ezetimiba) e KT6-971, estatinas, atorvastatina, pitavastatina or simvastatina; dexametasona, cladribina, rapamicina, vincristina, taxol, aliscireno, C-243, ABN-912, SSR-150106, MLN-1202 e betaferona.

[000325] Em particular, as seguintes combinações são consideradas:

- um inibidor de QC, adequadamente um inibidor de QC da Fórmula (I), mais adequadamente um inibidor de QC selecionado de qualquer um dos exemplos 1-46, em combinação com Atorvastatina para o tratamento e/ou prevenção de arterosclerose,
- um inibidor de QC, adequadamente um inibidor de QC da Fórmula (I), mais adequadamente um inibidor de QC selecionado de qualquer um dos exemplos 1-46, em combinação com agentes imunossupressores, adequadamente rapamicina para a prevenção e/ou tratamento de restenose,
- um inibidor de QC, adequadamente um inibidor de QC da Fórmula (I), mais adequadamente um inibidor de QC selecionado

de qualquer um dos exemplos 1-46, em combinação com agentes imunossupressores, adequadamente paclitaxel para a prevenção e/ou tratamento de restenose,

– um inibidor de QC, adequadamente um inibidor de QC da Fórmula (I), mais adequadamente um inibidor de QC selecionado de qualquer um dos exemplos 1-46, em combinação com inibidores de Dor, adequadamente Donepezila, para a prevenção e/ou tratamento da doença de Alzheimer,

– um inibidor de QC, adequadamente um inibidor de QC da Fórmula (I), mais adequadamente um inibidor de QC selecionado de qualquer um dos exemplos 1-46, em combinação com interferonas, adequadamente Aronex, para a prevenção e/ou tratamento de esclerose múltipla,

– um inibidor de QC, adequadamente um inibidor de QC da Fórmula (I), mais adequadamente um inibidor de QC selecionado de qualquer um dos exemplos 1-46, em combinação com interferonas, adequadamente betaferona, para a prevenção e/ou tratamento de esclerose múltipla,

– um inibidor de QC, adequadamente um inibidor de QC da Fórmula (I), mais adequadamente um inibidor de QC selecionado de qualquer um dos exemplos 1-46, em combinação com interferonas, adequadamente Rebif, para a prevenção e/ou tratamento de esclerose múltipla,

– um inibidor de QC, adequadamente um inibidor de QC da Fórmula (I), mais adequadamente um inibidor de QC selecionado de qualquer um dos exemplos 1-46, em combinação com Copaxona, para a prevenção e/ou tratamento de esclerose múltipla,

– um inibidor de QC, adequadamente um inibidor de QC da Fórmula (I), mais adequadamente um inibidor de QC selecionado de qualquer um dos exemplos 1-46, em combinação com dexameta-

sona, para a prevenção e/ou tratamento de restenose,

– um inibidor de QC, adequadamente um inibidor de QC da Fórmula (I), mais adequadamente um inibidor de QC selecionado de qualquer um dos exemplos 1-46, em combinação com dexametasona, para a prevenção e/ou tratamento de aterosclerose,

– um inibidor de QC, adequadamente um inibidor de QC da Fórmula (I), mais adequadamente um inibidor de QC selecionado de qualquer um dos exemplos 1-46, em combinação com dexametasona, para a prevenção e/ou tratamento de artrite reumatoide,

– um inibidor de QC, adequadamente um inibidor de QC da Fórmula (I), mais adequadamente um inibidor de QC selecionado de qualquer um dos exemplos 1-46, em combinação com inibidores de HMG-Co-A-redutase, para a prevenção e/ou tratamento de restenose, em que o inibidor de HMG-Co-A-redutase é selecionado de atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina e simvastatina,

– um inibidor de QC, adequadamente um inibidor de QC da Fórmula (I), mais adequadamente um inibidor de QC selecionado de qualquer um dos exemplos 1-46, em combinação com inibidores HMG-Co-A redutase, para a prevenção e/ou tratamento de aterosclerose em que o inibidor de HMG-Co-A-redutase é selecionado de atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina e simvastatina,

– um inibidor de QC, adequadamente um inibidor de QC da Fórmula (I), mais adequadamente um inibidor de QC selecionado de qualquer um dos exemplos 1-46, em combinação com inibidores HMG-Co-A redutase, para a prevenção e/ou tratamento de artrite reumatoide em que o inibidor HMG-Co-A-redutase é selecionado de atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina e simvastatina,

- um inibidor de QC, adequadamente um inibidor de QC da Fórmula (I), mais adequadamente um inibidor de QC selecionado de qualquer um dos exemplos 1-46, em combinação com anticorpos de beta-amiloide para a prevenção e/ou tratamento de prejuízo cognitivo moderado, em que o anticorpo de amiloide-beta é Acl-24,
- um inibidor de QC, adequadamente um inibidor de QC da Fórmula (I), mais adequadamente um inibidor de QC selecionado de qualquer um dos exemplos 1-46, em combinação com anticorpos de amiloide-beta para a prevenção e/ou tratamento da doença de Alzheimer, em que o anticorpo de beta-amiloide é Acl-24,
- um inibidor de QC, adequadamente um inibidor de QC da Fórmula (I), mais adequadamente um inibidor de QC selecionado de qualquer um dos exemplos 1-46, em combinação com anticorpos de beta-amiloide para a prevenção e/ou tratamento de neurodegeneração em Síndrome de Down, em que o anticorpo de beta-amiloide é Acl-24,
- um inibidor de QC, adequadamente um inibidor de QC da Fórmula (I), mais adequadamente um inibidor de QC selecionado de qualquer um dos exemplos 1-46, em combinação com inibidores de beta-secretase para a prevenção e/ou tratamento de prejuízo cognitivo moderado, em que o inibidor de beta-secretase é selecionado de WY-25105, GW-840736X e CTS-21166,
- um inibidor de QC, adequadamente um inibidor de QC da Fórmula (I), mais adequadamente um inibidor de QC selecionado de qualquer um dos exemplos 1-46, em combinação com inibidores de beta-secretase para a prevenção e/ou tratamento da doença de Alzheimer, em que o inibidor beta-secretase é selecionado de WY-25105, GW-840736X e CTS-21166,
- um inibidor de QC, adequadamente um inibidor de QC da Fórmula (I), mais adequadamente um inibidor de QC selecionado

de qualquer um dos exemplos 1-46, em combinação com inibidores de beta-secretase para a prevenção e/ou tratamento de neurodegeneração em Síndrome de Down, em que o inibidor beta-secretase é selecionado de WY-25105, GW-840736X e CTS-21166,

– um inibidor de QC, adequadamente um inibidor de QC da Fórmula (I), mais adequadamente um inibidor de QC selecionado de qualquer um dos exemplos 1-46, em combinação com inibidores de gama-secretase para a prevenção e/ou tratamento de prejuízo cognitivo moderado, em que o inibidor de gama-secretase é selecionado de LY-450139, LY-411575 e AN-37124,

– um inibidor de QC, adequadamente um inibidor de QC da Fórmula (I), mais adequadamente um inibidor de QC selecionado de qualquer um dos exemplos 1-46, em combinação com inibidores de gama-secretase para a prevenção e/ou tratamento da doença de Alzheimer, em que o inibidor de gama-secretase é selecionado de LY-450139, LY-411575 e AN-37124,

– um inibidor de QC, adequadamente um inibidor de QC da Fórmula (I), mais adequadamente um inibidor de QC selecionado de qualquer um dos exemplos 1-46, em combinação com inibidores de gama-secretase para a prevenção e/ou tratamento de neurodegeneração em Síndrome de Down, em que o inibidor de gama-secretase é selecionado de LY-450139, LY-411575 e AN-37124.

[000326] Uma tal terapia de combinação é em particular útil para AD, FAD, FDD e neurodegeneração em síndrome de Down como também aterosclerose, artrite reumatoide, restenose e pancreatite.

[000327] Tais terapias de combinação poderiam resultar em um efeito terapêutico melhor (menos proliferação como também menos inflamação, um estímulo para proliferação) que ocorreria sozinho com qualquer agente.

[000328] Com respeito à combinação específica dos inibidores de

QC e outros compostos é referida em particular ao WO 2004/098625 neste respeito, que é aqui incorporado por referência.

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

[000329] Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, pelo menos um composto da Fórmula (I) opcionalmente em combinação com pelo menos um dos outros agentes acima mencionados pode ser usado como o(s) ingrediente(s) ativo(s). O(s) ingrediente(s) ativo(s) é/são misturado(s) intimamente com um veículo farmacêutico de acordo com as técnicas de composição farmacêutica convencionais, cujo veículo pode assumir uma ampla variedade de formas dependendo da forma de preparação desejada para administração, por exemplo, oral ou parenteral tal como intramuscular. Preparando as composições em forma de dosagem oral, podem ser empregados quaisquer meios farmacêuticos usuais. Desse modo, para preparações orais líquidas, tais como, por exemplo, suspensões, elixires e soluções, veículos e aditivos adequados incluem água, glicóis, óleos, alcoóis, agentes aromatizantes, conservantes, agentes de coloração e similares; para preparações orais sólidas tais como, por exemplo, pós, cápsulas, cápsulas em gel e comprimidos, veículos e aditivos adequados incluem amidos, açúcares, diluentes, agentes granulantes, lubrificantes, aglutinantes, agentes desintegrantes e similares. Por causa de sua facilidade na administração, os comprimidos e cápsulas representam a forma unitária de dosagem oral mais vantajosa em cujo caso que veículos farmacêuticos sólidos são obviamente empregados. Se desejado, comprimidos podem ser revestidos com açúcar ou revestidos entéricos através de técnicas padrão. Para parenterais, o veículo compreenderá usualmente água estéril, entretanto outros ingredientes, por exemplo, para propósitos tais como auxiliar a solubilidade ou para conservação, podem ser incluídos.

[000330] Suspensões injetáveis podem também ser preparadas, em

cujo caso veículos líquidos apropriados, agentes de suspensão e outros podem ser empregados. As composições farmacêuticas aqui conterão, por unidade de dosagem, por exemplo, comprimido, cápsula, pó, injeção, colher de chá cheia e outros, uma quantidade do(s) ingrediente(s) ativo(s) necessária para liberar uma dose efetiva como descrita acima. As composições farmacêuticas aqui conterão, por unidade de dosagem, por exemplo, comprimido, cápsula, pó, injeção, supositório, colher de chá cheia e outros, de cerca de 0,03 mg a 100 mg/kg (preferido 0,1-30 mg/kg) e pode ser dada a uma dosagem de cerca de 0,1-300 mg/kg por dia (preferido 1-50 mg/kg por dia) de cada ingrediente ativo ou sua combinação. Porém, as dosagens podem ser variadas, dependendo do requerimento dos pacientes, da severidade da condição sendo tratada e do composto sendo empregado. O uso de administração diária ou doseamento pós-periódico pode ser empregado.

[000331] Adequadamente estas composições estão em formas de dosagem de unidade tais como comprimidos, pílulas, cápsulas, pós, grânulos, soluções parenterais estéreis ou suspensões, aerossol dosado ou sprays líquidos, gotas, ampolas, dispositivos autoinjetores ou supositórios; para administração oral, parenteral, 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, tal como o sal de decanoato, pode ser adaptado para prover uma preparação de depósito para injeção intramuscular. Para preparar as composições sólidas tais como comprimidos, o ingrediente ativo principal é misturado com um veículo farmacêutico, por exemplo, ingredientes de formação de comprimidos convencionais tais como amido de milho, lactose, sacarose, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, fosfato de di-

cálcio ou gomas, e outros diluentes farmacêuticos, por exemplo água, para formar uma composição de pré-formulação sólida contendo uma mistura homogênea de um composto da presente invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Quando referir a estas composições de pré-formulação como homogêneas, é significado que o ingrediente ativo é uniformemente disperso ao longo da composição de modo que a composição pode ser facilmente subdividida em formas de dosagem igualmente efetivas tais como comprimidos, pílulas e cápsulas. Esta composição de pré-formulação sólida é depois subdividida em formas de dosagem de unidade do tipo descrito contendo acima de 0,1 a cerca de 500 mg de cada ingrediente ativo ou combinações do mesmo da presente invenção.

[000332] Os comprimidos ou pílulas das composições da presente invenção podem ser revestidos ou do contrário compostos para fornecer uma forma de dosagem que forneça a vantagem de ação prolongada. Por exemplo, o comprimido ou a pílula pode compreender um componente de dosagem interna e um de dosagem externa, o último sendo na forma de um envelope sobre o primeiro. Os dois componentes podem ser separados por uma camada entérica que serve para resistir à desintegração no estômago e permite o componente interno passar intacto no duodeno ou ser tardada na liberação. Pode ser usada uma variedade de material para tais camadas ou revestimentos entéricos, tais materiais incluindo vários ácidos poliméricos tais como materiais como goma-laca, álcool cetílico e acetato de celulose.

[000333] Estas formas líquidas em que as composições da presente invenção podem ser incorporadas para administração oralmente ou através de injeção incluem, soluções aquosas, xaropes adequadamente aromatizados, suspensões aquosas ou oleosas, e emulsões aromatizadas com óleos comestíveis tais como óleo de caroço de algodão, óleo de gergelim, óleo de coco ou óleo de amendoim, como também

elixires e veículos farmacêuticos similares. Agentes dispersantes ou de suspensão adequados para suspensões aquosas, incluem gomas sintéticas e naturais tais como tragacanto, acácia, alginato, dextrana, carboximetilcelulose sódica, metilcelulose, polivinilpirrolidona ou gelatina.

[000334] A composição farmacêutica pode conter entre cerca de 0,01 mg e 100 mg, adequadamente cerca de 5 a 50 mg, de cada composto, e pode ser constituída em qualquer forma adequada para o modo de administração selecionado. Veículos incluem excipientes farmacêuticos necessários e inertes, incluindo, mas não limitados a, aglutinantes, agentes de suspensão, lubrificantes, aromatizantes, adoçantes, conservantes, tinturas, e revestimentos. Composições adequadas para administração oral incluem formas sólidas, tais como pílulas, comprimidos, microcápsulas, cápsulas (cada incluindo formulações de liberação imediata, liberação com tempo determinado e liberação contínua), grânulos, e pó, e formas líquidas, tais como soluções, xaropes, elixires, emulsões, e suspensões. Formas úteis para administração parenteral incluem soluções, emulsões e suspensões estéreis.

[000335] Vantajosamente, os compostos da presente invenção podem ser administrados em uma dose diária simples, ou a dosagem diária total pode ser administrada em doses divididas de duas, três ou quatro vezes diariamente. Além disso, os compostos para a presente invenção podem ser administrados em forma intranasal por meio de uso tópico de veículos intranasais adequados, ou por meio de emplastos transdérmicos bem conhecidos àqueles versados naquela técnica. Para ser administrada na forma de sistema de liberação transdérmica, a administração de dosagem será, claro, contínua ao invés de intermitente ao longo do regime de dosagem.

[000336] Por exemplo, para administração oral na forma de um comprimido ou cápsula, o componente de fármaco ativo pode ser combinado com um veículo inerte oral, farmaceuticamente aceitável, não

tóxico tal como etanol, glicerol, água e similares. Além disso, quando desejado ou necessário, aglutinantes; lubrificantes, agentes desintegrantes e agentes de coloração adequados podem também ser incorporados na mistura. 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. Desintegradores incluem, sem limitação, amido, metil celulose, ágar, bentonita, goma xantana e similares.

[000337] As formas líquidas em agentes de suspensão ou dispersantes aromatizados adequados tais como as gomas sintéticas e naturais, por exemplo, tragacanto, acácia, metil-celulose e outros. Para administração parenteral, suspensões e soluções estéreis são desejadas. Preparações isotônicas que em geral contêm conservantes adequados são empregadas quando administração intravenosa for desejada.

[000338] Os compostos ou as combinações da presente invenção podem também ser administrados na forma de sistemas de liberação de lipossoma, tais como vesículas unilamelares pequenas, vesículas unilamelares grandes, e vesículas multilamelares. Lipossomas podem ser formados de uma variedade de fosfolipídeos, tais como colesterol, estearilamina ou fosfatidilcolinas.

[000339] Compostos ou combinações da presente invenção podem também ser liberados pelo uso de anticorpos monoclonais como veículos individuais aos quais as moléculas compostas são acopladas. Os compostos da presente invenção podem também ser acoplados com polímeros solúveis como veículos de fármaco visíveis. Tais polímeros podem incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, poli-hidroxietilaspertamid-efenol, ou polietilenóxido-polilisina substituída com resíduo de palmitoíla. Além

disso, os compostos da presente invenção podem ser acoplados a uma classe de polímeros biodegradáveis úteis em alcançar liberação controlada de um fármaco, por exemplo, ácido polilático, caprolactona de poliepsilon, ácido poli-hidróxi butírico, poliorthoésteres, poliacetais, polidi-hidropiranos, policianoacrilatos e copolímeros de bloco anfipático de hidrogéis.

[000340] Compostos ou combinações desta invenção podem ser administrados em quaisquer das composições anteriores e de acordo com os regimes de dosagem estabelecidos na técnica sempre que o tratamento dos distúrbios tratados for requerido.

[000341] A dosagem diária dos produtos pode ser variada em uma gama extensiva de 0,01 a 1.000 mg por mamífero por dia. Para administração oral, as composições são fornecidas adequadamente 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 dosagem ao paciente a ser tratado. Uma quantidade efetiva do fármaco é usualmente provida a um nível de dosagem de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 300 mg/kg de peso do corpo por dia. Adequadamente, a faixa é de cerca de 1 a cerca de 50 mg/kg de peso do corpo por dia. Compostos ou combinações podem ser administrados em um regime de 1 a 4 vezes ao dia.

[000342] Dosagens ótimas a serem administradas podem ser facilmente determinadas por aqueles versados na técnica, e variarão com o composto particular usado, o modo de administração, a concentração da preparação, o modo de administração, e o avanço da condição de doença. Além disso, fatores associados ao paciente particular sendo tratado, incluindo idade do paciente, peso, dieta e tempo de administração, resultarão na necessidade para ajustar as dosagens.

[000343] Em um outro aspecto, a invenção também fornece um pro-

cesso para preparar uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um composto da Fórmula (I), opcionalmente em combinação com pelo menos um dos outros agentes acima mencionados e um veículo farmaceuticamente aceitável.

[000344] As composições são adequadamente em uma forma de dosagem de unidade em uma quantidade apropriada para a dosagem diária relevante.

[000345] Dosagens adequadas, incluindo especialmente dosagens de unidade, dos compostos da presente invenção incluem as dosagens conhecidas incluindo doses de unidade para estes compostos como descritas ou referidas no texto de referência tal como as Farmacopeias norte-americana e britânica, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (Londres, The Pharmaceutical Press) (por exemplo, vide a 31^a Edição, página 341, e páginas nela citadas) ou as publicações supracitadas.

EXEMPLOS

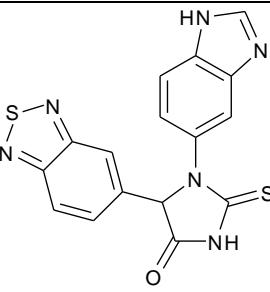
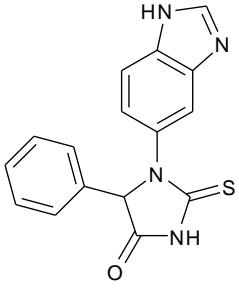
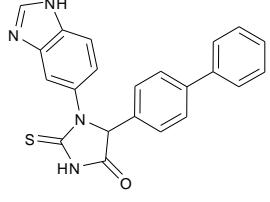
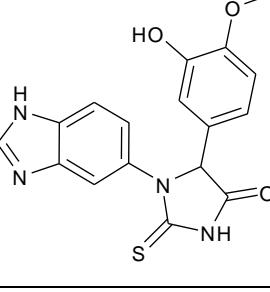
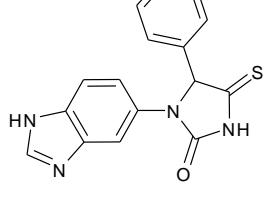
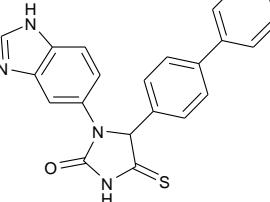
Exemplo	Estrutura	Fórmula	Peso em Mol
1		C ₁₆ H ₁₀ N ₆ O ₂ S	350,355
2		C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₂	292,292
3		C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O ₃	322,318

Exemplo	Estrutura	Fórmula	Peso em Mol
4		C ₁₇ H ₁₀ F ₄ N ₄ O ₂	378,281
5		C ₁₆ H ₁₀ BrF ₂ N ₄ O ₂	389,179
6		C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃	350,371
7		C ₁₇ H ₁₀ ClF ₃ N ₄ O ₂	394,735
8		C ₁₇ H ₁₀ F ₄ N ₄ O ₂	378,281
9		C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O ₄	338,317

Exemplo	Estrutura	Fórmula	Peso em Mol
10		C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O ₄	338,317
11		C ₂₂ H ₁₆ N ₄ O ₂	368,388
12		C ₁₆ H ₁₁ CIN ₄ O ₂	326,737
13		C ₁₆ H ₁₁ CIN ₄ O ₂	326,737
14		C ₁₆ H ₁₁ CIN ₄ O ₂	326,737
15		C ₁₆ H ₁₁ FN ₄ O ₂	310,283
16		C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₄	350,328

Exemplo	Estrutura	Fórmula	Peso em Mol
17		C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₂	284,313
18		C ₁₅ H ₁₄ BrF ₁ N ₄ O ₂ 2	381,2
19		C ₁₈ H ₂₂ N ₄ O ₃	342,392
20		C ₁₆ H ₁₄ F ₄ N ₄ O ₂	370,302
21		C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₂	360,409
22		C ₁₅ H ₁₅ ClN ₄ O ₂	318,758
23		C ₁₅ H ₁₅ ClN ₄ O ₂	318,758
24		C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₂	298,34

Exemplo	Estrutura	Fórmula	Peso em Mol
25		C ₁₆ H ₁₆ BrFN ₄ O ₂	395,226
26		C ₁₉ H ₂₄ N ₄ O ₃	356,419
27		C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₂	374,436
28		C ₁₆ H ₁₇ ClN ₄ O ₂	332,785
29		C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₂	298,34
30		C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₂	374,436
31		C ₁₆ H ₁₇ ClN ₄ O ₂	332,785
32		C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₂	318,329

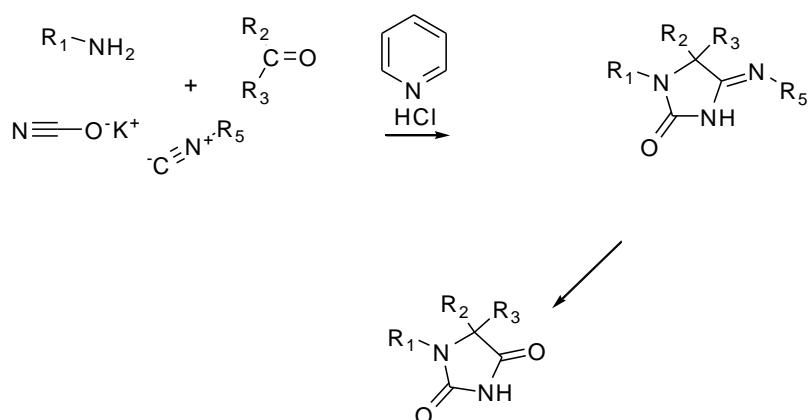
Exemplo	Estrutura	Fórmula	Peso em Mol
33		C ₁₆ H ₁₀ N ₆ OS ₂	366,42
34		C ₁₆ H ₁₂ N ₄ OS	308,358
35		C ₂₂ H ₁₆ N ₄ OS	384,454
36		C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O ₃ S	354,383
37		C ₁₆ H ₁₂ N ₄ OS	308,358
38		C ₂₂ H ₁₆ N ₄ OS	384,454

Exemplo	Estrutura	Fórmula	Peso em Mol
45		C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O ₂	306,319
46		C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₂	292,292

[000346] Na tabela acima, "n.d.". significa "não determinado".

DESCRIÇÃO DA SÍNTESE GERAL:

Método 1 (exemplos 1-32):



[000347] A amina correspondente (1 eq) foi dissolvida em EtOH abs. (25 mL no caso de 0,01 mol de material de partida). O aldeído (1 eq) ou cetona foi adicionada e a mistura foi agitada durante a noite a 25-30°C (controle de reação para perfeição da formação da base de Schiff por TLC, eluente: 10% v/v de metanol em CHCl₃, em Alugram® SIL G Silica - Gel 60, R_f 0,2 mm).

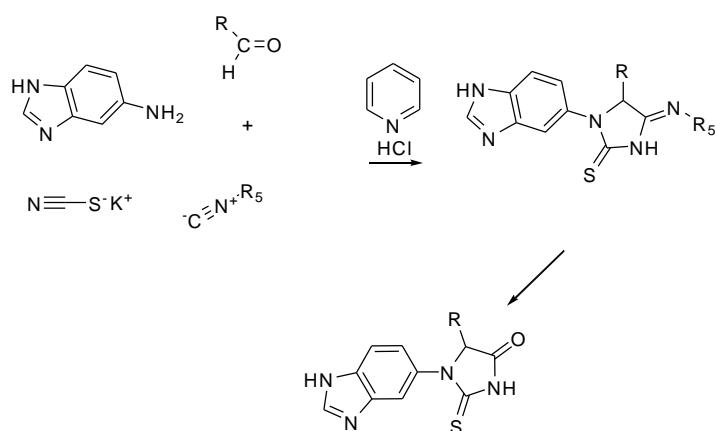
[000348] Etileno glicol (25 mL no caso de 0,01 mol de material de partida) foi adicionado e a solução foi esfriada para 0-5°C, depois a isonitrila correspondente (1 eq), KOCN (1 eq), e cloreto de piridínio (1 eq) foram adicionados. A mistura foi agitada por 2,5h a 0-5°C, depois durante a noite em t.a.

[000349] Após isso uma solução aquosa de TFA (10% em v/v), 150

mL no caso de 0,01 mol de material de partida foi adicionada e a mistura foi agitada durante a noite a 50-60°C. Após isso, EtOH e TFA foram evaporados e a solução aquosa restante foi submetida a HPLC semipreparativa.

[000350] A base livre do produto foi suspensa em água e 1 equivalente de NaOH (solução aquosa) foi adicionado. A solução foi congelada e submetida à liofilização.

Método 2 (Exemplos 33-36)



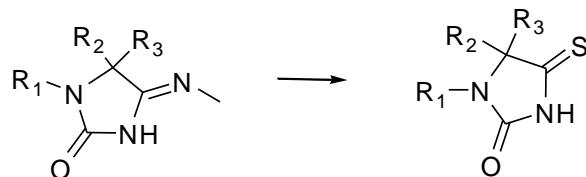
[000351] 5-aminobenzimidazol (1 eq) foi dissolvido em EtOH abs. (25 mL no caso de 0,01 mol de material de partida). O aldeído (1 eq) foi adicionado e a mistura foi agitada durante a noite a 25-30°C (controle de reação para perfeição da formação da base de Schiff por TLC, eluente: 10% em v/v metanol em CHCl_3 , em Alugram® SIL G Silica - Gel 60, R_f 0,2 mm).

[000352] Etileno glicol (25 mL no caso de 0,01 mol de material de partida) foi adicionado e a solução foi esfriada até 0-5°C, depois a isonitrila correspondente (1 eq), KSCN (1 eq), e cloreto de piridínio (1 eq) foram adicionados. A mistura foi agitada por 2,5h a 0-5°C, depois durante a noite em t.a.

[000353] Após isso uma solução aquosa de TFA (10% em v/v), 150 mL no caso de 0,01 mol de material de partida foi adicionada e a mistura foi agitada durante a noite a 50-60°C. Após isso, EtOH e TFA foram evaporados e a solução aquosa restante foi submetida a HPLC

preparativa.

Método 3: (Exemplos 37 - 44)

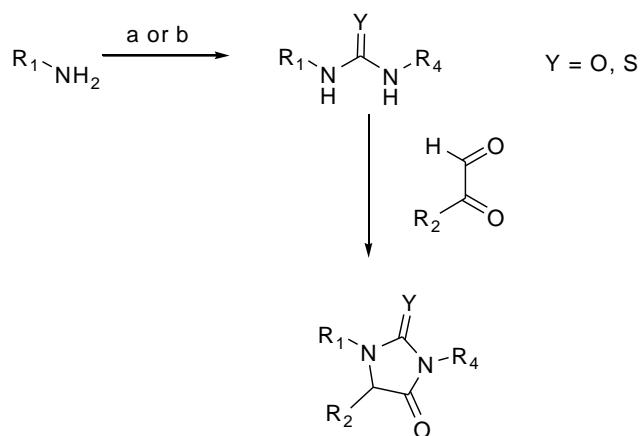


[000354] A 4-metilimino-imidazolidina-2-ona resultou da reação de amina, aldeído, isonitrila de metila e KOCN como descrito no Método 1.

[000355] 1 eq da 4-metilimino-imidazolidina-2-ona correspondente é dissolvido em 1,25 M de HCl em metanol (seco, 1 mL para 0,25 mmol de material de partida) e uma solução contendo sulfeto de sódio a 1,5 eq. é adicionada em um vaso de micro-onda vedado. A mistura de reação é aquecida em um micro-onda por 20 min a 140°C.

[000356] Após evaporação do solvente, o produto de reação bruto é extraído com H₂O/EtOAc. A fase orgânica é secada com Na₂SO₄, filtrada e removida. O produto de reação resultante é purificado por meio de HPLC semipreparativa.

Método 4 (Exemplos 45, 46):

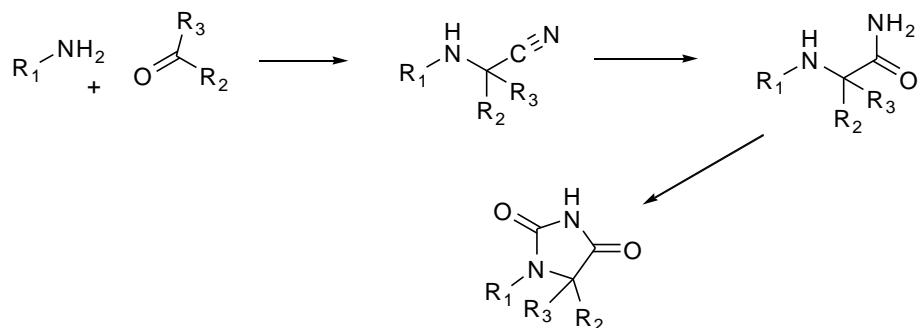


[000357] A amina (1 eq) foi dissolvida em CH₂Cl₂ e di-(1H-imidazol-1-il)metanona (1 eq) foi adicionada a 0°C. A mistura foi agitada por 4 horas em temperatura ambiente. Após 1 eq da amina correspondente ser adicionado (se os cloridratos fossem aplicados, 1 eq de TEA foi adici-

onalmente acrescentado). A mistura foi depois agitada por 12h adicionais em t.a. O solvente foi removido e a ureia resultante foi submetida à cromatografia.

[000358] A ureia ou tioureia foi dissolvida em uma mistura de HCl/AcOH (1/40 v/v) e o glioxtal correspondente foi adicionado. A quantidade de glioxtal foi 1 eq correspondente da quantidade da ureia. A mistura foi mantida sob refluxo por 4h. Após isso, o solvente foi removido e o produto resultante foi purificado por meio de HPLC preparativa.

Método 5:



[000359] 1 equivalente do aldeído foi dissolvido em AcOH (5 mL no caso de 4 mmol de material de partida) e 1,1 equivalente da amina foi adicionado. Naquela mistura, 1 equivalente de TMSCN foi adicionado. A mistura foi agitada por 1,5 h em t.a.

[000360] Após isso, a mistura foi vertida em gelo/amônia (contendo 12 mL de uma solução a 25% de NH_3 no caso de 4 mmol de material de partida). A camada aquosa foi extraída 3 vezes por meio de CH_2Cl_2 , as fases orgânicas foram combinadas, secadas, filtradas e o solvente foi removido. Os restos foram redissolvidos em HCl concentrado e deixados em 40°C durante a noite. Água foi adicionada e a solução foi neutralizada adicionando NaOH. A fase aquosa foi extraída três vezes por meio de CH_2Cl_2 após o qual as fases orgânicas foram combinadas e secadas.

[000361] O solvente foi removido e o óleo restante foi submetido a um dos seguintes métodos alternativos:

a) o produto foi absorvido em CHCl₃ seco e EtO(CO)Cl e trietilamina foi adicionada. A mistura foi mantida sob refluxo por 12h. Após isso, o solvente foi removido e o óleo restante foi dissolvido em EtOH seco, e NaOEt foi adicionado. A solução foi mantida sob refluxo por 10h; ou

b) o produto foi dissolvido em tolueno e carbonildi-imidazol e trietilamina foi adicionada. A solução foi mantida sob refluxo por 18h ou

c) o produto foi absorvido em formamida e mantido a 200°C por 2h.

Método de HPLC Semipreparativa

[000362] O sistema consistiu em dispositivo de Merck-Hitachi (modelo LaChrom) equipado com uma coluna de C18 semipreparativa SP250/21 Luna® 100-7 (Phenomenex. comprimento: 250 mm, diâmetro: 21 mm). Os compostos foram purificados usando um gradiente a uma taxa de fluxo de 6 mL/min; por meio do qual o eluente (A) era acetonitrila, o eluente (B) era água, ambos contendo 0,1% (v/v) de ácido trifluoroacético aplicando o gradiente seguinte: 0 min-40 min. 40 - 95% (a)

SÍNTESE DOS EXEMPLOS

EXEMPLO 1: 5-(BENZO[C][1,2,5]TIADIAZOL-6-IL)-1-(1H-BENZO [D] IMIDAZOL-5-IL)IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA

[000363] O composto foi sintetizado a partir de 5-aminobenzimidazol a 5,32 g (40 mmols), benzo[c][1,2,5]tiadiazol-6-il-carbaldeído a 6,56 g (40 mmols, n-butil isonitrila a 4,24 mL (40 mmols) e KOCN a 3,28 g (40 mmols) como descrito no método 1.

[000364] Rendimento: 2,7 g (14,5%); MS m/z 351,1 (M+H)⁺; ¹H RMN (DMSO-D₆, 400 MHz) δ: 6,19 (s, 1H), 7,67 - 7,75 (m, 3H), 8,00 - 8,02 (d, 1H, J = 9,13 Hz) 8,08 - 8,13 (m, 2H), 9,09 (s, 1H), HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 8,87 min (96%).

EXEMPLO 2: 1-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-5-IL)-5-FENILIMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA

[000365] O composto foi sintetizado a partir de 5-aminobenzimidazol a 1,331 g (10 mmols), benzaldeído a 1,02 mL (10 mmols), benzil isonitrila a 1,22 mL (10 mmols) e KOCN a 0,84 g (10 mmols) como descrito no método 1.

[000366] Rendimento: 1,01 g (34,4%); MS m/z 293,0 (M+H)⁺; ¹H RMN: (500 MHz, DMSO-D₆) δ: 6,04 (s, 1H), 7,24-7,45 (m, 5 H), 7,51 (dd, 3J=8,7 Hz, 4J=2,1 Hz, 1 H), 7,63 (d, 3J=8,8 Hz, 1 H), 7,87 (d, 4J=2,0 Hz, 1 H), 8,14 (br. s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 11,45 (s, 1 H), HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 8,34 min (100%).

EXEMPLO 3: 1-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-5-IL)-5-(2-HIDRÓXI-5-METILFENIL)IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA

[000367] O composto foi sintetizado a partir de 5-aminobenzimidazol a 0,4 g (3,0 mmols), carbaldeído de 2-hidróxi-5-metilfenila a 0,409 g (3,0 mmols), n-butil isonitrila a 0,316 mL (3,0 mmols) e KOCN a 0,244 g (0,2 mmol) como descrito no método 1.

[000368] Rendimento: 0,188 g (19%); MS m/z 323,2 (M+H)⁺; (¹H RMN: DMSO-D₆, 400 MHz) δ: 2,06 - 2,11 (s, 3H,), 5,89 - 6,01 (s, 1H), 6,56 - 6,67 (d, 1H, 3J = 7,88Hz), 6,83 - 6,90 (m, 1H), 7,01 - 7,10 (s, 1H), 7,49 - 7,54 (d, 1H, 3J = 8,71 Hz), 7,64 - 7,68 (d, 1H, 3J = 8,71 Hz), 7,82 - 7,85 (s, 1H), 9,09 - 9,13 (s, 1H), 9,68 - 9,73, (s, 1H), 11,27 - 11,31, (s, 1H); HPLC (λ = 214 nm, [A]): rt 8,23 min (98%).

EXEMPLO 4: 1-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-5-IL)-5-(2-FLUORO-5-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA

[000369] O composto foi sintetizado a partir de 5-aminobenzimidazol a 0,213 g (1,6 mmol), carbaldeído de 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenila a 0,362 mL (1,6 mmol), n-butil isonitrila a 0,169 mL (1,6 mmol), cloreto de piridínio a 0,185 g (1,6 mmol) e KOCN a 0,13 g (1,6 mmol) como descrito no método 1.

[000370] Rendimento: 0,172 g (28%); MS m/z 379,3 (M+H)⁺; ¹H RMN: (400 MHz, CD₃OD) δ: 6,23 (s, 1H, CH-N), 7,33-7,36 (m, 1 H,), 7,63 - 7,65 (m, 1 H), 7,67-7,72 (m, 1H), 7,73 - 7,76 (m, 1H), 7,81-7,84 (m, 1H), 7,95 - 7,96 (m, 1H), 9,16, (s, 1H), HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 10,24 min (100%).

EXEMPLO 5: 1-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-5-IL)-5-(2-BROMO-5-FLUOROFENIL)IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA

[000371] O composto foi sintetizado a partir de 5-aminobenzimidazol a 0,213 g (1,6 mmol), carbaldeído de 2-bromo-5-fluorofenila a 0,325 (1,6 mmol), n-butil isonitrila a 0,169 mL (1,6 mmol), cloreto de piridínio a 0,185 g (1,6 mmol) e KOCN a 0,13 g (1,6 mmol) como descrito no método 1.

[000372] Rendimento: 0,047 g (7,5%); MS m/z 391,1 (M+H)⁺ 389,1 (isótopo)⁺ de M+H; ¹H RMN: (DMSO D₆, 400 MHz) δ: 6,21 - 6,35 (s, 0,3H), 6,35 - 6,44 (s, 0,7 H), 7,10 - 7,17 (m, 1H), 7,36 - 7,67 (m, 2H), 7,67 - 7,76 (m, 2H), 7,80 - 7,85 (s, 1H), 9,10 - 9,15 (s, 1H), 11,54 - 11,63 (s, 0,7H, amida), 11,65 - 11,82 (s, 0,3H, amida) HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 9,80 min (99%).

EXEMPLO 6: 1-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-5-IL)-5-(4-PROPOXIFENIL)IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA

[000373] O composto foi sintetizado a partir de 5-aminobenzimidazol a 0,213 g (1,6 mmol), carbaldeído de 4-propoxifenila a 0,253 mL (1,6 mmol), n-butil isonitrila a 0,169 mL (1,6 mmol), cloreto de piridínio a 0,185 g (1,6 mmol) e KOCN a 0,13 g (1,6 mmol) como descrito no método 1.

[000374] Rendimento: 0,285 g (50%); MS m/z 351,2 (M+H)⁺; ¹H RMN: (400 MHz, CD₃OD) δ: 0,94-0,98 (t, 3H), 1,66-1,75 (m, 2H), 3,81-3,85 (m, 2H), 5,81 (s, 1H), 6,81 - 6,86 (m, 2 H,), 7,25 - 7,28 (m, 2 H), 7,68 - 7,69 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 9,18 (s, 1 H), HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 10,71 min (100%).

EXEMPLO 7: 1-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-5-IL)-5-(4-CLORO-3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA

[000375] O composto foi sintetizado a partir de 5-aminobenzimidazol a 0,213 g (1,6 mmol), carbaldeído de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenila a 0,23 mL (1,6 mmol), n-butil isonitrila a 0,169 mL (1,6 mmol), cloreto de piridínio a 0,185 g (1,6 mmol) e KOCN a 0,13 g (1,6 mmol) como descrito no método 1.

[000376] Rendimento: 0,242 g (38%); MS m/z 395,1 (M+H)⁺; ¹H RMN: (400 MHz, CD₃OD) δ: 6,09 (s, 1H), 7,56 - 7,78 (m, 5 H), 7,51 (d, 1 H), 8,06 (d, 1H), 9,107 (d, 1 H), HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 11,82 min (99%).

EXEMPLO 8: 1-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-5-IL)-5-(3-FLUORO-4-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA

[000377] O composto foi sintetizado a partir de 5-aminobenzimidazol a 0,133 g (1 mmol), carbaldeído de 3-fluoro-4-(trifluorometil)fenila a 0,192 g (1 mmol), n-butil isonitrila a 0,083 g (1 mmol), cloreto de piridínio a 0,185 g (1,6 mmol) e KOCN a 0,081 g (1 mmol) como descrito no método 1.

[000378] Rendimento: 0,151 g (40%); MS m/z 379,2 (M+H)⁺

EXEMPLO 9: 1-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-5-IL)-5-(3-HIDRÓXI-4-METOXIFENIL)IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA

[000379] O composto foi sintetizado a partir de 5-aminobenzimidazol a 0,213 g (1,6 mmol), carbaldeído de 3-hidróxi-4-metoxifenila a 0,244 g (1,6 mmol), n-butil isonitrila n-butil isonitrila a 0,169 mL (1,6 mmol), cloreto de piridínio a 0,185 g (1,6 mmol) e KOCN a 0,13 g (1,6 mmol) como descrito no método 1.

[000380] Rendimento: 0,107 g (19%); MS m/z 339,2 (M+H)⁺; ¹H RMN: (CD₃OD, 400MHz) δ: 3,73 - 3,80 (s, 3H), 5,71 - 5,77 (s, 1H), 6,77 - 6,92 (m, 3H), 7,68 - 7,75 (m, 2H), 8,00 - 8,05 (s, 1H), 9,16 - 9,22 (s, 1H), HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 6,09 min (98%).

EXEMPLO 10: 1-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-5-IL)-5-(2-HIDRÓXI-3-METOXIFENIL)IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA

[000381] O composto foi sintetizado a partir de 5-aminobenzimidazol a 0,133 g (1 mmol), carbaldeído de 2-hidróxi-3-metoxifenila a 0,153 g (1 mmol), n-butil isonitrila a 0,106 mL (1 mmol) e KOCN a 0,082 g (1 mmol) como descrito no método 1.

[000382] Rendimento: 0,050 g (14%); MS m/z 339,2 (M+H)⁺; ¹H RMN: (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,77 (s, 3H), 5,98 (s, 1H), 6,69 - 7,73 (m, 1H), 6,82 - 6,85 (m, 2H), 7,68 - 7,69 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 6,60 min (98%).

EXEMPLO 11: 1-(1H-BENZIMIDAZOL-5-IL)-5-(1,1'-BIFENIL-4-IL) IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA

[000383] O composto foi sintetizado a partir de 5-aminobenzimidazol a 0,133 g (1 mmol), carbaldeído de 1,1'-bifenil-4-ila a 0,183 (1 mmol), n-butil isonitrila n-butil isonitrila a 0,106 mL (1 mmol) e KOCN a 0,082 g (1 mmol) como descrito no método 1.

[000384] Rendimento: 0,117 g (31%); MS m/z 369,0 (M+H)⁺; ¹H RMN: (400 MHz, CD₃OD): 5,96 (s, 1H), 7,30-7,31 (m, 0,3 H), 7,31 - 7,32 (m, 0,3 H), 7,36-7,37 (m, 0,5H), 7,38 - 7,39 (m, 1H), 7,39-7,41(m, 0,5H), 7,45 - 7,48 (m, 2H), 7,51 - 7,54 (m, 2H), 7,58 - 7,62 (m, 2H), 7,71 - 7,76 (m, 2,4 H), 8,07 - 8,08 (m, 1H), 9,14 (s, 1H), HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 12,41 min (98%).

EXEMPLO 12: 1-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-5-IL)-5-(3-CLOROFENIL)IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA

[000385] O composto foi sintetizado a partir de 5-aminobenzimidazol a 2,13 g (16 mmols), 3-clorobenzaldeído a 2,24 g (16 mmols), n-butil isonitrila a 1,69 mL (16 mmols), KOCN a 1,3 g (16 mmols) e cloreto de piridínio a 1,85 g (16 mmols) como descrito no método 1.

[000386] Rendimento: 2,0 g (38%); MS m/z 327,2 (M+H)⁺; ¹H-RMN: (500 MHz, DMSO-D₆) δ 6,08 (s, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,52 -

7,55 (m, 1H), 7,66 - 7,68 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), HPLC ($\lambda = 214\text{nm}$, [A]): tr 9,76min (100%).

EXEMPLO 13: 1-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-5-IL)-5-(4-CLOROFENIL)IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA

[000387] O composto foi sintetizado a partir de 5-aminobenzimidazol a 0,213 g (1,6 mmol), 4-clorobenzaldeído a 0,224 g (1,6 mmol), n-butil isonitrila a 0,169 mL (1,6 mmol) cloreto de piridínio a 0,185 g (1,6 mmol) e KOCN a 0,130 g (1,6 mmol) como descrito no método 1.

[000388] Rendimento: 0,327 g (62%); MS m/z 327,2 (M+H)⁺; ¹H RMN: ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ 5,93 (s, 1H), 7,32 - 7,39 (m, 4H), 7,67 - 7,73 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), HPLC ($\lambda = 214\text{ nm}$, [A]): tr 8,43 min (99%).

EXEMPLO 14: 1-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-5-IL)-5-(2-CLOROFENIL)IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA

[000389] O composto foi sintetizado a partir de 5-aminobenzimidazol a 0,213 g (1,6 mmol), 2-clorobenzaldeído a 0,225m g (1,6 mmol), n-butil isonitrila a 0,169 mL (1,6 mmol) cloreto de piridínio a 0,185 g (1,6 mmol) e KOCN a 0,130 g (1,6 mmol) como descrito no método 1.

[000390] Rendimento: 0,260 g (50%); MS m/z 327,2 (M+H)⁺; ¹H RMN: (400 MHz, CD₃OD): 5,93 (s, 1H), 7,32 - 7,40 (m, 4 H,), 7,67 - 7,73 (m, 2H), 8,04 -8,05 (m, 1H), 9,20 (s, 1 H), HPLC ($\lambda = 214\text{ nm}$, [A]): tr 9,33 min (97%).

EXEMPLO 15: 1-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-5-IL)-5-(4-FLUOROFENIL)IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA

[000391] O composto foi sintetizado a partir de 5-aminobenzimidazol 0,134 g (1 mmol), 4-fluorobenzaldeído a 0,125 g (1 mmol), n-butil isonitrila a 0,106 mL (1 mmol), cloreto de piridínio a 0,116 g (1 mmol) e KOCN a 0,082 g (1 mmol) como descrito no método 1.

[000392] Rendimento: 0,332 g (100%); MS m/z 311,1 (M+H)⁺; ¹H RMN: (400 MHz, CD₃OD) δ : 5,91 (s, 1H, CH-N), 7,02 - 7,08 (m, 2 H),

7,38 - 7,43 (m, 2H), 7,67 - 7,72 (m, 2H), 8,04 (s, 1 H), 9,22 (s, 1H), HPLC ($\lambda = 214$ nm, [A]): tr 9,20 min (97%).

EXEMPLO 16: 1-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-5-IL)-5-(2,3-DI- HIDRO-BENZO [B][1,4]DIOXIN-7-IL)IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA

[000393] O composto foi sintetizado a partir de 5-aminobenzimidazol a 0,134 g (1 mmol), carbaldeído de 2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-7-ila a 0,165 g (1 mmol), n-butil isonitrila a 0,106 mL (1 mmol), cloreto de piridínio a 0,116 g (1 mmol) e KOCN a 0,082 g (1 mmol) como descrito no método 1.

[000394] Rendimento: 0,185 g (52%); MS m/z 351,0 ($M+H$)⁺; ¹H RMN: (400 MHz, CD₃OD) δ : 4,16 (s, 4H), 5,76 (s, 1H), 6,77-6,84 (m, 3H), 7,71 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), HPLC ($\lambda = 214$ nm, [A]): tr 8,37min (100%).

EXEMPLO 17: 1-(3-(1H-IMIDAZOL-1-IL)PROPIL)-5- FENILIMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA

[000395] O composto foi sintetizado a partir de 3-(1H-imidazol-1-il)propilamina a 1,0 g (7,98 mmols), benzaldeído a 0,807 mL (7,98 mmols), benzilisonitrila a 0,972 mL (7,98 mmols), cloreto de piridínio a 0,920 e KOCN a 0,648 g (7,98 mmols) como descrito no método 1.

[000396] Rendimento: 0,557 g (25%); MS m/z 285,4 ($M+H$)⁺; ¹H RMN: (400 MHz, CD₃OD) δ : 1,84-2,08 (m, 2H), 2,90-3,01 (m, 1H), 3,45-3,54 (m, 1H), 4,15-4,28 (m, 2H), 5,14 (s, 1H), 7,29-7,37 (m, 2H), 7,39-7,45 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,85 (s, 1H); HPLC ($\lambda = 214$ nm, [A]): tr 6,64 min (100%).

EXEMPLO 18: 1-(3-(1H-IMIDAZOL-1-IL)PROPIL)-5-(2-BROMO-4-FLUOROFENIL)IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA

[000397] O composto foi sintetizado a partir de 3-(1H-imidazol-1-il)propilamina a 0,358 mL (3 mmols), 2-bromo 4-fluorobenzaldeído s 0,610 g (3 mmols), benzilisonitrila a 0,365 mL (3 mmols), cloreto de piridínio a 0,347 g (3 mmols) e KOCN a 0,243 g (3 mmols) como des-

crito no método 1.

[000398] Rendimento: 0,057 g (4,9%); MS m/z 381,2 (M+H)⁺; ¹H RMN: (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,84-2,08 (m, 2H), 2,90-3,01 (m, 1H), 3,45-3,54 (m, 1H), 4,15-4,28 (m, 2H), 6,89-7,37 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 8,08 min (99%).

EXEMPLO 19: 1-(3-(1H-IMIDAZOL-1-IL)PROPIL)-5-(4- PROPOXIFE-NIL) IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA

[000399] O composto foi sintetizado a partir de 3-(1H-imidazol-1-il)propilamina a 0,358 mL (3 mmols), carbaldeído de 4-propoxifenila a 0,492 g (3 mmols), n-butil isonitrila a 0,315 mL (3 mmols), cloreto de piridínio a 0,347 g (3 mmols) e KOCN a 0,243 g (3 mmols) como descrito no método 1.

[000400] Rendimento: 0,065 g (6,3%); MS m/z 342,9 (M+H)⁺; ¹H RMN: (400 MHz, CD₃OD) δ: 0,99-1,03 (m, 3H), 1,74-1,79 (m, 2H), 1,84-2,08 (m, 2H), 2,90-3,01 (m, 1H), 3,45-3,54 (m, 1H), 3,90-3,93 (m, 2H), 4,15-4,28 (m, 2H), 5,06 (s, 1H), 6,94-6,96 (m, 2H), 7,18-7,20 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 10,35min (98%).

EXEMPLO 20: 1-(3-(1H-IMIDAZOL-1-IL)PROPIL)-5-(3-FLUORO-4-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA

[000401] O composto foi sintetizado a partir de 3-(1H-imidazol-1-il)propilamina a 0,358 mL (3 mmols), carbaldeído de 3-fluoro-4-(trifluorometil)fenila a 0,576 g (3 mmols), n-butil isonitrila a 0,315 mL (3 mmols), cloreto de piridínio a 0,347 g (3 mmols) e KOCN a 0,243 g (3 mmols) como descrito no método 1.

[000402] Rendimento: 0,017 g (1,5%); MS m/z 371,1 (M+H)⁺; ¹H RMN: (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,84-2,08 (m, 2H), 2,90-3,01 (m, 1H), 3,45-3,54 (m, 1H), 4,15-4,28 (m, 2H), 5,31 (s, 1H), 7,34-7,40 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,66-7,67 (m, 1H), 8,85 (s, 1H), HPLC (λ =

214 nm, [A]): tr 10,96 min (95%).

EXEMPLO 21: 1-[3-(1H-IMIDAZOL-1-IL)PROPIL]-5-(4-BIFE-NIL)IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA

[000403] O composto foi sintetizado a partir de 3-(1H-imidazol-1-il)propilamina a 0,358 mL (3 mmols), 4-fenilbenzaldeído a 0,546 g (3 mmols), n-butil isonitrila a 0,315 mL (3 mmols), cloreto de piridínio a 0,347 g (3 mmols) e KOCN a 0,243 g (3 mmols) como descrito no método 1.

[000404] Rendimento: 0,23 g (21%); MS m/z 361,2 (M+H)⁺; ¹H RMN: (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,84-2,08 (m, 2H), 2,90-3,01 (m, 1H), 3,45-3,54 (m, 1H), 4,15-4,28 (m, 2H), 5,31 (s, 1H), 7,31-7,44 (m, 5H), 7,53 (s, 1H), 7,59-7,61 (m, 3H), 7,67-7,69 (m, 2H), 8,85 (s, 1H), HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 11,65 min (100%).

EXEMPLO 22: 1-(3-(1H-IMIDAZOL-1-IL)PROPIL)-5-(3-CLOROFENIL)IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA

[000405] O composto foi sintetizado a partir de 3-(1H-imidazol-1-il)propilamina a 0,358 mL (3 mmols), carbaldeído de 3-clorofenila a 0,42 g (3 mmols), n-butil isonitrila a 0,315 mL (3 mmols), cloreto de piridínio a 0,347 g (3 mmols) e KOCN a 0,243 g (3 mmols) como descrito no método 1.

[000406] Rendimento: 0,220 g (23%); MS m/z 319,1 (M+H)⁺; ¹H RMN: (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,84-2,08 (m, 2H), 2,90-3,01 (m, 1H), 3,45-3,54 (m, 1H), 4,15-4,28 (m, 2H), 5,16 (s, 1H), 7,23-7,26 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,41-7,42 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,62-7,63 (m, 1H), 8,90 (s, 1H), HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 8,53 min (99%).

EXEMPLO 23: 1-(3-(1H-IMIDAZOL-1-IL)PROPIL)-5-(2-CLOROFENIL)IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA

[000407] O composto foi sintetizado a partir de 3-(1H-imidazol-1-il)propilamina a 0,358 mL (3 mmols), 2-clorobenzaldeído a 0,420 g (3 mmols), n-butil isonitrila a 0,315 mL (3 mmols) cloreto de piridínio a

0,347 g (3 mmols) e KOCN a 0,243 g (3 mmols) como descrito no método 1.

[000408] Rendimento: 0,15 g (15%); MS m/z 351,0 (M+H)⁺; ¹H RMN: (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,84-2,08 (m, 2H), 2,90-3,01 (m, 1H), 3,45-3,54 (m, 1H), 4,15-4,28 (m, 2H), 5,31 (s, 1H), 7,39-7,49 (m, 4H), 7,53(s, 1H) 7,60 (s, 1H), 8,89 (s, 1H) HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 7,31 min (94%).

EXEMPLO 24: 1-(3-(5-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)PROPIL)-5-FENILIMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA

[000409] O composto foi sintetizado a partir de (3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propila)amina a 0,278 g (2 mmols), benzaldeído a 0,202 mL (2 mmols), benzilisonitrila a 0,245 mL (2 mmols) cloreto de piridínio a 0,231 g (2 mmols) e KOCN a 0,165 g (2 mmols) como descrito no método 1.

[000410] Rendimento: 0,095 g (15%); MS m/z 299,3 (M+H)⁺; ¹H RMN: (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,87-1,99 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 3,02-3,09 (m, 1H), 3,50-3,57 (m, 1H), 4,08-4,18 (m, 2H), 5,15 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,31-7,33 (m, 2H), 7,39-7,44 (m, 3H), 8,82 (s, 1H) HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 7,20 min (98%).

EXEMPLO 25: 5-(2-BROMO-5-FLUOROFENIL)-1-(3-(5-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)PROPIL)IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA

[000411] O composto foi sintetizado a partir de (3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propila)amina a 0,278 g (2 mmols), carbaldeído de 2-bromo-5-fluorofenila a 0,406 g (2 mmols), benzilisonitrila a 0,245 mL (2 mmols) cloreto de piridínio a 0,231 g (2 mmols) e KOCN a 0,165 g (2 mmols) como descrito no método 1.

[000412] Rendimento: 0,015 g (1,8%); MS m/z 395,2 (M+H)⁺; 397,2 (M+H, isótopo)⁺ ¹H RMN: (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,87-1,99 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 3,02-3,09 (m, 1H), 3,50-3,57 (m, 1H), 4,08-4,18 (m, 2H), 5,31 (s, 0,5H), 5,76 (s, 0,5H), 7,01-7,16 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 8,86 (s, 1H) HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 8,80 min

(100%).

EXEMPLO 26: 1-(3-(5-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)PROPIL)-5-(4-PROPOXIFENIL)IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA

[000413] O composto foi sintetizado a partir de (3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propila)amina a 0,278 g (2 mmols), carbaldeído de 4-propoxifenila a 0,316 mL (2 mmols), benzilisonitrila a 0,245 mL (2 mmols), cloreto de piridínio a 0,231 g (2 mmols) e KOCN a 0,165 g (2 mmols) como descrito no método 1.

[000414] Rendimento: 0,08 g (11%); MS m/z 357,3 (M+H)⁺; ¹H RMN: (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,01-1,05 (m, 3H), 1,77-1,81 (m, 2H), 1,86-1,96 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 3,02-3,09 (m, 1H), 3,45-3,51 (m, 1H), 3,92-3,95 (m, 2H), 4,10-4,15 (m, 2H), 5,08 (s, 1H), 6,96-6,98 (m, 2H), 7,21-7,32 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 10,85 min (96%).

EXEMPLO 27: 1-[3-(5-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)PROPIL]-5-(4-FENILFENIL)IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA

[000415] O composto foi sintetizado a partir de (3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propila)amina a 0,278 g (2 mmols), 4-fenilbenzaldeído a 0,364 g (2 mmols), benzilisonitrila a 0,245 mL (2 mmols) cloreto de piridínio a 0,231 g (2 mmols) e KOCN a 0,165 g (2 mmols) como descrito no método 1.

[000416] Rendimento: 0,115 g (15%); MS m/z 375,2 (M+H)⁺; ¹H RMN: (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,87-1,99 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 3,02-3,09 (m, 1H), 3,50-3,57 (m, 1H), 4,08-4,18 (m, 2H), 5,15 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,33-7,46 (m, 5H), 7,60-7,63 (m, 2H), 7,69-7,72 (m, 2H), 8,85 (s, 1H) HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 12,11 min (97%).

EXEMPLO 28: 5-(3-CLOROFENIL)-1-(3-(5-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)PROPIL)IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA

[000417] O composto foi sintetizado a partir de (3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propila)amina a 0,278 g (2 mmols), carbaldeído de 3-

clorofenila a 0,226 mL (2 mmols), benzilisonitrila a 0,245 mL (2 mmos) cloreto de piridínio a 0,231 g (2 mmols) e KOCN a 0,165 g (2 mmols) como descrito no método 1.

[000418] Rendimento: 0,113 g (17,2%); MS m/z 333,0 ($M+H$)⁺; ¹H RMN: (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,87-1,99 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 3,02-3,09 (m, 1H), 3,50-3,57 (m, 1H), 4,08-4,18 (m, 2H), 5,15 (s, 1H), 7,28-7,29 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 8,84 (s, 1H), HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 8,96 min (96%).

EXEMPLO 29: 1-(3-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)PROPIL)-5-FENILIMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA

[000419] O composto foi sintetizado a partir de 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil amina a 0,250 g (1,8 mmol), benzaldeído a 0,182 mL (1,8 mmol), benzilisonitrila a 0,220 mL (1,8 mmol), cloreto de piridínio a 0,210 g (1,8 mmol) e KOCN a 0,150 g (1,8 mmol) como descrito no método 1.

[000420] Rendimento: 0,065 g (12%); MS m/z 299,2 ($M+H$)⁺; ¹H RMN: (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,84-1,91 (m, 1H), 1,97-2,04 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,93-2,99 (m, 1H), 3,47-3,59 (m, 1H), 4,09-4,18 (m, 2H), 5,15 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,27-7,38 (m, 3H), 7,40-7,45 (m, 2H), 8,71 (s, 1H), HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 6,93 min (99%).

EXEMPLO 30: 1-[3-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)PROPIL]-5-(4-BIFENIL)IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA

[000421] O composto foi sintetizado a partir de 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil amina a 0,250 g (1,8 mmol), 4-fenil-benzaldeído a 0,220 g (1,8 mmol), benzilisonitrila a 0,220 mL (1,8 mmol), cloreto de piridínio a 0,210 g (1,8 mmol) e KOCN a 0,150 g (1,8 mmol) como descrito no método 1.

[000422] Rendimento: 0,135 g (19,9%); MS m/z 375,1 ($M+H$)⁺; ¹H RMN: (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,84-1,91 (m, 1H), 1,97-2,04 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,93-2,99 (m, 1H), 3,47-3,59 (m, 1H), 4,09-4,18 (m, 2H), 5,15

(s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,33-7,46 (m, 5H), 7,61-7,63 (m 2H), 7,69-7,71 (m 2H), 8,75 (s, 1H), HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 11,55 min (98%).

EXEMPLO 31: 5-(3-CLOROFENIL)-1-(3-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)PROPIL)IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA

[000423] O composto foi sintetizado a partir de 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil amina a 0,250 g (1,8 mmol), carbaldeído de 3-clorofenila a 0,204 mL (1,8 mmol), benzilisonitrila a 0,220 mL (1,8 mmol) cloreto de piridínio a 0,210 g (1,8 mmol) e KOCN a 0,150 g (1,8 mmol) como descrito no método 1.

[000424] Rendimento: 0,10 g (17%); MS m/z 333,0 (M+H)⁺; ¹H RMN: (400 MHz, CD₃OD) δ : 1,84-1,91 (m, 1H), 1,97-2,04 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,93-2,99 (m, 1H), 3,47-3,59 (m, 1H), 4,09-4,18 (m, 2H), 5,15 (s, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 8,75 (s, 1H) HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 8,64 min (92%).

EXEMPLO 32: 3-(1H-BENZIMIDAZOL-5-IL)-1',3'-DI-HIDRO-2H,5H-ESPIRO[IMIDAZOLIDINA-4,2'-INDENE]-2,5-DIONA

[000425] O composto foi sintetizado a partir de 5-aminobenzimidazol a 0,4 g (3 mmols), inda-2-ona a 0,4 g (3 mmols), n-butil isonitrila a 0,316 mL (3 mmols), cloreto de piridínio a 0,347 g (3 mmols) e KOCN a 0,244 g (3 mmols) como descrito no método 1.

[000426] Rendimento: 0,044 g (4,6%); MS m/z 319,3 (M+H)⁺; ¹H RMN: (400 MHz, CD₃OD): 3,46-3,50 (d, 2H, J1 = 17,2 Hz), 3,63 - 3,68 (d, 2H, 17,22), 6,97 - 7,02 (m, 4H), 7,47 - 7,59 (d, 1H, J 1 = 7,2 Hz), 7,59 - 7,63 (d, 1H, 7,2 Hz), 7,71 (s, 1H), 9,2 (s, 1H), HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 9,20 min (97%).

EXEMPLO 33: 5-(BENZO[C][1,2,5]TIADIAZOL-6-IL)-1-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-5-IL)-2-TIOXOIMIDAZOLIDIN-4-ONA

[000427] O composto foi sintetizado a partir de 5-aminobenzimidazol a 0,013 g (0,1 mmol), carbaldeído de benzo[c][1,2,5]tiadiazol-6-ila a 0,016 g (0,1 mmol), n-butil isonitrila a 0,010 mL (0,1 mmol), cloreto de

piridínio a 0,012 g (0,1 mmol) e KSCN a 0,01 g (0,1 mmol) como descrito no Método 2.

[000428] Rendimento: 0,0045 g (12%); MS m/z 367,2 (M+H)⁺; HPLC (λ = 220 nm, [B]): tr 1,91 min (94%).

EXEMPLO 34: 1-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-5-IL)-5-FENIL-2-TIOXOIMIDAZOLIDIN-4-ONA

[000429] O composto foi sintetizado a partir de 5-aminobenzimidazol a 0,013 g (0,1 mmol), benzaldeído a 0,01 mL (0,1 mmol), n-butil isonitrila a 0,010 mL (0,1 mmol), cloreto de piridínio a 0,012 g (0,1 mmol) e KSCN a 0,01 g (0,1 mmol) como descrito no método 2.

[000430] Rendimento: 0,0069 g (22%); MS m/z 309,3 (M+H)⁺; HPLC (λ = 220 nm, [B]): tr 1,52 min (96%).

EXEMPLO 35: 1-(1H-BENZIMIDAZOL-5-IL)-5-(1,1'-BIFENIL-4-IL)-2-TIOXOIMIDAZOLIDIN-4-ONA

[000431] O composto foi sintetizado a partir de 5-aminobenzimidazol a 0,013 g (0,1 mmol), benzaldeído de 4-fenila a 0,018 g (0,1 mmol), n-butil isonitrila a 0,010 mL (0,1 mmol), cloreto de piridínio a 0,012 g (0,1 mmol) e KSCN a 0,01 g (0,1 mmol) como descrito no método 2.

[000432] Rendimento: 0,00346 g (8,9%); MS m/z 385,5 (M+H)⁺; HPLC (λ = 220 nm, [B]): tr 2,93 min (96%).

EXEMPLO 36: 1-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-5-IL)-5-(3-HIDRÓXI-4-METOXIFENIL)-2-TIOXOIMIDAZOLIDIN-4-ONA

[000433] O composto foi sintetizado a partir de 5-aminobenzimidazol a 0,013 g (0,1 mmol), carbaldeído de 3-hidróxi-4-metoxifenila a 0,015 g (0,1 mmol), n-butil isonitrila a 0,010 mL (0,1 mmol), cloreto de piridínio a 0,012 g (0,1 mmol) e KSCN a 0,01 g (0,1 mmol) como descrito no método 2.

[000434] Rendimento: 0,00162 g (3,5%); MS m/z 355,3 (M+H)⁺; HPLC (λ = 220 nm, [B]): tr 0,81 min (92%).

EXEMPLO 37: 1-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-5-IL)-5-FENIL-4-TIOXOI-

MIDAZOLIDIN-2-ONA

[000435] O composto foi sintetizado a partir de 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(metilimino)-5-fenilimidazolidin-2-ona a 0,076 g (0,25 mmol), e Na₂S a 0,029 g (0,375 mmol) como descrito no método 3.

[000436] Rendimento: 0,0092 g (12%); MS m/z 309,5 (M+H)⁺; HPLC (λ = 220 nm, [B]): tr 2,61 min (64%).

EXEMPLO 38: 1-(1H-BENZIMIDAZOL-5-IL)-5-(1,1'-BIFENIL-4-IL)-4-TIOXOIMIDAZOLIDIN-2-ONA

[000437] O composto foi sintetizado a partir de 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(metilimino)-5-(1,1'-bifenil-4-il)imidazolidin-2-ona a 0,095 g (0,25 mmol), Na₂S a 0,029 g (0,375 mmol) como descrito no método 3.

[000438] Rendimento: 0,00036 g (0,37%); MS m/z 385,4 (M+H)⁺; HPLC (λ = 220 nm, [B]): tr 3,02 min (97%).

EXEMPLO 39: 3-(1H-BENZIMIDAZOL-5-IL)-5-TIOXO-1',3'-DI-HIDRO-2H-ESPIRO[IMIDAZOLIDINA-4,2'-INDEN]-2-ONA

[000439] O composto foi sintetizado a partir de 3-(1H-benzimidazol-5-il)-4-(metilimino)-1',3'-di-hidro-2H-espiro[imidazolidina-4,2'-inden]-2-ona a 0,082 g (0,25 mmol) e Na₂S a 0,029 g (0,375 mmol) como descrito no método 3.

[000440] Rendimento: 0,0016 g (1,9%); MS m/z 335,2 (M+H)⁺; HPLC (λ = 220 nm, [D]): tr 2,81 min (84%).

EXEMPLO 40: 1-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-5-IL)-5-(4-CLOROFENIL)-4-TIOXOIMIDAZOLIDIN-2-ONA

[000441] O composto foi sintetizado a partir de 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-clorofenil)-4-(metilimino)imidazolidin-2-ona a 0,084 g (0,25 mmol) e Na₂S a 0,029 g (0,375 mmol) como descrito no método 3.

[000442] Rendimento: 0,00088 g (1,0%); MS m/z 343,8 (M+H)⁺; HPLC (λ = 220 nm, [D]): tr 2,73 min (99%).

EXEMPLO 41: 1-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-5-IL)-5-(2,3,4- TRIFLUOROFENIL)-4-TIOXOIMIDAZOLIDIN-2-ONA

[000443] O composto foi sintetizado a partir de 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2,3,4-trifluorofenil)-4-(metilimino)imidazolidin-2-ona a 0,090 g (0,25 mmol) e Na₂S a 0,029 g (0,375 mmol) como descrito no método 3.

[000444] Rendimento: 0,00613 g (6,7%); MS m/z 363,2 (M+H)⁺; HPLC (λ = 220 nm, [D]): tr 2,02 min (97%).

EXEMPLO 42: 1-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-6-IL)-5-(4-BROMO-2-FLUOROFENIL)-4-TIOXOIMIDAZOLIDIN-2-ONA

[000445] O composto foi sintetizado a partir de 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-(metilimino)imidazolidin-2-ona a 0,100 g (0,25 mmol) e Na₂S a 0,029 g (0,375 mmol) como descrito no método 3.

[000446] Rendimento: 0,00071 g (0,6%); MS m/z 406,2 (M+H)⁺; HPLC (λ = 220 nm, [D]): tr 2,94 min (90%).

EXEMPLO 43: 1-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-5-IL)-5-(2,3-DIFLUORO-4-METILFENIL)-4-TIOXOIMIDAZOLIDIN-2-ONA

[000447] O composto foi sintetizado a partir de 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-4-(metilimino)imidazolidin-2-ona a 0,088 g (0,25 mmol) e Na₂S a 0,029 g (0,375 mmol) como descrito no método 3.

[000448] Rendimento: 0,0055 g (6,1%); MS m/z 359,2 (M+H)⁺; HPLC (λ = 220 nm, [D]): tr 3,12 min (97%).

EXEMPLO 44: 1-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-5-IL)-5-(4-CLORO-3- METILFENIL)-4-TIOXOIMIDAZOLIDIN-2-ONA

[000449] O composto foi sintetizado a partir de 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-cloro-3-metilfenil)-4-(metilimino)imidazolidin-2-ona a 0,088 g (0,25 mmol) e Na₂S a 0,029 g (0,375 mmol) como descrito no método 3.

[000450] Rendimento: 0,00221 g (2,4%); MS m/z 357,2 (M+H)⁺; HPLC (λ = 220 nm, [D]): tr 3,21 min (80%).

EXEMPLO 45: 1-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-5-IL)-3-METIL-5- FENILIMIDA4ZOLIDINO-2,4-DIONA

[000451] O composto foi sintetizado a partir de 5-aminobenzimidazol 0,266 g (2 mmol), di-(1H-imidazol-1-il) metanona a 0,324 g (2 mmos), cloridrato de metilamina a 0,135 g (2 mmols), TEA a 0,255 mL (2 mmols) e hidrato de fenilgioxal a 0,102 g (0,67 mmol) de acordo com o método 4.

[000452] Rendimento: 0,045 g (7,5%); MS m/z 307,4 (M+H)⁺; ¹H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 3,00 (s, 3H); 6,05 (s, H); 7,23-7,32 (m, 3H); 7,36-7,39 (m, 2H); 7,54-7,56 (dd, H, 3J=8,9 Hz 4J=1,9 Hz); 7,65-7,68 (d, H, 3J=8,9 Hz); 7,91 (d, H, 4J=1,9 Hz); 9,05 (s, H), HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 8,45 min (99%).

EXEMPLO 46: 1-(H-IMIDAZO[1,2-A]PIRIDIN-7-IL)-5- FENILIMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA

[000453] O composto foi sintetizado a partir de 1-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-ila)ureia a 0,03 g (0,170 mmol) e hidrato de fenilgioxal a 0,028 g (0,20 mmol) de acordo com o método 4.

[000454] Rendimento: 0,021 g (42%); MS m/z 293,2 (M+H)⁺; ¹H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 6,05 (s, 1H), 7,31-7,51 (m, 5H), 7,58-7,67 (m, 1H), 7,89 - 7,94 (m, 1H), 7,97-8,00 (m, 1H), 8,09 - 8,13 (m, 1H), 8,69 - 8,76 (m, 1H), 11,92 (s, 1H), HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 8,36 min (95%).

MÉTODOS ANALÍTICOS

HPLC:

[000455] Método [A]: O sistema analítico de HPLC consistiu em um dispositivo de Merck-Hitachi (modelo LaChrom®) utilizando uma coluna analítica LUNA® RP 18 (5 μ m) (comprimento: 125 mm, diâmetro: 4 mm), e um detector de arranjo de diodo (DAD) com λ = 214 nm como o comprimento de onda informado. Os compostos foram analisados

usando um gradiente a uma taxa de fluxo de 1 mL/min; por meio do qual eluente (A) era acetonitrila, eluente (B) era água, ambos contendo 0,1% (v/v) de ácido trifluoroacético aplicando o gradiente seguinte: 0 min - 5 min → 5% (A), 5 min - 17 min → 5 - 15% (A), 15 min - 27 min → 15 - 95% (A) 27 min - 30 min → 95% (A), Método [B]: 0 min - 15 min → 5 - 60% (A), 15 min - 20 min → 60 - 95% (A), 20 min - 23 min → 95% (A), Método [C]: 0 min - 20 min → 5 - 60% (A), 20 min - 25 min → 60-95% (A). 25 min - 30 min → 95% (A).

[000456] Método [B]: O sistema analítico de HPLC consistiu em um Agilent MSD 1100 utilizando um coluna analítica Waters SunFire RP 18 (2,5 µm), (comprimento: 50 mm, diâmetro: 2,1 mm), e um detector de arranjo de diodo (DAD) com $\lambda = 254$ nm como o comprimento de onda informado. Os compostos foram analisados usando um gradiente a uma taxa de fluxo de 0,6 mL/min; por meio do qual eluente (A) era acetonitrila, eluente (B) era água e eluente (C) 2% ácido fórmico em acetonitrila aplicando o gradiente seguinte:

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

[000457] As purezas de todos os compostos relatados foram determinadas pela porcentagem da área de pico a 214 nm.

[000458] Espectrometria de Massa, Espectroscopia de RMN:

[000459] Os espectros ESI-massa foram obtidos com um espectrômetro SCIEX API 365 (Perkin Elmer) utilizando o modo de ionização positivo.

[000460] Os espectros de ^1H RMN (500 MHz) foram registrados em um BRUKER AC 500. O solvente era DMSO- D_6 , a menos que do con-

trário especificado. Deslocamentos químicos são expressos como partes por milhões (ppm) campo abaixo do tetrametilsilano. Padrões de divisão foram designados como segue: s (singleto), d (duplico), dd (duplico de duplico), t (triploto), m (multipleto) e br (sinal amplo).

ESPECTROMETRIA MASSA DE MALDI-TOF

[000461] Espectrometria de massa de dessorção/ionização a laser assistida por matriz foi realizada usando o Sistema de LD-TOF Hewlett-Packard G2025 com um tempo linear de analisador de voo. O instrumento foi equipado com um laser de nitrogênio de 337 nm, uma fonte de aceleração potencial (5 kV) e um tubo de voo de 1,0 m. Operação do detector estava no modo de íon positivo e os sinais são registrados e filtrados usando osciloscópio de armazenamento digital LeCroy 9350M ligado a um computador pessoal. Amostras (5 µl) foram misturadas com volumes iguais da solução de matriz. Para a solução de matriz DHAP/DAHC foi usado, preparado solucionando 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 volume pequeno (\approx 1 µl) da mistura de matriz-analito foi transferido para uma ponta de sonda e imediatamente evaporado em uma câmara de vácuo (acessório de prep. da amostra Hewlett-Packard G2024A) para assegurar cristalização de amostra rápida e homogênea.

[000462] Para testagem a longo prazo da ciclização de Glu¹, peptídeos derivados de Aβ foram incubados em 100 µl de 0,1 M de tampão de acetato de sódio, pH 5,2 ou 0,1 M de tampão de Bis-Tris, pH 6,5 a 30°C. Peptídeos foram aplicados em concentrações de 0,5 mM de [Aβ(3-11)a] ou 0,15 mM de [Aβ(3-21)a], e 0,2 U de QC são adicionados a cada 24 horas. No caso de Aβ(3-21)a, os ensaios continham 1% de DMSO. Em tempos diferentes, as amostras são removidas do tubo de ensaio, peptídeos extraídos usando ZipTips (Millipore) de acordo

com as recomendações do fabricante, misturados com solução de matriz (1:1 v/v) e subsequentemente os espectros de massa registrados. Controles negativos não continham QC ou enzima desativada por calor. Para os estudos de inibidor, a composição da amostra era igual à descrita acima, com exceção do composto inibidor adicionado (5 mM ou 2 mM de um composto de teste da invenção).

SEPARAÇÃO DOS ENANTIÔMEROS

[000463] Os enantiômeros do composto do exemplo 6 foram separados através de HPLC de fase reversa (RP-HPLC) eluindo com água contendo mistura de solvente.

Coluna: Nucleocel RP-S Alfa, 250*4,6 mm (5 µm)

Eluente: A: água

B: acetonitrila

30-70% de B em 40 min

Fluxo: 0,3 ml/min, 30°C.

Detecção: 220 nm

Retenção: E1: 26,99 min

E2: 28,67min

A POTÊNCIA INIBIDORA DOS ENANTIÔMEROS SEPARADOS FOI DETERMINADA COMO SEGUE:

	K_i [nM]	Racemato		K_i enantiômeros [nM]			
				E2		E1	
	hQC (pH8)	IsoQC (pH8)	hQC (pH8)	hQC (pH6)	hQC (pH8)	hQC (pH8)	hQC (pH6)
Exemplo 6	38	4	4,87	15,9	537	n.d.	

[000464] As potências inibidoras foram obtidas usando o método de ensaio de inibidor exposto nos exemplos biológicos abaixo.

EXEMPLOS BIOLÓGICOS

TRIAGEM DE ATIVIDADE

ENSAIOS FLUOROMÉTRICOS

[000465] Todas as medições foram executadas com uma Leitora de Bioensaio HTS-7000Plus para microplaca (Perkin Elmer) a 30°C. Atividade de QC foi avaliada fluorometricamente usando H-Gln-βNA. As amostras consistiram em 0,2 mM de substrato fluorogênico, 0,25 U de piroglutamil aminopeptidase (Unizyme, Hørsholm, Dinamarca) em 0,2 M de Tris/HCl, pH 8,0 contendo 20 mM de EDTA e uma alíquota de QC apropriadamente diluída 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 que catalisa a formação de 1 µmol de pGlu-βNA de H-Gln-βNA por minuto sob as condições descritas.

[000466] Em um segundo ensaio fluorométrico, QC foi atividade determinada usando H-Gln-AMC como substrato. Reações foram realizadas a 30°C utilizando a leitora NOVOSTar para microplaca (BMG Labtechnologies). As amostras consistiram em concentrações variadas do substrato fluorogênico, 0,1 U de piroglutamil aminopeptidase (Qiagen) em 0,05 M de Tris/HCl, pH 8,0 contendo 5 mM de EDTA e uma alíquota de QC apropriadamente diluída 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-metilcumarina sob condições de ensaio. Os dados cinéticos foram avaliados usando software GraFit.

ENSAIO ESPECTROFOTOMÉTRICO DE QC

[000467] Este ensaio novo foi usado para determinar os parâmetros cinéticos para a maioria 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. Amostras consistiram do respectivo substrato de QC, 0,3 mM de NADH, 14 mM de ácido α -cetoglutárico e 30 U/mL de glutamato desidrogenase em um volume final de 250 μ L. Reações foram iniciadas por adição de QC e acompanhadas monitorando a diminuição na absorbância a 340 nm por 8-15 min.

[000468] 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 ou a leitora SPECTRAFluor Plus ou a Sunrise (ambas de TECAN) para microplaca. Os dados cinéticos foram avaliados usando software GraFit.

ENSAIO DE INIBIDOR

[000469] Para testagem do inibidor, a composição de amostra foi igual à descrita acima, com exceção do composto inibidor putativo adicionado. Para um teste rápido de inibição de QC, as amostras contiveram 4 mM do respectivo inibidor e uma concentração de substrato a 1 K_m . Para investigações detalhadas da inibição e determinação dos valores de K_i , a influência do inibidor nas enzimas auxiliares foi investigada primeiro. Em todo caso, não houve nenhuma influência em qualquer enzima detectada, desse modo permitindo a determinação segura da inibição de QC. A constante de inibidor foi avaliada ajustando o conjunto de curvas de progresso à equação geral para inibição competitiva usando software de GraFit.

RESULTADOS:

Exemplo	IC_{50} [μ M]	K_i [μ M]
1	0,0697	0,00607
2	0,741	0,0413
3	0,0349	0,048

Exemplo	IC_{50} [μM]	K_i [μM]
4	0,56	0,0516
5	0,182	0,0348
6	0,234	0,0038
7	0,43	0,0655
9	0,00308	0,00324
11	0,048	0,00413
12	0,523	0,036
13	0,298	0,0428
14	0,173	0,0217
15	0,54	0,0585
16	0,128	0,0136
32	0,821	0,159
40	0,256	0,0459
41	0,485	0,0853
42	0,024	0,00649
43	0,326	0,0177

TRIAGEM DE logBB

[000470] Triagem para o nível do composto no cérebro e logBB foi feita em camundongos. Composto foi aplicado por uma injeção simples i.v. Uma dose de 10 mg/mL em PBS contendo 10% de DMSO e 5% de Tween80 foi aplicada a cada animal. Pelo menos 3 animais foram analisados por composto. Os animais foram sacrificados 1 h após a aplicação do composto e o sangue foi coletado por punção cardíaca. Soro foi preparado de sangue. Os animais foram perfundidos com PBS e os cérebros foram colhidos.

[000471] Nível do composto em soro e cérebro foi determinado por análise de HPLC-MS/MS. LogBBs foram calculados como segue:

$$\text{Log } BB = \log \frac{C_{\text{cérebro}}}{C_{\text{soro}}}$$

C_{soro} **RESULTADOS:**

Exemplo No.	logBB de camundongo 1h após injeção i.v.	Concentração no cé- rebro 1 h após aplica- ção (ng/g)
1	-0,67	117,7
3	-1,42	17,1
6	-1,6	126,1
7	-2,5	38,2
13	-1,4	31,4
14	-1,6	20,2
32	-1,2	11,7

TRATAMENTO DE CAMUNDONGOS A β -TRANSGÊNICOS

[000472] Para provar a eficácia *in vivo* dos compostos da presente invenção, camundongos transgênicos (tg), que supraexpressam A β Q3-42 humano especificamente de neurônio, que é ciclizado por QC para A β pE3-42 e cujos camundongos desenvolvem um fenótipo neurodegenerativo severo, foram tratados oralmente com o composto do exemplo no. 6 (1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-propoxifenil)imidazolidina-2,4-diona). Composto do Exemplo 6 foi implementado na comida e os animais transgênicos foram tratados oralmente. O tratamento é especificado na tabela abaixo. Os camundongos usados neste estudo foram produzidos como descrito em WO 2009/034158.

Grupo	Tratamento	Especificação	Análise
1.) controle negativo	veículo	camundongos tg 1 mês de idade recebendo ssniff R/M, 10 mm; 19% de proteína durante dois meses <i>ad libitum</i>	Avaliação da concentração de pGlu-A β nas frações homogeneizadas do cérebro com SDS e ácido fórmico
2.) baixa do-	Composto do	camundongos tg 1 mês	Avaliação da concentra-

se de inibidor de QC	Exemplo 6	de idade recebendo ssniff R/M, 10 mm; 19% de proteína contendo 4,8 g/kg do composto do exemplo 6 durante dois meses <i>ad libitum</i>	ção de pGlu-A β nas fra- ções homogeneizadas do cérebro com SDS e ácido fórmico
-------------------------	-----------	--	--

[000473] Seguindo o tratamento, os camundongos tg foram sacrificados, os cérebros foram removidos do crânio, fluxados com solução salina gelada e colocados brevemente em papel de filtro. Tecidos do cérebro sem cerebelo foram homogeneizados (homogeneizador Dounce) em 2,5 mL de 2% de SDS em água destilada (fração de lavagem de SDS), sonicados e centrifugados a 75,500 x g por 1 hora a 4°C. O sobrenadante foi removido e a pelota ressuspensa em 0,5 mL de 70% de ácido fórmico (fração de ácido fórmico) e neutralizada por adição de 9,5 mL de 1 M de solução de Tris. O ácido fórmico (AF) é considerado como o homogeneizado contendo os peptídeos A β altamente insolúveis, incluindo espécies de pGlu-A β (Kawarabayashi et al., (2001), J. Neurosci. 21, 372-381). ELISAs intercalados A β x-40, A β x-42 e A β 3(pE)-42 específicos (todos de IBL, Hamburgo, Alemanha) foram executados de acordo com o manual do fabricante. As amostras foram diluídas para ajustar dentro da faixa da curva padrão usando tampão de EIA que é provido com os kits de ELISA.

[000474] A análise dos homogeneizados de cérebro da fração de ácido fórmico é mostrada na Figura 1. O tratamento com o inibidor conduziu a uma redução da concentração de pGlu-A β abaixo do limite de quantificação, desse modo representando um efeito de tratamento significativo do composto. O experimento de tratamento mostra, portanto claramente que:

1. o inibidor de QC passa a barreira hematoencefálica nos camundongos, uma vez que o transgene, A β , é apenas expresso em neurônios e apenas o tecido de cérebro foi analisado.

2. o inibidor de QC reduz a concentração de pGlu-A β mediante inibição de QC no tecido do cérebro, porque a concentração de A β modificado com pGlu foi significativamente reduzida e

3. o inibidor de QC inibe QC dentro das células, uma vez que foi mostrado que a modificação de pGlu de A β é um processo intracelular (Cynis, H., et al. (2008) Biochemistry 47, 7405-13)

[000475] Pelo uso do esquema de tratamento apresentado, é possível testar a eficácia dos inibidores de QC para a preparação de um medicamento para tratar distúrbios neurodegenerativos, como doença de Alzheimer.

[000476] O esquema de tratamento poderia ser aplicado em geral para redução da produção de peptídeos amiloidogênicos, tais como A β pE3-40 e A β pE3-42 em modelos da doença de Alzheimer esporádica e neurodegeneração em síndrome de Down, como também outros peptídeos amiloidogênicos modificados com pGlu, por exemplo ADan ou ABri, em modelos de Demência Britânica Familiar ou Dinamarquesa Familiar.

[000477] Os primeiros inibidores de QC foram revelados em WO 2004/098591 e WO 2005/075436. Inibidores de QC são ainda descritos em 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 e WO 2008/128987.

[000478] Compostos e combinações da invenção podem ter a vantagem que eles são, por exemplo, mais potentes, mais seletivos, têm menos efeitos colaterais, têm propriedades melhores de formulação e de estabilidade, têm propriedades farmacocinéticas melhores, estão mais biodisponíveis, são capazes de cruzar a barreira hematoencefálica e são mais efetivos no cérebro de mamíferos, são mais compatíveis ou efetivos em combinação com outros fármacos ou são mais facil-

mente sintetizados que outros compostos da técnica anterior.

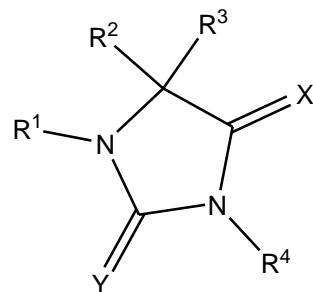
[000479] Ao longo do relatório descritivo e das reivindicações que seguem, a menos que o contexto requeira diferente, a palavra ‘compreendem’, e variações tais como ‘compreende’ e ‘compreendendo’, será entendida implicar a inclusão de um número inteiro declarado, etapa, grupo inteiros ou grupo de etapas, mas não a exclusão de qualquer outro número inteiro, etapa, grupo inteiros ou grupo de etapas.

[000480] Todas as patentes e pedidos de patente mencionados ao longo do relatório descritivo da presente invenção são aqui incorporados em sua totalidade por referência.

[000481] A invenção abrange todas as combinações de grupos preferidos e mais preferidos e modalidades dos grupos citados acima.

REIVINDICAÇÕES

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



(I)

na qual:

R^1 representa 1H-benzimidazolila

R^2 representa fenila, benzo[c][1,2,5]tiadiazol-6-ila, fenila substituída por fenila; ou

R_2 e R_3 são unidos para formar indan-2-ila;

na qual qualquer uma da acima citada fenila pode ser opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados de metila, trifluormetila, métoxi, n-propilóxi, halogênio e hidroxila;

R^3 representa H;

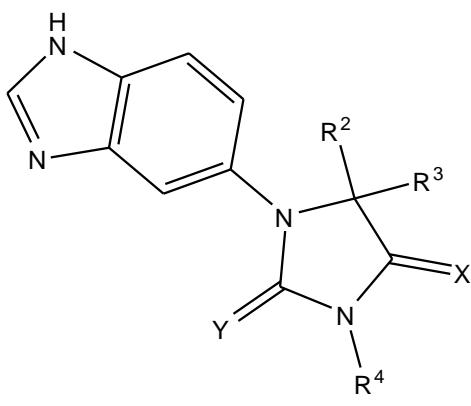
ou R^2 e R^3 são unidos para formar indan-2-ila;

R^4 representa H;

X representa O ou S; e

Y representa O ou S.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é representado pela Fórmula:



na qual

R^2 , R^3 , R^4 , X e Y são como definidos na reivindicação 1.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R^2 representa fenila substituída por fenila, sendo que R^2 representa fenila opcionalmente substituída por um, dois ou três substituintes que podem ser os mesmos ou diferentes e são escolhidos de halo, OH, metila, trifluormetila, metóxi ou n-propilóxi.

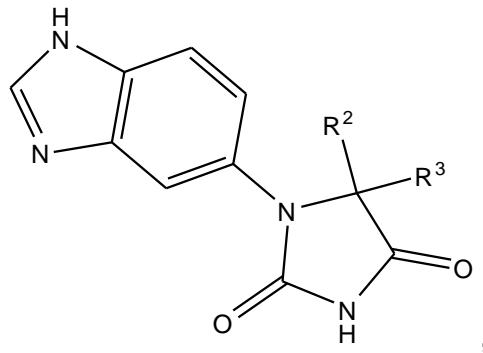
4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R^3 representa H.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^2 e R^3 são unidos para formar indan-2-ila.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que X representa O.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que Y representa O.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (I) é representado por:



na qual

R² e R³ são como definidos na reivindicação 1.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo em:

1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-fenilimidazolidina-2,4-diona;

1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2-hidróxi-5-

metilfenil)imidazolidina-2,4-diona;

1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2-fluoro-5-

trifluorometil)fenil)imidazolidina-2,4-diona;

1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2-bromo-5-

fluorofenil)imidazolidina-2,4-diona;

1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-propoxifenil)imidazolidina-2,4-diona;

1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-cloro-3-

trifluorometil)fenil)imidazolidina-2,4-diona;

1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-hidróxi-4-

metoxifenil)imidazolidina-2,4-diona;

1-(1H-benzimidazol-5-il)-5-(1,1'-bifenil-4-il)imidazolidina-2,4-diona;

1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-clorofenil)imidazolidina-

2,4-diona;

1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-clorofenil)imidazolidina-

2,4-diona;

1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2-clorofenil)imidazolidina-

2,4-diona;

1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-fluorofenil)imidazolidina-

2,4-diona;

1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2,3-di-

hidrobenzo[b][1,4]dioxin-7-il)imidazolidina-2,4-diona;

3-(1H-benzimidazol-5-il)-1',3'-di-hidro-2H,5H-

espiro[imidazolidina-4,2'-indene]-2,5-diona;

1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(4-clorofenil)-4-

tioxoimidazolidin-2-ona;

1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2,3,4-trifluorofenil)-4-

tioxoimidazolidin-2-ona;

1-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-

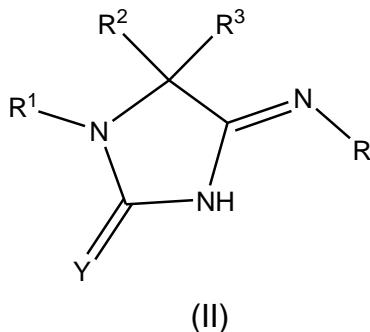
tioxoimidazolidin-2-ona; e

1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-4-

tioxoimidazolidin-2-ona.

10. Processo para preparação de um composto da Fórmula (I), como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que comprehende:

(a) reagir um composto da Fórmula (II)



na qual

R¹, R², R³ e Y são como definidos na reivindicação 1, e

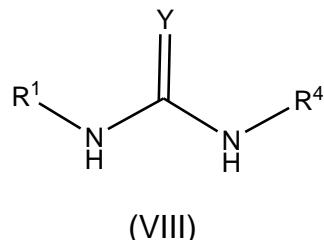
R representa butila;

convertendo a imina em uma carbonila em ácido trifluoroacético aquoso para gerar um composto da Fórmula (I), na qual X é O e

R^4 é H; ou

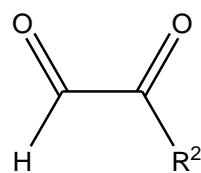
(b) reagir um composto da Fórmula (II), como definido acima, com sulfeto de sódio para gerar um composto da Fórmula (I), na qual X é S e R^4 é H; ou

(c) reagir um composto da Fórmula (VIII)



na qual

R^1 e R^4 são como definidos na reivindicação 1; com um composto da Fórmula (IX):



(IX)

na qual

R^2 é como definido na reivindicação 1;

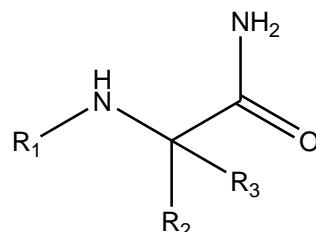
para gerar um composto da Fórmula (I), na qual

R^1 , R^2 e Y são como definidos na reivindicação 1,

R^3 representa H,

R^4 representa H; ou

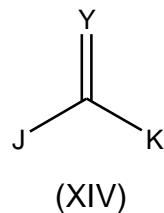
(d) reagir um composto da Fórmula (XIII)



(XIII)

na qual

R^1 , R^2 e R^3 são como definidos na reivindicação 1;
com um composto da Fórmula (XIV)



na qual

J e K ambos representam H, ou

J e K ambos representam imidazolila, ou

J representa etóxi e K representa cloro;

para gerar um composto da Fórmula (I), na qual R^1 , R^2 R^3 , R^4 e Y são como definidos acima e X representa O.

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que é para uso como um medicamento.

12. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, em combinação com diluentes ou veículos farmacologicamente aceitáveis.

13. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, ou de uma composição farmacêutica, como definida na reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que é para preparação de um medicamento para tratamento de uma doença selecionada do grupo que consiste em câncer, metástase maligna, melanoma, prejuízo cognitivo moderado, doença de Alzheimer, Demência Britânica Familiar, Demência Dinamarquesa Familiar, neurodegeneração em Síndrome de Down e doença de Huntington.

Fig 1