

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

(21) **PI 0712322-1 A2**

(22) Data de Depósito: 06/07/2007
(43) Data da Publicação: 22/02/2012
(RPI 2146)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 38/12

(54) Título: COMPOSTOS E COMBINAÇÕES DESTES PARA A INIBIÇÃO DA PRODUÇÃO DE BETA-AMILÓIDE E MÉTODOS DE USO DOS MESMOS

(30) Prioridade Unionista: 06/07/2006 US 60/819.129

(73) Titular(es): Roskamp Research LLC

(72) Inventor(es): Daniel Paris, Michael J. Mullan, Pancham Bakshi

(74) Procurador(es): Orlando de Souza

(86) Pedido Internacional: PCT US2007072959 de 06/07/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/006070 de 10/01/2008

(57) Resumo: COMPOSTOS E COMBINAÇÕES DESTES PARA A INIBIÇÃO DA PRODUÇÃO DE BETA-AMILÓIDE E MÉTODOS DE USO DOS MESMOS. São fornecidos compostos que podem ser usados em combinação para o tratamento de doenças associadas com uma condição associada com o acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer, como doença de Alzheimer. Também são fornecidos métodos de tratamento ou de redução do risco de desenvolvimento de produção de β -amilóide, depósito de β amilóide, neurotoxicidade de β -amilóide (incluindo hiperfosforilação anormal de tau) e microgliose associadas com acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer por administração de quantidades terapeuticamente eficazes de compostos que em combinação podem diminuir a produção de β amilóide e a capacidade de entrada de cálcio em células. Também são fornecidos métodos para o diagnóstico de doenças associadas com acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer em animais ou humanos por administração de quantidades diagnosticamente eficazes dos compostos.

**PI0712322--1**

**COMPOSTOS E COMBINAÇÕES DESTES PARA A INIBIÇÃO DA PRODUÇÃO
DE BETA-AMILÓIDE E MÉTODOS DE USO DOS MESMOS**

Referência Cruzada a Pedidos Relacionados

Este pedido reivindica o benefício de Pedido
5 Provisório United States N° de Série: 60/819.129,
depositado em 6 de julho de 2006, cujo conteúdo é aqui
incorporado por referência para todos os objetivos.

Campo da invenção

A presente invenção relaciona-se a compostos e
10 combinações destes para o tratamento de doenças associadas
com acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer, como doença
de Alzheimer, métodos de rastreamento para identificação
dos compostos, e métodos de uso dos compostos para o
tratamento e diagnóstico de doenças associadas com acúmulo
15 cerebral de amilóide de Alzheimer.

Descrição de técnica relacionada

Doença de Alzheimer (DA) é o distúrbio
neurodegenerativo mais comum do envelhecimento, afetando
aproximadamente 1% da população com mais de 65 anos. Traços
20 característicos da doença incluem agregados neurofibrilares
compostos de proteína tau anormal, filamentos helicoidais
pareados, perda neuronal, e alteração em múltiplos sistemas
neurotransmissores. A hiperfosforilação de proteína tau
associada a microtúbulo é um marcador conhecido do estágio
25 pré-agregado neuronal patogênico em cérebro com DA (Tan e
cols., "Microglial Activation Resulting from CD40R/CD40L
Interaction after Beta-Amyloid Stimulation," Science (1999)
286:2352-55).

Uma característica patológica significativa de DA é
30 uma sobreabundância de placas senis difusas e compactas em

associação com áreas límbicas do cérebro. Embora essas placas contenham múltiplas proteínas, seus núcleos são compostos primariamente de proteína β -amilóide, um fragmento proteolítico de 39-43 aminoácidos que é proteoliticamente derivado de proteína precursora amilóide (APP), uma glicoproteína de transmembrana. Adicionalmente, fragmentos C-terminais (CTF) de APP são conhecidos por se acumularem intraneuronalmente em DA.

β -amilóide é derivado de APP, uma proteína de transmembrana única com um domínio terminal amino extracelular de 590 a 680 aminoácidos e um tail citoplasmático de aproximadamente 55 aminoácidos. RNA mensageiro do gene APP no cromossomo 21 sofre *splicing* alternativo para gerar oito possíveis isoformas, três das quais (as isoformas de aminoácido 695, 751 e 770) predominam no cérebro. APP sofre processamento proteolítico via três atividades enzimáticas, denominadas α -, β - e γ -secretase. Alfa-secretase cliva APP no aminoácido 17 do domínio β -amilóide, assim liberando o fragmento amino-terminal grande solúvel α -APP para secreção. Pelo fato de a α -secretase clivar no domínio β -amilóide, essa clivagem remove a formação de β -amilóide. Alternativamente, APP pode ser clivado por β -secretase para definir o terminal amino de β -amilóide e para gerar o fragmento aminoterminal solúvel β -APP. Subseqüente clivagem do domínio intracelular carboxi-terminal de APP por γ -secretase resulta na geração de múltiplos peptídeos, os dois mais comuns sendo um β -amilóide de 40 aminoácidos ($A\beta$ 1-40) e β -amilóide de 42 aminoácidos ($A\beta$ 1-42). $A\beta$ 1-40 compreende 90-95% do β -amilóide secretado e é a espécie predominante recuperada de

fluido cérebro-espinhal (Seubert e cols., Nature, 359:325-7, 1992). Em contraste, menos de 10% do β -amilóide secretado é $A\beta$ 1-42. Apesar da relativa escassez da produção de $A\beta$ 1-42, $A\beta$ 1-42 é a espécie predominante encontrada em placas e é depositada inicialmente, talvez devido à sua capacidade de formar agregados de amilóide insolúveis mais rapidamente que $A\beta$ 1-40 (Jarrett e cols., Biochemistry, 32:4693-7, 1993). Acredita-se que o acúmulo anormal de β -amilóide no cérebro seja devido ao clearance diminuído de β -amilóide do cérebro para a periferia ou produção excessiva de β -amilóide. Vários estudos sugerem que a produção excessiva de β -amilóide é devida à superexpressão de APP ou processamento alterado de APP, ou mutação em suas secretases ou APP responsável por formação de β -amilóide.

Acredita-se, portanto, que peptídeos de β -amilóide têm um papel crítico na patobiologia de DA, uma vez que todas as mutações associadas com a forma familiar de DA resultam no processamento alterado desses peptídeos de APP. De fato, depósitos de fibrilas insolúveis, ou agregados de β -amilóide no cérebro, são uma característica neuropatológica proeminente de todas as formas de DA, sem levar em consideração a predisposição genética do indivíduo. Também foi sugerido que DA é devida às propriedades neurotóxicas de β -amilóide. A citotoxicidade de β -amilóide foi primeiramente estabelecida em culturas de células primárias de cérebros de roedores e também em culturas de células humanas. O trabalho de Mattson e cols. (J. Neurosci., 12:376-389, 1992) indica que β -amilóide, na presença do neurotransmissor excitatório glutamato, causa um aumento

patológico imediato no cálcio intracelular, o que acredita-se ser muito tóxico para uma célula através de suas atividades de segundo mensageiro amplamente aumentadas.

Concomitante com a produção de β -amilóide e depósito
5 de β -amilóide, existe forte ativação de vias inflamatórias em cérebro de DA, incluindo produção de citocinas pró-inflamatórias e reagentes de fase aguda nos depósitos de β -amilóide e ao seu redor (McGeer e cols., J. Leukocyte Biol., 65:409-15, 1999). Acredita-se que a ativação das
10 células imunes inatas residentes no cérebro, a microglia, está intimamente envolvida nessa cascata inflamatória. Foi demonstrado que a microglia reativa produz citocinas pró-inflamatórias, como proteínas inflamatórias e reagentes de fase aguda, como alfa-1-anticquimiotripsina, fator β de
15 crescimento transformante, apolipoproteína E e fatores de complemento, todos tendo mostrado estar localizados em placas β -amilóides e promovido a "condensação" ou maturação de placa β -amilóide (Nilsson e cols., J. Neurosci. 21:1444-5, 2001), e que em altos níveis promovem neurodegeneração.
20 Estudos epidemiológicos mostraram que pacientes que usam medicamentos antiinflamatórios não ésteróides (NSAIDS) têm um risco de 50% reduzido para DA (Rogers e cols., Neurobiol. Aging 17:681-6, 1996), e a avaliação pós-morte de pacientes com DA que se submeteram a tratamento com
25 NSAID demonstrou que a redução do risco está associada com números diminuídos de microglia ativada (Mackenzie e cols., Neurology 50:986-90, 1998). Além disso, quando camundongos Tg APPsw, um modelo de camundongos para doença de Alzheimer, recebem um NSAID (ibuprofeno), esses animais
30 mostram redução nos depósitos de β -amilóide, astrocitose, e

neurites distróficas relacionadas com ativação diminuída da microglia (Lim e cols., J. Neurosci. 20:5709-14, 2000).

No momento, tratamento para DA é limitado. No entanto, há vários medicamentos aprovados pelo FDA para melhorar ou
5 estabilizar os sintomas de DA (Alzheimer's doença Medications Fact Sheet: (July 2004) U.S. Department of Health e Human Services), incluindo Aricept® (donepezil), Exelon® (rivastigmine), Reminil® (galantamina) Cognex® (tacrina) e Namenda (memantina). Os efeitos com vários
10 medicamentos atualmente em uso são pequenos (Tariot e cols., JAMA (2004), 291: 317-24). O tratamento para DA permanece uma necessidade clínica não preenchida.

O pedido de Patente U.S. No. 2005009885 (13 de janeiro de 2005) (Mullan e cols.) revela um método para redução do
15 depósito de beta-amilóide com o uso de nilvadipina, bem como métodos de diagnóstico de doenças amiloidogênicas cerebrais com o uso de nilvadipina. Nimodipina foi estudada para o tratamento de demência. Fritze e cols., J. Neural Transm. (1995) 46: 439-453; e Forette e cols. Lancet (1998)
20 352: 1347-1351.

O aumento da capacidade da entrada de cálcio (CCE) através da identificação de agonista de canais de cálcio operados por compartimento de membrana plasmática que medeiam CCE foi sugerido como um tratamento para DA (Tanzi
25 e cols. Neuron (2000) 27: 561-572). Publicação de Pedido de Patente U.S. No. 20020015941 (7 de fevereiro de 2002) revela um método para o tratamento de uma doença neurodegenerativa como DA que envolve a administração de um agente que é capaz de potenciar CCE.

30 Continua a ser uma necessidade a identificação de

compostos que possam tratar a progressão inexorável da degeneração cerebral que é uma marca da DA, em que o tratamento controla a produção de β -amilóide e o depósito concomitante de β -amilóide, neurotoxicidade de β -amilóide (incluindo hiperfosforilação anormal de tau), inflamação 5 ativada por microglia, e APP alterado ou superexpressão de APP que é observada em pacientes com DA.

Sumário

São fornecidos compostos e combinações destes que são 10 usados para a redução de β -amilóide. As combinações de compostos podem ser usadas em um método de tratamento de uma doença associada com acúmulo cerebral de β -amilóide em animais ou humanos que sofrem da doença, como DA, o método compreendendo a administração de uma quantidade 15 terapeuticamente eficaz de um composto ou combinação deste aqui revelado. Preferivelmente, o composto ou combinação se opõe aos efeitos fisiopatológicos do acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer, e pode, por exemplo, reduzir a produção de β -amilóide, depósito de β -amilóide, 20 neurotoxicidade de β -amilóide e/ou microgliose em animais e humanos que sofrem da doença.

Foi constatado que certos compostos podem ser usados, de forma eficaz, em combinação para obter resultados benéficos. Compostos que podem ser usados em combinação 25 incluem compostos de dihidropiridina como aqueles aqui revelados. Para administrar a combinação de compostos, os compostos podem ser fornecidos juntos em uma composição farmacêutica, ou podem estar em formulações farmacêuticas separadas, e podem ser administrados juntos ou 30 sequencialmente. Em certas modalidades, são usados dois ou

mais compostos que podem agir para diminuir a produção de β -amilóide sinergicamente.

Exemplos de compostos que podem ser usados em combinação incluem qualquer uma das combinações 1-6 dos compostos A e B mostrados abaixo na tabela 1a:

Tabela 1a:

Combinação	Composto A	Composto B
1	SR33805	nilvadipina
2	SR33805	amlodipina
3	nilvadipina	amlodipina
4	HTS 01512	SR33085
5	HTS01512	nilvadipina
6	HTS01512	amlodipina

Portanto, SR 33805, nilvadipina, HTS 01512 e amlodipina podem ser, cada uma, usadas em combinação com qualquer outro dos compostos listados na tabela 1a ou 1b ou outro composto aqui descrito.

Em uma outra modalidade, compostos que podem ser usados em combinação incluem qualquer uma das combinações 1-6 de compostos A e B mostrados abaixo na tabela 1b:

Tabela 1b:

Combinação	Composto A	Composto B
1	nilvadipina	RJC03403
2	nilvadipina	nitrendipina
3	amlodipina	RJC03403
4	amlodipina	nitrendipina
5	RJC03404	HTS01512
6	RJC03403	SR338085
7	RJC03403	nitrendipina
8	HTS01512	nitrendipina

9	SR338085	nitrendipina
---	----------	--------------

Portanto, RJC03403 e nitrendipina podem ser usados em combinação com qualquer um dos compostos listados na tabela 1a ou 1b ou outro composto aqui descrito.

Os compostos e combinações destes também podem ser
5 usados em um método para o tratamento de dano à cabeça, e
opcionalmente redução do risco de produção de β -amilóide,
depósito de β -amilóide, neurotoxicidade de β -amilóide
(incluindo hiperfosforilação anormal de tau) ou
microgliose, em animais ou humanos que sofrem de dano
10 cerebral traumático, o método compreendendo a administração
ao animal ou humano imediatamente depois do dano à cabeça
de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto
aqui revelado ou combinação deste, e então opcionalmente
continuação do tratamento por um período prescrito de tempo
15 logo depois.

Os compostos e combinações destes também podem ser
usados em um método para o diagnóstico de doenças
associadas com acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer,
como DA, em um animal ou humano, ou para determinar se o
20 animal ou humano está em risco de desenvolver acúmulo
cerebral de amilóide de Alzheimer, o método compreendendo:
uma primeira medição da concentração de β -amilóide em um
fluido corporal como plasma, soro, sangue total, urina ou
fluido cérebro raquidiano (FCR) do animal ou humano;
25 administração ao animal ou humano de uma quantidade
diagnosticamente eficaz de um composto ou combinação deste
aqui revelado; uma segunda medição da concentração de β -
amilóide de plasma, soro, sangue total, urina ou FCR do
animal ou humano em um momento posterior; e cálculo da

diferença entre a primeira medição e a segunda medição. Uma mudança na concentração de β -amilóide ou fragmento deste no plasma, soro, sangue total, urina ou FCR na segunda edição comparada à primeira medição, como um aumento na
5 concentração, indica um risco para o desenvolvimento ou um possível diagnóstico de uma doença associada com acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer no animal ou humano.

Vários compostos aqui revelados podem ser usados em combinação nos métodos aqui revelados para o tratamento e
10 diagnóstico de doenças associadas com acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer.

Em uma modalidade, uma dihidropiridina, como nilvadipina, nimodipina ou nitrendipina, pode ser usada em combinação com uma segunda dihidropiridina.

15 Em uma outra modalidade, os compostos usados em combinação podem ser selecionados de qualquer um dos compostos aqui revelados, incluindo um ou mais de: um composto de imidazol, um composto alcalóide de isoquinolina, um inibidor de ativação da enzima mediada por calmodulina, um inibidor da atividade da quinase do
20 receptor de fato de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), um inibidor da ativação de NF- κ B, um composto diterpeno ou triterpeno, um composto de quinazolina, uma lactona de sesquiterpeno, ou um inibidor de IKK-2.

25 Em uma modalidade, os compostos diminuem CCE, por exemplo, em pelo menos cerca de 10% ou mais no meio de células cultivadas que, por exemplo, superexpressam APP ou um fragmento deste, e/ou opcionalmente reduz a produção de β -amilóide, por exemplo, em pelo menos cerca de 20% ou
30 mais, em células que superexpressam APP ou um fragmento

deste.

Em uma modalidade, compostos e combinações destes que podem ser usados para o tratamento e diagnóstico de doenças associadas com acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer na
5 modalidades aqui revelada incluem, sem limitação:

SKF96365 cloridrato de (1-[beta-[3-(4-metoxifenil)propoxi]-4-metoxifenetil]-1H-imidazol), econazol, clotrimazol;

SR 33805 oxalato de (3,4-dimetoxi-N-metil-N-[3-[4-[[1-metil-3-(1-metiletil)-1H-indol-2-il]sulfonil]fenoxi]propil]benzenoetanamina);
10

loperamida;

tetrandrina;

R24571 cloreto de (1-[bis(p-clorofenil)metil]-3-[2-(2,4-di-cloro-(3-(2,4-diclorobenzil-oxi)fenetil)]-imidazolio);
15

amlodipina;

nitrendipina;

MRS 1845 (N-propargilnitrendipina);

20 tirfostina A9;

BTB 14328 (dietil 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato);

CD 04170 (dietil 4-{5-[3,5-di(trifluormetil)fenil]-2-furil}-2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridina-3,5-dicarboxilato);

25 HTS 01512 (1-ciclohexil-5-fenil-1,6-dihidro-2,3-piridinadiona);

HTS 07578 (4-(1,3-difenil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-6-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrila);

HTS 10306 (2-oxo-6-fenil-4-(2-tienil)-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrila);
30

JFD 01209 (dietil 4-(4-bromofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato);

JFD 03266 (dietil 2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato);

5 JFD 03274 (dietil 4-(3-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato);

JFD 03282 (dietil 2,6-dimetil-4-(4-metilfenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato);

JFD 03292 (4-(3,4-diclorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrila);

JFD 03293 (dimetil 4-(3,4-diclorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato);

JFD 03294 (dietil 4-(3,4-diclorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato);

15 JFD 03305 (dietil 4-(2-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato);

JFD 03311 (dietil 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato);

JFD 03318 (dietil 4-(4-fluorfenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato);

PD 00463 (1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-4-fenildihidropiridina-2,6(1H,3H)-diona);

RJC 03403 (dietil 4-(2,4-diclorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidro-3,5-piridinadicarboxilato);

25 RJC 03405 (dietil 2,6-dimetil-4-{5-[2-(trifluormetil)fenil]-2-furil}-1,4-dihidro-3,5-piridinadicarboxilato);

RJC 03413 (dietil 4-(2-cloro-4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidro-3,5-piridinadicarboxilato);

30 RJC 03423 (dimetil 4-(2,4-diclorofenil)-2,6-dimetil-

1,4-dihidro-3,5-piridinadicarboxilato);

SEW 02070 (dimetil 4-{5-[2-(metoxycarbonil)-3-tienil]-2-furil}-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato);

5 XBX 00343 (dietil 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato);

R-niguldipina,

(S) - (+) -niguldipina,

artemisinina;

10 celastrol;

6-amino-4-(4-fenoxifeniletilamino)quinazolina;

isohelenina;

kamebakaurin;

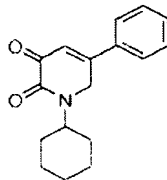
partenolida; e

15 Inibidor IV de IKK-2;

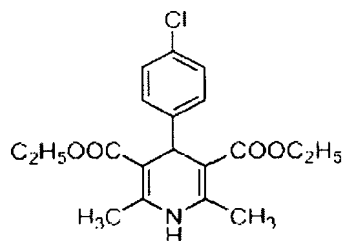
ou sais, ésteres, pró-fármacos, éstereoisômeros, ou derivados destes.

Em uma modalidade, o composto é um dos seguintes compostos:

20 HTS 01512 (1-ciclohexil-5-fenil-1,6-dihidro-2,3-piridinadiona):

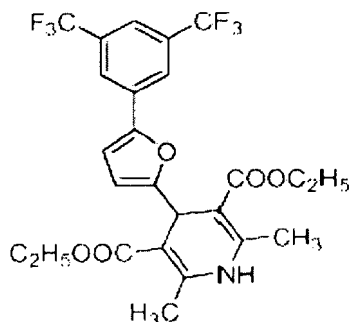


25 BTB 14328 (dietil 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato):



30

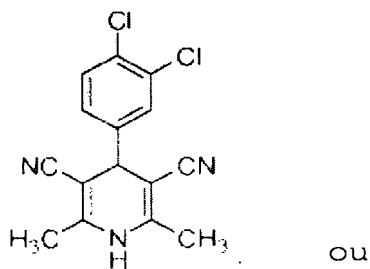
CD 04170 (dietil 4-{5-[3,5-di(trifluormetil)fenil]-2-furil}-2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridina-3,5-dicarboxilato):



5

JFD 03292 (4-(3,4-diclorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrila:

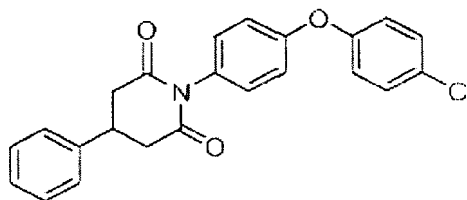
10



15

ou

PD 00463 (1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-4-fenildihidropiridina-2,6(1H,3H)-diona):

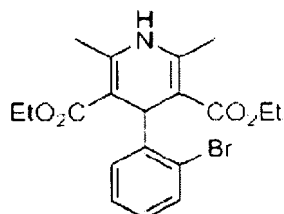


20

Em uma outra modalidade, o composto é um dos seguintes compostos:

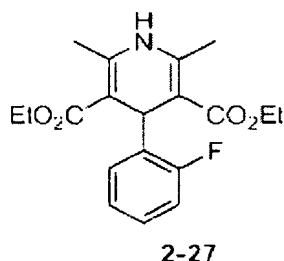
Dietil 4-(2-bromofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato:

25

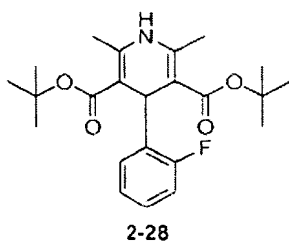


30

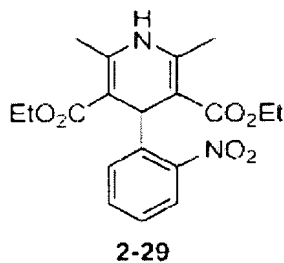
Dietil 4-(2-fluorfenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato:



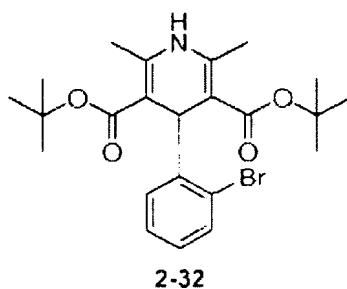
Di-terc-butil 4-(2-fluorfenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato:



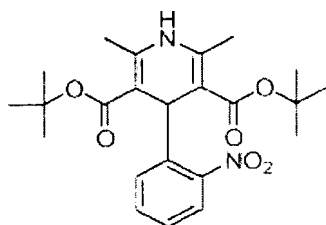
Dietil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)piridina-3,5-dicarboxilato:



Di-terc-butil 4-(2-bromofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato:

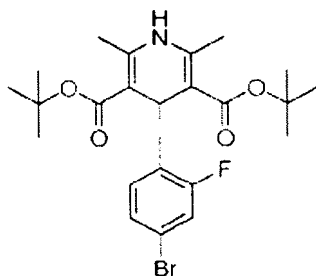


Di-terc-butil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)piridina-3,5-dicarboxilato:



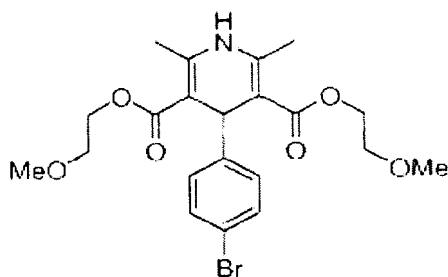
2-33

Di-terc-butil 4-(4-bromo-2-fluorfenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato:



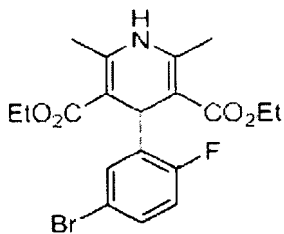
3-34

Bis(2-metoxietil) 4-(4-bromofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato:



3-38

Dietil 4-(5-bromo-2-fluorfenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato



3-41

Em uma modalidade, dois ou mais compostos são usados para a redução de beta-amilóide nos métodos e composições

aqui revelados, que são opcionalmente selecionados de SKF96365, econazol, clotrimazol, SR33805, loperamida, tetrandrina, R24571, amlodipina, nitrendipina, MRS1845, tirfostina A9, BTB 14328, CD 04170, HTS 01512, HTS 07578, HTS 10306, JFD 01209, JFD 03266, JFD 03274, JFD 03282, JFD 03292, JFD 03293, JFD 03294, JFD 03305, JFD 03311, JFD 03318, PD 00463, RJC 03403, RJC 03405, RJC 03413, RJC 03423, SEW 02070, XBX 00343, R-niguldipina, (S)-(+)-niguldipina, artemisinina, celastrol, 6-amino-4-(4-fenoxifeniletilamino)quinazolina, isohelenina, kamebakaurin, partenolida, Inibidor IV de IKK-2, 2-23, 2-27, 2-28, 2-29, 2-32, 2-33, 3-34, 338, 3-41, um composto como revelado nas Tabelas 1, 2 ou 3 nesta especificação, ou um composto de Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, ou XI ou outro composto aqui revelado, ou sal, pró-fármaco ou derivado destes.

Em certas modalidades, os compostos e combinações destes aqui revelados também podem ser combinados com outros tratamentos direcionados para a redução de β -amilóide ou o tratamento de uma doença associada com o acúmulo cerebral de β -amilóide, ou tratamento ou alívio de seus sintomas ou seqüelas, em um paciente que dele necessita. Portanto, os compostos e combinações da invenção podem ser administrados como parte de um regime terapêutico que inclui a co-administração de um ou mais terapêuticos padrão ou experimentais para o tratamento ou profilaxia de uma doença ou sintoma associado com o acúmulo de β -amilóide, por exemplo, inibidores de acetilcolinesterase, inibidores de secretase, antiinflamatórios e vacinas ativas ou passivas. Em certas modalidades, as combinações da

invenção compreendem ARICEPT® (donepezil), EXELON® (rivastigmina), REMINIL® (galantamina), COGNEX® (tacrina), NAMENDA® (memantina), RAZADYNE® (galantamina), LY2062430 (Eli Lilly), LY450139 (Eli Lilly), FLURIZAN® (r-
5 flurbiprofeno), ALZHEMED® (tramiprosato), PBT-2 (Prana Biotechnology), fenserina, TTP488 (Trans Tech Pharma), bapineuzumab (Elan Corp.), AAC-001 (Elan Corp.), KETSYN® (AC-1202, Accera), AZD3480 (AstraZeneca), CX717 (Cortex Pharmaceuticals), AC-3933 (Dainippon Sumitomo), Debio-9902
10 SR (Debiopharm), NERAMEXANE® (MRZ 21579, Forest Laboratories), AVANDIA® (rosiglitazone), dimebon, MEM 1003 (Memory Pharmaceuticals), MEM 3454 (Memory Pharmaceuticals), MK-0952 (Merk), huperzine A, SGS742 (Saegis Pharmaceuticals), XAPRILA® (xaliproden), SR 57667
15 (Sanofi-Aventis), AVE1625 (Sanofi-Aventis), AZILECT® (mesilato de rasagilina), tartrato de ladostigil, VP 4896 (Voyager Pharmaceutical) ou lecozotan (SRA-333), ou combinações destes.

Em uma modalidade, um ou mais dos compostos diminuem
20 CCE em pelo menos cerca de 5%, 10%, 15%, 20% ou mais em células, que, por exemplo, superexpressam APP ou um fragmento deste, e/ou opcionalmente reduzem a produção de β -amilóide em pelo menos cerca de 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 50%, ou mais em células que superexpressam APP ou um
25 fragmento deste, como pode ser medido, por exemplo, em um meio de cultura que compreende as células. O método pode incluir em uma modalidade um ou mais de: redução da produção de β -amilóide, depósito de β -amilóide, neurotoxicidade de β -amilóide (incluindo hiperfosforilação
30 anormal de tau) e microgliose. Uma vez que a maioria das

doenças que têm acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer, como DA, são crônicas, progressivas, demências cerebrais intratáveis, é contemplado que a duração do tratamento com pelo menos um dos agentes ativos pode durar opcionalmente por até toda a vida do animal ou humano.

Em uma modalidade, um ou mais dos compostos diminuem a capacidade de entrada de cálcio, por exemplo, em cerca de 5%, 10%, 15%, 20%, 22%, 25%, 28%, 30%, 40%, 50%, 60% ou mais em células cultivadas de mamífero, por exemplo, células que superexpressam proteína precursora de amilóide (APP), em que opcionalmente os compostos também diminuem a produção de β -amilóide. Tais compostos podem ser usados nos métodos aqui revelados.

Em uma modalidade, um ou mais dos compostos têm a propriedade de diminuir CCE, por exemplo, em 10% ou mais em células cultivadas que, por exemplo, superexpressam APP ou um fragmento deste, e opcionalmente reduzem a produção de β -amilóide, por exemplo, produção de $A\beta_{1-40}$ e $A\beta_{1-42}$ totais, em pelo menos cerca de 20% ou mais em células que superexpressam APP ou um fragmento deste.

A quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais compostos que são administrados, por exemplo, em forma de dosagem unitária a animais ou humanos que sofrem de uma doença amiloidogênica cerebral ou que sofrem de um dano cerebral traumático, bem como administrados para o objetivo de determinação do risco de desenvolvimento e/ou um diagnóstico de uma doença amiloidogênica cerebral em um animal ou humano, de acordo com os métodos da presente invenção, pode variar de, por exemplo, cerca de 0,05 mg a 20 mg por dia, cerca de 2 mg a 15 mg por dia cerca de 4 mg

a 12 mg por dia, ou cerca de 8 mg por dia. A dosagem diária em uma modalidade pode ser administrada em uma dose unitária única ou dividida em duas, três ou quatro doses unitárias por dia.

5 Em uma modalidade, é fornecido um método para o tratamento de uma doença associada com acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer, que compreende a administração a um animal ou humano de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos dois compostos que diminuem a capacidade de
10 entrada de cálcio em pelo menos cerca de 10% ou mais em células que opcionalmente superexpressam APP ou um fragmento deste. Opcionalmente, as células são células de ovário de hamster da China que superexpressam APP751, ou são selecionadas de células precursoras neuronais humanas
15 (HNPC); cultura primária de astrócitos humanos; células de neuroblastoma; cultura primária endotelial microvascular de cérebro humano; ou células endoteliais de cordão umbilical humano (HUVEC).

 Em uma modalidade, cada composto é independentemente
20 administrado em uma quantidade de cerca de 0,02 a 1.000 mg por dose unitária; ou cerca de 0,5 a 500 mg por dose unitária.

 Em uma modalidade não limitante, os compostos em combinação são diferentes daqueles como descritos na
25 Publicação de Patente U.S. No. 2005/0009885, publicada em 13 de janeiro de 2005. Em uma outra modalidade não limitante, os compostos são outros que não nilvadipina, nimodipina ou nitrendipina, ou um sal farmacologicamente aceitável, ou base livre deste, ou pró-fármaco deste.

30 Ainda em uma outra modalidade, dois ou mais compostos

são usados para o tratamento de um distúrbio associado ao acúmulo cerebral, em que pelo menos um dos compostos é nilvadipina, nimodipina ou nitrendipina.

A doença associada com acúmulo cerebral de amilóide de
5 Alzheimer é, por exemplo, doença de Alzheimer, angiopatia amilóide cerebral, hemorragia cerebral hereditária com amiloidose tipo Holandesa, outras formas de doença de Alzheimer familiar e angiopatia amilóide cerebral de Alzheimer familiar. Doenças amiloidogênicas cerebrais que
10 podem ser tratadas ou diagnosticadas incluem encefalopatia espongiforme transmissível, *scrapie*, dano cerebral traumático, angiopatia amilóide cerebral, e síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker.

A invenção também fornece uma composição farmacêutica
15 que compreende (i) uma quantidade terapeuticamente eficaz dos compostos ou combinações destes aqui revelados; e (ii) um veículo farmacêuticamente aceitável. A invenção também fornece métodos de terapia de combinação. Os métodos da invenção podem ser realizados em combinação com qualquer
20 tratamento padrão ou experimental para a indicação em particular, por exemplo, tratamento ou melhoria de uma doença, ou sintoma desta, associada com o acúmulo de uma proteína de amilóide, em particular, acúmulo cerebral de proteína de β -amilóide. Os compostos e combinações destes
25 da invenção podem ser administrados com outras terapias, por exemplo, inibidores de acetilcolinesterase, inibidores de secretase, antiinflamatórios e vacinas ativas ou passivas.

Em certas modalidades da invenção, as composições
30 farmacêuticas são fornecidas para uso de acordo com os

métodos da invenção, as referidas composições farmacêuticas compreendendo os compostos e/ou combinações destes aqui revelados, em uma quantidade eficaz para prevenir, tratar, controlar, ou melhorar a doença associada com o acúmulo de uma proteína de amilóide (por exemplo, acúmulo cerebral de β -amilóide (por exemplo, doença de Alzheimer)), ou um ou mais sintomas desta, e um veículo farmacêuticamente aceitável. A invenção também fornece composições farmacêuticas para uso de acordo com os métodos da invenção, as referidas composições farmacêuticas compreendendo os compostos e/ou combinações aqui revelados, um agente profilático ou terapêutico padrão ou experimental para o tratamento ou melhoria de uma doença associada com o acúmulo de uma proteína de amilóide (ou sintoma desta), e um veículo farmacêuticamente aceitável.

Breve descrição dos desenhos

As Figuras 1A-D são gráficos em barra que mostram o efeito de vários bloqueadores de canal de cálcio, como SKF 96365, nilvadipina, nitrendipina e amlodipina, sobre a produção de $A\beta$ 1-40 por células de ovário de hamster da China 7W WT APP 751 (7W WT APP 751 CHO). Fig. 1A mostra o efeito de tratamento com bloqueador de canal de cálcio depois de 4 horas. A Fig. 1B mostra o efeito de tratamento com bloqueador de canal de cálcio depois de 24 horas. Fig. 1C mostra o efeito de tratamento com bloqueador de canal de cálcio plaqueado em baixa densidade depois de 24 horas. A Fig. 1D mostra o efeito de tratamento com bloqueador de canal de cálcio plaqueado em baixa densidade depois de 48 horas.

A Figura 2 é um gráfico em barra que mostra o efeito

de três inibidores de CCE, SKF96365, econazol e tirfostina A9, sobre A β 1-40, A β 1-42 e produção total de β -amilóide por células CHO 7W WT APP751.

5 A Figura 3 é um gráfico em barra que mostra o efeito de vários bloqueadores de canal de cálcio de dihidropiridina, como nilvadipina, nitrendipina e MRS 1835, sobre A β 1-40, A β 1-42 e produção total de β -amilóide por células CHO 7W WT APP751.

10 A Figura 4 é um gráfico em barra que mostra o efeito de vários bloqueadores de canal de cálcio não dihidropiridina e dihidropiridina, como SR 33805, MRS 1845, loperamida, clotrimazol e tetrandina, sobre A β 1-40, A β 1-42 e produção total de β -amilóide por células CHO 7W WT APP751.

15 As Figura 5A-B são gráficos em barra que mostram o efeito do tratamento de células CHO 7W WT APP751 por 24 horas com vários compostos de dihidropiridina (obtidos de Maybridge; England) sobre A β 1-40, A β 1-42 e produção total de β -amilóide.

20 A Figura 6 é um gráfico em barra que mostra o efeito de vários inibidores de ativação de NF- κ B sobre A β 1-40, A β 1-42 e produção total de β -amilóide por células CHO 7W WT APP751.

25 A Figura 7A é um gráfico que mostra que os compostos que inibem CCE em células CHO também inibem a produção total de A β .

A Figura 7B é uma lista de compostos representados na Figura 7A.

30 A Figura 8A é um gráfico que mostra que os compostos que inibem CCE em células CHO também inibem a produção de

A β -40.

A Figura 8B é uma lista de compostos representados na Figura 8A.

5 Az Figuras 9-11 mostram compostos úteis nos métodos e composições aqui descritos.

As Figuras 12-14 são gráficos em barra que mostram o efeito de vários compostos sobre A β 1-40, A β 1-42 e produção total de β -amilóide (A β 1-40 mais A β 1-42).

10 A Figura 15 é um gráfico em barra que mostra o efeito de vários compostos sobre a produção de β -amilóide.

As Figuras 16-21 mostram compostos úteis nos métodos e composições aqui revelados.

15 As Figuras 22A, 22B, 23A e 23B são gráficos que mostram o efeito de vários compostos sobre a produção de A β 1-40 e A β 1-42.

A Figura 24 é um gráfico em barra que mostra o efeito de vários compostos sobre a produção de A β 1-40.

20 A Figura 25 é um gráfico em barra que mostra o efeito de várias combinações de composto sobre a produção de A β 1-40.

A Figura 26 é um gráfico em barra que mostra o efeito de várias combinações de composto sobre a produção de A β 1-42.

25 A Figura 27 é um gráfico em barra que mostra o efeito de várias combinações de composto sobre a produção de A β 1-40.

Descrição detalhada

30 São fornecidos compostos que podem ser usados em combinação para o tratamento de distúrbios associados com o acúmulo de β -amilóide cerebral. Em uma modalidade,

compostos que diminuem a entrada de cálcio capacitativo em células de mamífero que superexpressam a proteína precursora de amilóide (APP) ou um fragmento desta, e/ou podem diminuir a produção de β -amilóide nas células de mamífero, podem ser usados em combinação no diagnóstico e tratamento de doenças associadas com o acúmulo de β -amilóide em indivíduos. São fornecidos compostos e composições farmacêuticas que compreendem os compostos que podem ser usados em uma modalidade para tratar a progressão inexorável da degeneração cerebral que é uma característica distintiva de certas doenças associadas com acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer, como doença de Alzheimer (DA), em animais e humanos.

Definições

Como aqui usado, o termo "amilóide de Alzheimer" é definido como um fragmento de aminoácido de β -amilóide que é, por exemplo, proteoliticamente derivado de proteína precursora amilóide (APP). Um fragmento de aminoácido de β -amilóide pode incluir, por exemplo, cerca de 5 a 43 ou 5 a 47 aminoácidos consecutivos da sequência de β -amilóide. Como aqui usado, os termos " β -amilóide", "proteína β -amilóide" e " $A\beta$ " são usados de forma intercambiável com amilóide de Alzheimer que se acumula no cérebro em um animal ou humano.

Como aqui usado, a frase uma célula que "superexpressa APP ou fragmento desta" refere-se a uma célula que superexpressa uma proteína precursora amilóide, ou fragmento desta, que, em uma modalidade preferida, inclui uma sequência de β -amilóide e sítios de clivagem de β e γ secretase. A célula que superexpressa APP ou um fragmento

desta expressa preferivelmente uma APP ou fragmento desta que produz β -amilóide em uma célula em que ela é expressa.

Como aqui usado, o termo "doença amiloidogênica" inclui uma doença associada com acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer.

O termo "alquil", como aqui usado, a menos que especificado de outra forma, inclui um hidrocarboneto saturado linear, ramificado, ou cíclico, primário, secundário ou terciário, de C_{1-22} , e especificamente inclui metil, etil, propil, isopropil, ciclopropil, butil, isobutil, secbutil, t-butil, pentil, ciclopentil, isopentil, neopentil, hexil, isohexil, ciclohexil, ciclohexilmetil, heptil, cicloheptil, octil, ciclo-octil, dodecil, tridecil, pentadecil, icosil, hemicosil e decosil. O grupo alquil pode ser opcionalmente substituído com, por exemplo, halogênio (flúor, cloro, bromo ou iodo), hidroxil, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfônico, sulfato, heterociclo, fenil, aril, ácido fosfônico, fosfato ou fosfonato, não protegidos, ou protegidos como necessário, como conhecido por aqueles habilitados na técnica, por exemplo, como ensinado em Greene, e cols., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley e Sons, segunda edição, 1991, aqui incorporado por referência.

O termo "alquil inferior", como aqui usado, e a menos que especificado de outra forma, inclui um grupo C_1 a C_4 alquil saturado linear, ramificado, ou, se adequado, um grupo alquil cíclico (por exemplo, ciclopropil), que é opcionalmente substituído.

O termo "aralquil" como aqui usado a menos que

especificado de outra forma inclui um grupo aril ligado à molécula através de um grupo alquil.

O termo "alcaril" como aqui usado a menos que especificado de outra forma inclui um grupo alquil ligado à molécula através de um grupo aril.

O termo "aril éter", como nesta especificação, a menos que especificado de outra forma, inclui um grupo aril ligado à molécula através de um grupo éter.

O termo "alquil éter", como nesta especificação, a menos que especificado de outra forma, inclui um grupo alquil ligado à molécula através de um grupo éter.

O termo "aril tioéter", como nesta especificação, a menos que especificado de outra forma, inclui um grupo aril ligado à molécula através de um enxofre.

O termo "alquil tioéter", como nesta especificação, a menos que especificado de outra forma, inclui um grupo alquil ligado à molécula através de um enxofre.

O termo "amino" inclui um grupo " $-N(R)_2$ ", e inclui aminas primárias, e aminas secundárias e terciárias, que é opcionalmente substituído, por exemplo, com grupos alquil, aril, heterociclo e/ou sulfonil. Portanto, $(R)_2$ pode incluir, mas não é limitado a, dois hidrogênios, um hidrogênio e um alquil, um hidrogênio e um aril, um hidrogênio e um alquenil, dois alquil, dois aril, dois alquenil, um alquil e um alquenil, um alquil e um aril, ou um aril e um alquenil.

Quando uma faixa de átomos de carbono é referida, ela inclui independentemente e separadamente todo membro da faixa. Como um exemplo não limitante, o termo " C_1-C_{10} alquil" é considerado como incluindo, independentemente,

cada membro do grupo, de modo que, 'por exemplo, C₁-C₁₀ alquil inclua funções alquil lineares, ramificadas e quando adequado C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ e C₁₀ cíclico.

O termo "amido" inclui uma porção representada pela
5 estrutura —C(O)N(R)_2 , em que R pode incluir independentemente H, alquil, alquenil, e aril que é opcionalmente substituído.

O termo "protegido" como aqui usado e a menos que definido de outro modo inclui um grupo que é adicionado a
10 um átomo como um átomo de oxigênio, nitrogênio ou fósforo para evitar sua reação adicional ou para outros objetivos. Uma ampla variedade de grupos de proteção de oxigênio e nitrogênio é conhecida por aqueles de habilidade na técnica de síntese orgânica.

15 O termo "aril", como aqui usado, e a menos que especificado de outra forma, inclui um anel de carbono estável monocíclico, bicíclico ou tricíclico com até 8 membros em cada anel, e pelo menos um anel sendo aromático. Exemplos incluem, mas não são limitados a, benzil, fenil,
20 bifenil ou naftil. Quando referenciado como sendo opcionalmente substituído, o grupo aril pode ser substituído com uma ou mais porções que incluem halogênio (flúor, cloro, bromo ou iodo), hidroxil, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfônico, sulfato, ácido fosfônico, fosfato ou fosfonato,
25 protegido ou protegido como necessário, como conhecido por aqueles habilitados na técnica, por exemplo, como ensinado em Greene, e cols., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley e Sons, segunda edição, 1991.

30 O termo "halo", como aqui usado, inclui cloro, bromo,

iodo e flúor.

O termo "alquenil" inclui um hidrocarboneto linear ramificado ou cíclico de C_{2-22} com pelo menos uma ligação dupla. Exemplos incluem, mas não são limitados a, vinil, alil e metil-vinil. O grupo alquenil pode ser
5 opcionalmente substituído da mesma maneira como acima descrito para os grupos alquil.

O termo "alquinil" inclui um hidrocarboneto C_{2-22} linear ou ramificado com pelo menos uma ligação tripla. O
10 grupo alquinil pode ser opcionalmente substituído da mesma maneira como acima descrito para os grupos alquil.

O termo "alcoxi" inclui uma porção da estrutura -O-alquil.

O termo "heterociclo" ou "heterocíclico" inclui um
15 anel heterocíclico bicíclico de 8 a 11 membros ou de 5 a 7 membros monocíclico saturado, insaturado ou aromático estável que consiste em átomos de carbono e de um a três heteroátomos que incluem, sem limitação, O, S, N e P; e em que os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem ser
20 opcionalmente oxidados, e/ou os átomos de nitrogênio quaternizados e que incluem qualquer grupo bicíclico em que qualquer um dos anéis heterocíclicos acima definidos é fundido a um anel benzênico. O anel heterocíclico pode ser anexado em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que
25 resulte na criação de uma estrutura estável. Exemplos não limitantes ou grupos heterocíclicos incluem pirrolil, pirimidil, piridinil, imidazolil, piridil, furanil, pirazole, oxazolil, oxirano, isooxazolil, indolil, isoindolil, tiazolil, isotiazolil, quinolil, tetrazolil,
30 bonzofuranil, tiofeno, piperazina e pirrolidina.

O termo "acil" inclui um grupo de Fórmula $R'C(O)$, em que R' é um H, ou um alquil ou aril linear, ramificado ou cíclico, substituído ou não substituído.

O termo "hospedeiro", como aqui usado, a menos que
5 especificado de outra forma, inclui mamíferos (por exemplo, gatos, cães, cavalos, camundongos etc.), humanos, ou outros organismos em necessidade de tratamento, todos podendo ser tratados ou diagnosticados com o uso dos métodos aqui descritos.

10 O termo "em combinação", como aqui usado refere-se ao uso de mais de um agente profilático e/ou terapêutico. O uso do termo "em combinação" não restringe a ordem em que os agentes profiláticos e/ou terapêuticos são administrados a um indivíduo com um distúrbio, por exemplo, doença ou
15 distúrbio amilóide, especialmente doença de Alzheimer. Um primeiro agente profilático e/ou terapêutico pode ser administrado antes (por exemplo, 1 minuto, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas,
20 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas ou 12 semanas antes), concomitantemente com, ou subsequente a (por exemplo, 1 minuto, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas,
25 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas ou 12 semanas depois) da administração de um segundo agente profilático e/ou terapêutico a um indivíduo que teve, tem, ou é suscetível a um distúrbio. Os agentes profiláticos ou terapêuticos são administrados a um
30 indivíduo em uma seqüência e em um intervalo de tempo de

modo que o agente da invenção possa agir junto com o outro agente para fornecer um benefício maior do que se eles fossem administrados de outra forma. Qualquer agente profilático ou terapêutico adicional pode ser administrado
5 em qualquer ordem com os outros agentes profiláticos ou terapêuticos adicionais.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" e termos/frases análogos, como aqui usados, referem-se àquela quantidade do agente terapêutico suficiente para tratar ou
10 controlar uma doença ou distúrbio associado com o acúmulo de β -amilóide em um indivíduo, em particular, acúmulo cerebral de β -amilóide. Uma quantidade terapeuticamente eficaz pode referir-se à quantidade de agente terapêutico suficiente para retardar ou minimizar o surgimento da
15 doença ou sintomas desta, por exemplo, retardar o surgimento ou minimizar a progressão de sintomas de doença de Alzheimer. Uma quantidade terapeuticamente eficaz pode também referir-se à quantidade do agente terapêutico que fornece um benefício terapêutico no tratamento ou controle
20 de uma doença. Além disso, uma quantidade terapeuticamente eficaz com relação a um agente terapêutico da invenção, por exemplo, um composto ou combinação aqui revelado, significa que a quantidade de agente terapêutico isoladamente, ou em combinação com outras terapias, que fornecem um benefício
25 terapêutico no tratamento ou controle de uma doença associada com o acúmulo de β -amilóide em um indivíduo.

O termo "tratamento" como aqui usado inclui qualquer maneira em que um ou mais dos sintomas da doença ou distúrbio são melhorados ou benéficamente alterados.

30 O termo "sal farmacologicamente aceitável" como aqui

usado, a menos que especificado de outra forma, inclui aqueles sais que são, dentro do escopo do julgamento médico seguro, adequados para uso em contato com os tecidos de hospedeiros sem toxicidade, irritação, resposta alérgica e outros, e são proporcionais com uma proporção risco/benefício razoável e eficazes para seu uso pretendido. Os sais podem ser preparados *in situ* durante a isolação e a purificação finais de um ou mais compostos da composição, ou separadamente por reação da função de base livre com um ácido orgânico adequado. Ácidos e bases não farmacologicamente aceitáveis também têm uso nesta especificação, como, por exemplo, na síntese e/ou purificação dos compostos de interesse. Exemplos não limitantes de tais sais são (a) sais de adição ácida formados com sais inorgânicos (por exemplo, ácido clorídrico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, e outros), e sais formados com sais orgânicos como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido ascórbico, ácido benzóico, ácido tânico, e outros; (b) sais de adição básica formados como cátions de metal como zinco, cálcio, magnésio, alumínio, cobre, níquel, e outros; (c) combinações de (a) e (b).

O termo "ésteres farmacologicamente aceitáveis" como aqui usado, a menos que especificado de outra forma, inclui aqueles ésteres de um ou mais compostos, que são, dentro do escopo do julgamento médico seguro, adequados para uso em contato com os tecidos de um hospedeiro sem toxicidade, irritação, resposta alérgica e outros, e são proporcionais com uma proporção risco/benefício razoável e eficazes para

seu uso pretendido.

O termo "pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis" como aqui usado, a menos que especificado de outra forma, inclui aqueles pró-fármacos de um ou mais compostos da
5 composição que são, dentro do escopo do julgamento médico seguro, adequados para uso em contato com os tecidos de um hospedeiro sem toxicidade, irritação, resposta alérgica e outros, e são proporcionais com uma proporção risco/benefício razoável e eficazes para seu uso
10 pretendido. Pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis também incluem formas zwitteriônicas, quando possível, de um ou mais compostos da composição. O termo "pró-fármaco" inclui compostos que são rapidamente transformados *in vivo* para gerar o composto parente, por exemplo, por hidrólise
15 no sangue.

O termo "enantiomericamente enriquecido", como aqui usado, refere-se a um composto que é uma mistura de enantiômeros em que um enantiômero está presente em excesso, e preferivelmente presente na extensão de 95% ou
20 mais, e mais preferivelmente 98% ou mais, incluindo 100%.

O termo "opcionalmente substituído", como aqui usado, inclui substituído e não substituído. Quando um grupo é referenciado como "opcionalmente substituído", o grupo pode ser opcionalmente substituído com, por exemplo, halogênio,
25 hidroxil, amino, alquiléster, ariléster, sililéster, alquilamino, arilamino, alquilamido, arilamido, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, alquenil, alquinil, heterociclos, ácido sulfônico, sulfato, ácido fosfônico, fosfato, ácido borônico ou borato.

Métodos de ensaio *in vitro*

Compostos que diminuem a capacidade de entrada de cálcio em células de mamíferos que superexpressam proteína precursora de amilóide (APP) podem diminuir a produção de β -amilóide nas células. Tais compostos podem ser usados nos métodos para o tratamento de doenças associadas com o acúmulo de β -amilóide, como descrito no Pedido U.S. No. 11/328.470, depositado em 9 de janeiro de 2006, cuja revelação está aqui incorporada.

Em uma modalidade, é fornecido um método *in vitro* para o rastreamento de compostos que são úteis nos métodos de tratamento e diagnóstico de doenças associadas com acúmulo de β -amilóide, em que o método compreende a detecção de uma redução na medição de CCE nas células após exposição ao composto de teste em comparação à medição de CCE na ausência do composto. Tais compostos que reduzem CCE são úteis na diminuição da produção de β -amilóide em células de mamífero que superexpressam a proteína, e são terapeuticamente e diagnosticamente úteis no tratamento de doenças associadas com produção de β -amilóide, como doença de Alzheimer.

A capacidade de entrada de cálcio (CCE) é um dos mecanismos mais prevalentes de sinalização de Ca^{2+} celular e, diferente de outros canais de cálcio, CCE é abundante em células. A capacidade de entrada de cálcio envolve a ativação de canais de cálcio de membrana plasmática para gerar o influxo de cálcio extracelular, em resposta a uma queda na concentração de Ca^{2+} no lúmen de organelas de estocagem de Ca^{2+} , mais comumente componentes do retículo endoplasmático. O retículo endoplasmático sinaliza aos

canais de cálcio da membrana plasmática no processo da capacidade de entrada de cálcio. A capacidade de entrada de cálcio supre os depósitos de Ca^{2+} celular em uma taxa rápida, por exemplo, como necessário após ativação transitória de receptor por neurotransmissores. J. W. Putney, Jr., Molecular Interventions, 1:84, Junho, 2001. Células que superexpressam APP ou fragmento desta surpreendentemente podem responder a inibidores de CCE por redução da produção de β -amilóide. Tais inibidores de CCE são úteis na redução da produção de β -amilóide e tratamento de doenças associadas com acúmulo de β -amilóide.

Em uma modalidade, o método compreende a exposição de células ao composto ou compostos de teste; medição da capacidade de entrada de cálcio (CCE) nas células; e identificação de uma redução em CCE, em comparação às células de controle não expostas ao composto ou compostos, como um indicador da eficácia do composto no tratamento ou diagnóstico da doença associada com o acúmulo de β -amilóide. As células cultivadas opcionalmente são células que superexpressam proteína precursora de amilóide (APP) ou um fragmento desta. No ensaio, uma medição de CCE em células não expostas ao composto pode ser obtida como um controle, para permitir uma comparação da medição de CCE de células expostas e não expostas. Uma diminuição em CCE de, por exemplo, cerca de 5%, 10%, 15%, 20% ou mais nas células cultivadas expostas em comparação a células não expostas ao composto, indica a eficácia terapêutica potencial do composto ou compostos para tratar animais ou humanos que sofrem de uma doença associada com acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer.

Opcionalmente ou adicionalmente, em um método de ensaio *in vitro* para identificar compostos úteis no tratamento de doenças associadas com o acúmulo de β -amilóide, um ensaio para determinar a capacidade dos compostos de diminuir a produção de β -amilóide é conduzido. Por exemplo, o composto ou os compostos de teste são expostos a células que superexpressam APP ou um fragmento desta; a produção de β -amilóide nas células é medida; e uma diminuição na produção de β -amilóide, por exemplo, de pelo menos cerca de 20% mais nas células que superexpressam APP ou um fragmento desta, é detectada como um indicador da utilidade terapêutica do composto ou compostos para tratar animais ou humanos que sofrem de uma doença associada com acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer. O ensaio é conduzido com o uso de células que superexpressam APP ou um fragmento desta disponíveis na técnica como células de ovário de hamster da China que superexpressam APP751. O β -amilóide medido, é, por exemplo, $A\beta$ 1-40, $A\beta$ 1-42, ou $A\beta$ 1-40 + $A\beta$ 1-42 total. Uma diminuição na produção de $A\beta$ 1-40 e/ou $A\beta$ 1-42, e, em particular, $A\beta$ 1-40 + $A\beta$ 1-42 total, de, por exemplo, pelo menos cerca de 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 50%, ou mais, indica a eficácia terapêutica do composto para tratar animais ou humanos que sofrem de uma doença associada com acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer. As concentrações de β -amilóide podem ser medidas, por exemplo, de forma intracelular ou, por exemplo, extracelular no meio de cultura.

Células que superexpressam APP ou um fragmento deste que podem ser usadas de acordo com os métodos aqui revelados incluem células de mamífero ou não derivadas de

mamífero que incluem, sem limitação, células de ovário de hamster da China 7W WT APP751. APP que é superexpresso pode incluir, sem limitação, APP751. As células que podem ser usadas para medir mudanças em CCE incluem células de mamífero ou não derivadas de mamífero, como células epiteliais ou endoteliais.

Os compostos que são testados para usar capacidade de inibir CCE bem como reduzir a produção de A β são rastreados em uma faixa de concentrações, por exemplo, cerca de 1 nM a 10 mM, cerca de 500 nM a 50 μ M, ou cerca de 5 μ M a 30 μ M.

O ensaio de CCE para os compostos é vantajoso porque ele é um ensaio rápido. Ensaio de alto volume podem ser conduzidos com o uso de arranjos de amostras. Métodos combinatórios rápidos conhecidos na técnica podem ser usados, como o uso de microarranjos com 1.000, 10.000 ou mais amostras com os dispositivos de liberação e detectores de amostra adequados. Vantajosamente, o ensaio pode ser completado, por exemplo, em cerca de uma hora.

Por via de exemplo, em uma modalidade, uma placa de 96 cavidades é usada. As células são lavadas para remover íons de cálcio, por exemplo, com EDTA, e incubadas com um indicador de CA²⁺ fluorescente, como FluorPure, disponível por Molecular Probes, Eugene, OR. As células são preferivelmente lavadas e colocadas em um meio de cultura livre de íon cálcio como HBSS (solução salina equilibrada de Hank). Uma amostra de células no meio de cultura e, por exemplo, 90 diferentes compostos são combinados em placas de 96 cavidades na placa, e cavidades de controle são incluídas na placa. O controle é, por exemplo, uma amostra de células em cultura combinada com um volume de unidade

equivalente de tampão ou água foi usado para a amostra do composto. O composto é deixado em incubação com as células por uma quantidade de tempo que pode ser determinada com teste rotineiro. Tipicamente, cerca de 15 minutos são
5 suficientes. Medições de fluorescência de base são feitas. Tapsigargin (TG) é usado para esvaziar o Ca^{2+} intracelular. CaCl_2 é adicionado em HBSS e então a fluorescência é medida, como descrito nos Exemplos. A percentagem de inibição de CCE é calculada como a diferença entre as
10 células tratadas com o composto e o controle.

Separadamente ou em combinação com a medição de CCE como acima descrito, as células também podem ser testadas para uma redução na produção de β -amilóide em células expostas ao composto de teste. No método, a concentração de
15 β -amilóide (por exemplo, $\text{A}\beta 1-40$ e/ou $\text{A}\beta 1-42$) em células expostas ao composto pode ser medida com uma medição da produção de β -amilóide em células não expostas, por exemplo, em um controle em paralelo. Uma diminuição na produção de β -amilóide, isoladamente ou em combinação, por
20 exemplo, de cerca de 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 50%, ou mais nas células expostas comparadas às células de controle, indica a eficácia terapêutica potencial do composto para tratar animais ou humanos que sofrem com a doença associada com acúmulo cerebral de amilóide de
25 Alzheimer. Em uma modalidade, concentração total de β -amilóide ($\text{A}\beta 1-40 + \text{A}\beta 1-42$) é medida. O β -amilóide é medido, por exemplo, no meio de cultura que compreende as células, ou intracelularmente.

O método de medição de β -amilóide pode incluir o teste
30 de um arranjo de compostos, por exemplo, em uma placa de 96

cavidades, bem como uma ou mais amostras de controle. No ensaio, é freqüentemente necessário que o composto seja incubado com as células por cerca de 4-48 horas, ou, por exemplo, 18-36 horas. β -amilóide pode ser detectado com o uso de um ensaio sanduíche de ELISA com o uso de anticorpos quantitativamente e enzimativamente rotulados, comercialmente disponíveis (com peroxidase de raiz forte) para A β 1-40 e A β 1-42 como descrito nos Exemplos. O ensaio de ELISA de anticorpo rotulado também pode requerer 24 horas para estar completo. Portanto, o ensaio de CCE requer vantajosamente menos tempo e requer menos reagentes que o ensaio de β -amilóide.

CCE, também referido como influxo de cálcio controlado pelo armazenamento, serve como um importante mecanismo de preenchimento de cálcio em células eletricamente excitáveis e não excitáveis, como neurônios. Em particular, quando o cálcio é liberado de seus locais de armazenamento no retículo endoplasmático, os níveis de cálcio se elevam no citosol, que normalmente é seguido por influxo de cálcio do espaço extracelular que preenche o citosol, e então é armazenado no retículo endoplasmático.

Medição de CCE em células cultivadas é realizada com o uso dos métodos para avaliação de CCE aqui descrito ou qualquer método conhecido na técnica. Qualquer ensaio adequado para medição de CCE em células cultivadas pode ser usado. Profissionais habilitados perceberão a variabilidade experimental associada com vários protocolos de teste, que é tipicamente corrigida por técnicas de padronização comumente conhecidas por aqueles habilitadas na técnica. Veja, por exemplo, Putney J.W., Jr., Sci STKE, (243):37

(2004); e Putney J.W., Jr., Mol. Interv., 1(2):84-94 (2001).

Os compostos que são testados para sua capacidade de inibir CCE (e opcionalmente reduzir a produção de A β) são rastreados em uma faixa de concentrações, por exemplo, de cerca de 1 nM a 10 mM, cerca de 500 nM a 50 μ M, ou cerca de 5 μ M a 30 μ M.

Células que podem ser usadas em ensaios aqui descritos para a medição da redução na produção de β -amilóide incluem células de mamíferos ou não mamíferos que superexpressam APP ou um fragmento desta, incluindo, sem limitação, células de ovário de hamster da China, por exemplo, células CHO 7W WT APP751. Veja, por exemplo, Koo e Squazzo, J. Biol. Chem., Vol. 269, exemplar 26, 17386-17389, Jul, 1994.

15 Linhagens de células transfectadas com APP foram descritas na técnica e incluem 7W (wt APP₇₅₁); 7W Δ C (APP com deleção de quase toda a cauda citoplasmática (resíduo 710-751); 7Wsw (APP751 com a dupla mutação "Swedish" KM651/652NL); e 7WvF (APP751 com a mutação V698F). Veja, por exemplo Xia e cols., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 94, pp. 8208-8213, julho de 1997; e Perez, R. & Koo, E. (1997) em Processing of the β -Amyloid precursor Protein: Effects of C-Terminal Mutations on Amyloid Production, eds. Iqbal, K., Winblad, B., Nishimura, T., Takeda, M. & Wisniewski, H. M. (J. Wiley & Sons, London), pp. 407-416. A APP que é superexpressa pode incluir transcritos de APP, como, sem limitação, APP751.

20

Células que podem ser usadas para medir mudanças em CCE incluem a maioria das células de mamífero e não derivadas de mamífero, como células epiteliais ou

30

endoteliais, e células CHO, e, em uma modalidade, células CHO 7W WT APP 751. Podem ser usadas células que superexpressam APP ou um fragmento deste; no entanto, células com expressão normal de APP também podem ser usadas. Portanto, o ensaio de CCE é altamente vantajoso, uma vez que não há um requisito para um tipo específico de célula, ou superexpressão de APP. Outras células de exemplo incluem neurônios cultivados, por exemplo, células precursoras neuronais humanas (HNPC), que são comercialmente disponíveis, por exemplo, de QBM Cell Science (Canada); cultura primária de astrócitos humanos; células de neuroblastoma, disponíveis, por exemplo, de ATCC; células endoteliais, como cultura primária endotelial microvascular de cérebro humano; e células endoteliais de cordão umbilical humano (HUVEC).

Métodos de Tratamento

Em uma outra modalidade, é fornecido um método para o tratamento de um animal ou humano que sofre de uma doença associada com acúmulo cerebral de amiloide de Alzheimer, como doença de Alzheimer (DA), que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou compostos aqui revelados. A administração do composto em uma modalidade resulta em um ou mais de redução da produção de β -amilóide, deposição de β -amilóide, neurotoxicidade de β -amilóide (incluindo hiperfosforilação anormal de tau) ou microgliose, ou combinação destes. Em uma modalidade, o um ou mais compostos tem a propriedade de diminuir CCE, por exemplo, em pelo menos cerca de 5%, 10%, 15%, 20% ou mais em células. O composto pode ter a propriedade de diminuir CCE medido em células, como células

CHO, que em uma modalidade superexpressa APP ou um fragmento deste. Alternativamente, ou adicionalmente, um ou mais dos compostos são caracterizados por reduzir a produção de β -amilóide, por exemplo, em pelo menos cerca de 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 50%, ou mais em células que superexpressam APP ou um fragmento deste, como medido, por exemplo, em um meio de cultura que compreende as células ou como medido de modo intracelular.

Como aqui usado, referência a composto que reduz CCE em células refere-se a um composto que reduz CCE em células que podem ser células CHO 7W WT APP751 que superexpressam APP, ou as células podem ser selecionadas de, por exemplo, neurônios cultivados, por exemplo, células precursoras neuronais humanas (HNPC); cultura primária de astrócitos humanos; células de neuroblastoma, células endoteliais, como cultura primária endotelial microvascular de cérebro humano; e células endoteliais de cordão umbilical humano (HUVEC).

Como aqui usado, referência a composto que reduz a produção de β -amilóide refere-se a um composto que reduz a produção de β -amilóide em células que superexpressam APP ou um fragmento desta, e as células podem ser, por exemplo, células de ovário da hamster da China (CHO) que superexpressam APP, por exemplo, células CHO 7W WT APP751; células 7W (wt APP₇₅₁); células 7W_{ΔC}; células 7W_{sw}; ou células 7W_{VF}.

É observado que, quando as modalidades aqui reveladas referem-se a uma redução no β -amilóide em células que superexpressam APP, alternativamente, um aumento em α CTF (fragmento de APP α C-terminal, também conhecido como CTF-

α) e/ou fragmento solúvel APPSα pode ser medido, por exemplo, em uma cultura de células ou de forma intracelular, quando eles são produzidos em quantidades aumentadas de APP uma vez que o composto faz a produção de β-amilóide diminuir.

É também observado que, quando as modalidades aqui reveladas referem-se a uma redução no β-amilóide em células que superexpressam APP, alternativamente, uma diminuição em β CTF (fragmento de APP βC-terminal, também conhecido como CTF-β) ou fragmento solúvel APPSβ pode ser medida, por exemplo, em um meio de cultura de células ou de forma intracelular, quando eles são produzidos em quantidades diminuídas de APP uma vez que o composto faz a produção de β-amilóide diminuir.

Em uma modalidade adicional, é fornecido um método para o tratamento de animais ou humanos que sofrem de dano cerebral traumático (TBI). Em uma modalidade, a produção de β-amilóide, deposição de β-amilóide, neurotoxicidade de β-amilóide (incluindo hiperfosforilação anormal de tau) e/ou microgliose é reduzida. O método inclui a administração ao animal ou humano, por exemplo, imediatamente após TBI, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto aqui revelado, ou um sal, éster ou pró-fármaco deste que é opcionalmente farmacologicamente aceitável. O método pode incluir o tratamento contínuo com o composto por um período de tempo prescrito. Foi mostrado que TBI aumenta a suscetibilidade ao desenvolvimento de DA, e, assim, acredita-se, sem ser atado à teoria, que TBI acelera o acúmulo cerebral de β-amilóide e estresse oxidativo, que pode funcionar sinergicamente para promover o surgimento ou

controlar a progressão de DA. Portanto, o composto também pode diminuir a produção de β -amilóide como aqui revelado. Tratamento de animais ou humanos com o composto que sofrem de TBI pode continuar, por exemplo, por cerca de uma hora, 5 24 horas, uma semana, duas semanas, 1-6 meses, um ano, dois anos ou três anos.

Doenças amiloidogênicas que podem ser tratadas de acordo com os métodos da presente invenção podem incluir, sem limitação, doença de Alzheimer, angiopatia amilóide 10 cerebral, hemorragia cerebral hereditária com amiloidose tipo Holandesa, ou outras formas de DA familiar e angiopatia amilóide cerebral de Alzheimer familiar.

Os métodos da presente invenção podem ser usados em modelos de animais transgênicos para DA, como, sem 15 limitação, modelos de camundongo PDAPP e TgAPPsw, que podem ser úteis para o tratamento, prevenção e/ou inibição das condições associadas com a produção de β -amilóide, deposição de β -amilóide, neurotoxicidade de β -amilóide (incluindo hiperfosforilação anormal de tau) e microgliose 20 no sistema nervoso central de tais animais ou em humanos. Modelos de animais transgênicos para DA podem ser construídos com o uso de métodos padrão conhecidos na técnica, como apresentado, por exemplo, sem limitação, nas Patentes United States Nos. 5.487.992; 5.464.764; 25 5.387.742; 5.360.735; 5.347.075; 5.298.422; 5.288.846; 5.221.778; 5.175.385; 5.175.384; 5.175.383; e 4.736.866.

Dosagens de exemplo de composto que pode ser administrado incluem 0,001-1,0 mg/kg de peso corporal. Uma dose de exemplo do composto é cerca de 1 a 50 mg/kg de peso 30 corporal por dia, 1 a 20 mg/kg de peso corporal por dia, ou

0,1 a cerca de 100 mg de quilograma de peso corporal do receptor por dia. Doses menores podem ser preferíveis, por exemplo, doses de 0,5-100 mg, 0,5-50 mg, 0,5-10 mg, ou 0,5-5 mg de quilograma de peso corporal por dia, ou por exemplo, 0,01-0,5 mg de quilograma de peso corporal por dia. A faixa de dosagem eficaz pode ser calculada com base na atividade do composto e outros fatores conhecidos na técnica de farmacologia.

O composto ou os compostos são convenientemente administrados em qualquer forma de dosagem adequada, incluindo, mas não limitadas a, uma que contenha 1 a 3.000 mg, ou 10 a 1.000 mg de cada ingrediente ativo por forma de dosagem unitária. Para cada composto, uma dosagem oral de 50-1.000 mg é possível. Doses menores podem ser preferíveis, por exemplo, de 10-100 ou 1-50 mg, ou 0,1-50 mg, ou 0,1-20 mg ou 0,01-10,0 mg. Além disso, doses menores podem ser utilizadas no caso de administração por uma via não oral, como, por exemplo, por injeção ou inalação.

Em uma outra modalidade, a dosagem pode variar de cerca de 0,05 mg a 20 mg por dia, entre cerca de 2 mg a 15 mg por dia, cerca de 4 mg a 12 mg por dia, e/ou cerca de 8 mg por dia.

Em uma outra modalidade, as dosagens podem variar, por exemplo, de cerca de um dia a doze meses, de cerca de uma semana a seis meses, ou de cerca de duas semanas a quatro semanas.

Devido ao fato de a maioria das doenças que têm acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer, como DA, serem demências cerebrais crônicas, progressivas, intratáveis, é contemplado que a duração do tratamento com os compostos

aqui revelados pode durar por toda a vida do animal ou humano.

A invenção engloba o uso e/ou administração de outros terapêuticos padrão e experimentais para o tratamento de

5 doenças associadas com o acúmulo de β -amilóide e/ou o tratamento ou alívio de um ou mais sintomas associados a ela (por exemplo, o uso de inibidores de acetilcolinesterase, inibidores de secretase, e/ou vacinas ativas ou passivas). Exemplos de terapêuticos que podem ser

10 usados de acordo com os métodos aqui descritos incluem, sem limitação, ARICEPT® (donepezil), EXELON® (rivastigmine), REMINILO (galantamina), COGNEX® (tacrina), NAMENDA® (memantina), RAZADYNE® (galantamina), LY2062430 (Eli Lilly), LY450139 (Eli Lilly), FLURIZAN® (r-flurbiprofen),

15 ALZHEMED® (tramiprosato), PBT-2 (Prana Biotechnology), fenserina, TTP488 (Trans Tech Pharma), KETSYN® (AC-1202, Accera), AZD3480 (AstraZeneca), CX717 (Cortex Pharmaceuticals), AC-3933 (Dainippon Sumitomo), Debio9902 SR (Debiopharm), NERAMEXANE® (MRZ 21579, Forest

20 Laboratories), AVANDIA® (rosiglitazona), dimebon, MEM 1003 (Memory Pharmaceuticals), MEM 3454 (Memory Pharmaceuticals), MK-0952 (Merk), huperzina A, SGS742 (Saegis Pharmaceuticals), XAPRILA® (xaliproden), SR 57667 (Sanofi-Aventis), AVE1625 (SanofiAventis), AZILECT®

25 (mesilato de rasagilina), tartrato de ladostigil, VP 4896 (Voyager Pharmaceutical) ou lecozotan (SRA-333), ou combinações destes.

A invenção também engloba o uso dos compostos e combinações destes da invenção em combinação com vacinas

30 ativas e/ou passivas para doenças de β -amilóide, em

particular, doença de Alzheimer. As combinações da invenção englobam a administração e/ou uso de vacinas passivas, ou seja, anticorpos ou fragmentos destes, incluindo, sem limitação, bapineuzumab e AAC-001 (ambos de Elan Corp.). Em

5 certas modalidades, as composições e/ou métodos da invenção também englobam o uso e/ou administração de vacinas como revelado, por exemplo, na Patente U.S. No.: 7.189.819; Patente U.S. No.: 7.179.892; Patente U.S. No.: 6.913.745; Patente U.S. No.: 6.761.888; Patente U.S. No.: 6.750.324;

10 Patente U.S. No.:6.743.427; Publicação de Pedido de Patente U.S. 2006/024007; Publicação de Pedido de Patente U.S. 2002/0009445; Publicação de Pedido de Patente U.S. 2007/0031416; Publicação de Pedido de Patente U.S. 2006/0057702; Publicação de Pedido de Patente U.S.

15 2005/0181460; e Publicação de Pedido de Patente U.S. 2005/0090648 (cada uma delas aqui incorporada em sua totalidade por referência). Em outras modalidades, as composições e/ou métodos da invenção englobam o uso e/ou administração de vacina ativa como revelado, por exemplo,

20 na Patente U.S. No.: 6.962.707; Patente U.S. No.: 7.014.855; Patente U.S. No.: 6.982.084; Patente U.S. No.: 6.972.127; Patente U.S. No.: 6.905.686; Patente U.S. No.: 6.875.434; Patente U.S. No.: 6.866.850; Patente U.S. No.: 6.866.849; Patente U.S. No.: 6.818.218; Patente U.S. No.: 6.808.712; Patente U.S. No.: 6.787.637; Patente U.S. No.: 6.787.523; Patente U.S. No.: 6.787.144; Patente U.S. No.: 6.787.143; Patente U.S. No.:6.787.140; Patente U.S. No.: 6.787.139; Patente U.S. No.: 6.787.138, e Patente U.S. No.: 6.761.188 (cada uma delas é aqui incorporada em sua

30 totalidade por referência).

Métodos de Diagnóstico

Em uma modalidade adicional, é fornecido um método para o diagnóstico ou determinação do risco de desenvolvimento de uma doença associada com acúmulo cerebral de amiloide de Alzheimer, como DA, em um animal ou humano, tomando uma primeira medida da concentração de β -amiloide a partir de um fluido corporal periférico como plasma, soro, sangue total, urina ou líquido cefalorraquidiano (LCR) do animal ou humano.

Subseqüentemente, o método inclui a administração ao animal ou humano de uma quantidade eficaz para o diagnóstico de um composto ou combinação deste como aqui revelado. Em uma modalidade, um ou mais dos compostos diminuem CCE nas células, por exemplo, em pelo menos cerca de 5%, 10%, 15%, 20% ou mais. Alternativamente, ou em adição à diminuição de CCE, um ou mais dos compostos diminuem a produção de β -amiloide, por exemplo, em pelo menos cerca de 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 50%, ou mais, como medido, por exemplo, no meio de cultura de células que superexpressam APP ou um fragmento desta, ou como medido de modo intracelular. Uma segunda medição (ponto final selecionado) da concentração de β -amiloide é tomada do plasma, soro, sangue total, urina ou LCR do animal ou humano em um momento posterior, e a diferença entre a primeira medição e a segunda medição é determinada. Uma mudança na concentração de β -amiloide no plasma, soro, sangue total, urina ou LCR na segunda medição comparada à primeira medição indica um risco de desenvolvimento ou um possível diagnóstico de uma doença associada com acúmulo cerebral de amiloide de Alzheimer no animal ou humano. Em uma modalidade, um aumento no β -

amilóide periférico indica a presença de um acúmulo de β -amilóide cerebral, e, portanto, o risco de doença ou a presença da doença.

Acredita-se que, sem estar atado por qualquer teoria,
5 os compostos possam causar um aumento na concentração de β -amilóide no plasma, urina, soro, sangue total ou LCR por facilitação do clearance de β -amilóide já produzido a partir do sistema nervoso central para a periferia, assim aumentando a concentração de β -amilóide no fluido
10 periférico sendo analisado.

A duração do tempo de administração de um, dois ou mais compostos após a primeira medição de fluido corporal periférico, até a segunda medição de fluido corporal periférico (ponto final selecionado), é, por exemplo,
15 qualquer período de tempo adequado, por exemplo, cerca de 1-12 horas, cerca de 1-7 dias, cerca de 1-4 semanas; cerca de 2-6 meses, ou mais. A duração do tempo pode ser ajustada como necessário dependendo, por exemplo, da progressão da doença, e do paciente. Uma dosagem periódica adequada (por
20 exemplo, diária) do composto ou compostos aqui revelados é administrada, por exemplo, por via oral ou intravenosa, e os níveis de β -amilóide no indivíduo podem ser monitorados periodicamente até o ponto final. Em uma modalidade preferida, o composto ou os compostos são administrados
25 diariamente por cerca de 3 dias a 4 semanas a partir do início da administração até as medições final. A mudança na concentração indicativa do risco ou presença de uma doença associada com acúmulo de β -amilóide é, por exemplo, cerca de 10-20% ou mais entre a primeira medição e a medição de
30 ponto final.

Dosagens de exemplo de um ou mais compostos aqui revelados que podem ser administrados incluem 0,001-1,0 mg/kg de peso corporal, por exemplo, diariamente. Uma dose de exemplo de composto é cerca de 1 a 50 mg/kg de peso corporal por dia, 1 a 20 mg/kg de peso corporal por dia, ou 0,1 a cerca de 100 mg de quilograma de peso corporal do receptor por dia. Doses menores podem ser preferíveis, por exemplo, doses de 0,5-100 mg, 0,5-50 mg, 0,5-10 mg, ou 0,5-5 mg de quilograma de peso corporal por dia, ou, por exemplo, 0,01-0,5 mg de quilograma de peso corporal por dia. A faixa de dosagem eficaz pode ser calculada com base na atividade do composto e outros fatores conhecidos na técnica de farmacologia.

Um, dois ou mais compostos aqui revelados são convenientemente administrados em qualquer forma de dosagem adequada, incluindo, sem limitação, uma que contém 1 a 3.000 mg, ou 10 a 1.000 mg de ingrediente ativo por forma de dosagem unitária. Uma dosagem oral de 50-1.000 mg é possível. Doses menores podem ser preferíveis, por exemplo, de 10-100 ou 1-50 mg, ou 0,1-50 mg, ou 0,1-20 mg ou 0,01-10,0 mg. Além disso, doses menores podem ser utilizadas no caso de administração por uma via não oral, como, por exemplo, por injeção ou inalação.

Compostos

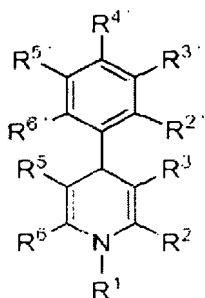
Vários compostos são fornecidos como aqui revelados e abaixo, que em uma modalidade podem ser usados nos métodos aqui descritos, incluindo o tratamento ou diagnóstico de doenças associadas com acúmulo cerebral de amiloide de Alzheimer. Qualquer um dos compostos aqui revelados pode ser usado em combinação nos métodos e composições aqui

revelados.

Em uma modalidade, um, dois ou mais dos compostos diminuem CCE, por exemplo, em pelo menos cerca de 5%, 10%, 15% ou 20% em células cultivadas, em que as células
5 opcionalmente superexpressam APP ou um fragmento deste. Adicionalmente, ou alternativamente, o composto ou os compostos selecionados reduzem a produção de β -amilóide, por exemplo, em pelo menos cerca de 5%, 10%, 15%, 20% ou mais, em células que superexpressam APP ou um fragmento
10 deste.

Em uma modalidade, um, dois ou mais dos compostos são um composto de imidazol, um composto de alcalóide de isoquinolina, um inibidor de ativação da enzima mediada por calmodulina, um inibidor da atividade da quinase do
15 receptor de fato de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), um inibidor da ativação de NF- κ B, um composto diterpeno ou triterpeno, um composto de quinazolina, uma lactona de sesquiterpeno, ou um inibidor de quinase IkappaB (IKK-2), que em uma modalidade diminui CCE, por exemplo, em
20 pelo menos cerca de 10% ou mais em células cultivadas que em uma modalidade são células que superexpressam APP ou um fragmento deste, e opcionalmente, adicionalmente ou alternativamente, reduzem a produção de β -amilóide, por exemplo, em pelo menos cerca de 20% ou mais, em células que
25 superexpressam APP ou um fragmento deste.

Em uma modalidade, um, dois ou mais dos compostos aqui descritos podem ser usados. Um exemplo de um composto adequado é um composto de Fórmula I, ou um sal, éster ou pró-fármaco deste, incluindo isômeros R e S destes:



I

Em que:

R^1 é H, alquil (incluindo alquil de cadeia linear, ramificada e cíclico), aril opcionalmente substituído, heterociclo opcionalmente substituído, alquil ou aril éter;

R^2 e R^6 são independentemente alquil, alquil éter, aril éter, halogênio ou hidroxil;

R^3 e R^5 são independentemente alquil éster opcionalmente substituído, aril éster, silil éster, alquil amida, aril amida, ciano ou nitro;

$R^{2'}$ e $R^{6'}$ são independentemente H, alquil, alquil éter opcionalmente substituído, aril éter opcionalmente substituído, halogênio, hidroxil, nitro, ácido carboxílico, ácido borônico, haloalquil, amina, alquil amina opcionalmente substituída, nitrila, alquil tioéter opcionalmente substituído, aril tioéter opcionalmente substituído ou heterociclo opcionalmente substituído;

$R^{3'}$ e $R^{5'}$ são independentemente H, alquil, alquil éter opcionalmente substituído, aril éter opcionalmente substituído, halogênio, hidroxil, nitro, ácido carboxílico, ácido borônico, haloalquil, amina, alquil amina opcionalmente substituída, nitrila, alquil tioéter opcionalmente substituído, aril tioéter opcionalmente substituído ou heterociclo opcionalmente substituído;

$R^{4'}$ é independentemente H, alquil, alquil éter

opcionalmente substituído, aril éter opcionalmente substituído, halogênio, hidroxí, nitro, ácido carboxílico, ácido borônico, haloalquil, amina, alquil amina opcionalmente substituída, nitrila, alquil tioéter
5 opcionalmente substituído, aril tioéter opcionalmente substituído, ou heterociclo opcionalmente substituído;

alternativamente, $R^{2'}$ e $R^{3'}$ juntos podem formar opcionalmente um heterociclo de 4, 5, 6 ou 7 membros contendo 1, 2, ou 3 heterátomos e podem ser opcionalmente
10 substituídos com alquil, alquil éter opcionalmente substituído, aril éter opcionalmente substituído, halogênio, hidroxí, nitro, ácido carboxílico, ácido borônico, haloalquil, amina, alquil amina opcionalmente substituída, nitrila, alquil tioéter opcionalmente
15 substituído, aril tioéter opcionalmente substituído, ou heterociclo opcionalmente substituído;

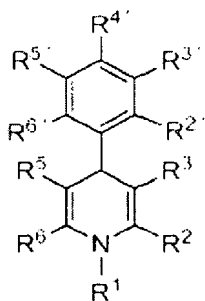
alternativamente, $R^{3'}$ e $R^{4'}$ juntos podem formar opcionalmente um heterociclo de 4, 5, 6 ou 7 membros contendo 1, 2, ou 3 heterátomos e podem ser opcionalmente
20 substituídos com alquil, alquil éter opcionalmente substituído, aril éter opcionalmente substituído, halogênio, hidroxí, nitro, ácido carboxílico, ácido borônico, haloalquil, amina, alquil amina opcionalmente substituída, nitrila, alquil tioéter opcionalmente
25 substituído, aril tioéter opcionalmente substituído, ou heterociclo opcionalmente substituído;

alternativamente, $R^{4'}$ e $R^{5'}$ juntos podem formar opcionalmente um heterociclo de 4, 5, 6 ou 7 membros contendo 1, 2, ou 3 heterátomos e podem ser opcionalmente
30 substituídos com alquil, alquil éter opcionalmente

substituído, aril éter opcionalmente substituído, halogênio, hidroxí, nitro, ácido carboxílico, ácido borônico, haloalquil, amina, alquil amina opcionalmente substituída, nitrila, alquil tioéter opcionalmente substituído, aril tioéter opcionalmente substituído, ou heterociclo opcionalmente substituído;

alternativamente, $R^{5'}$ e $R^{6'}$ juntos podem formar opcionalmente um heterociclo de 4, 5, 6 ou 7 membros contendo 1, 2, ou 3 heterátomos e podem ser opcionalmente substituídos com alquil, alquil éter opcionalmente substituído, aril éter opcionalmente substituído, halogênio, hidroxí, nitro, ácido carboxílico, ácido borônico, haloalquil, amina, alquil amina opcionalmente substituída, nitrila, alquil tioéter opcionalmente substituído, aril tioéter opcionalmente substituído, ou heterociclo opcionalmente substituído.

Em uma outra modalidade, os compostos são um composto de Fórmula I, ou um sal, éster ou pró-fármaco deste, incluindo isômeros R e S destes, em que:



I

R^1 é H, alquil (incluindo alquil de cadeia linear, ramificada, e cíclico), aril opcionalmente substituído, heterociclo opcionalmente substituído, alquil ou aril éter;

R^2 e R^6 são independentemente alquil, alquil éter,

aril éter, halogênio, ou hidroxí;

R^3 e R^5 são independentemente alquil éster, aril éster, silil éster, alquil amida, aril amida, ciano, ou nitro;

5 $R^{2'}$ e $R^{6'}$ são independentemente H, alquil opcionalmente substituído, alquil éter, aril éter, halogênio, hidroxí, nitro, ou heterociclo opcionalmente substituído;

$R^{3'}$ e $R^{5'}$ são independentemente H, alquil opcionalmente substituído, alquil éter, aril éter, halogênio, hidroxí,
10 nitro, ou heterociclo opcionalmente substituído;

$R^{4'}$ é independentemente H, alquil, alquil éter, aril éter, halogênio, hidroxí, nitro, ou heterociclo opcionalmente substituído.

Em uma modalidade, o composto compreende pelo menos
15 dois substituintes de nitro.

Em uma modalidade, $R^3 = R^5$ e $R^3 =$ alquil éster, em que o alquil é opcionalmente substituído com um grupo outro que não alcoxil.

Em uma modalidade, $R^3 = R^5$ e $R^3 =$ alquil éster, em que
20 o alquil é opcionalmente substituído.

Em uma modalidade, $R^3 = R^5$ e R^3 é alquil éster não substituído.

Em uma outra modalidade de um composto de Fórmula I ou um sal, éster ou pró-fármaco deste, incluindo um isômero R
25 ou S deste:

R^1 é H, alquil (incluindo alquil de cadeia linear, ramificada, e cíclico), aril opcionalmente substituído, heterociclo opcionalmente substituído, alquil ou aril éter;

R^2 e R^6 são independentemente alquil, alquil éter,
30 aril éter, halogênio, ou hidroxí;

1 R^3 e R^5 são independentemente alquil éster, aril éster, silil éster, alquil amida, aril amida, ciano, ou nitro;

5 $R^{2'}$ e $R^{6'}$ são independentemente H, alquil, alquil éter, aril éter, halogênio, hidroxí, nitro, ou heterociclo opcionalmente substituído;

10 $R^{3'}$ e $R^{5'}$ são independentemente H, alquil opcionalmente substituído, alquil éter, aril éter, halogênio, hidroxí, ou heterociclo opcionalmente substituído; e

$R^{4'}$ é independentemente H, alquil opcionalmente substituído, alquil éter, aril éter, halogênio, hidroxí, nitro, ou heterociclo opcionalmente substituído.

15 Em uma outra modalidade, um ou mais dos compostos são um composto de Fórmula I ou um sal, éster ou pró-fármaco desse, incluindo um isômero R ou S destes, em que:

R^1 é H, alquil (incluindo alquil de cadeia linear, ramificada, e cíclico), aril opcionalmente substituído, heterociclo opcionalmente substituído, ou alquil;

20 R^2 e R^6 são independentemente alquil, alquil éter, aril éter, halogênio, ou hidroxí;

R^3 e R^5 são independentemente alquil éster, aril éster, silil éster, alquil amida, aril amida, ciano, ou nitro;

25 $R^{2'}$ e $R^{6'}$ são independentemente H, alquil, alquil éter, aril éter, halogênio, hidroxí, nitro, ou heterociclo opcionalmente substituído;

30 $R^{3'}$ e $R^{5'}$ são independentemente H, alquil opcionalmente substituído, alquil éter, aril éter, halogênio, hidroxí, ou heterociclo opcionalmente

substituído; e

$R^{4'}$ é independentemente H, alquil opcionalmente substituído, alquil éter, aril éter, halogênio, hidroxí, nitro, ou heterociclo opcionalmente substituído.

5 Em uma outra modalidade, no composto de Fórmula I, ou um sal, éster ou pró-fármaco deste, incluindo um isômero R ou S destes:

R^1 é H, alquil incluindo de cadeia linear, por exemplo, metil; alquil ramificado, por exemplo, isopropil;
10 alquil cíclico, por exemplo, ciclohexil; aril substituído, por exemplo, o-clorofenil; heterociclo substituído, por exemplo, 2-metil furil; alquil éter, por exemplo, metoxi; ou aril éter, por exemplo, fenoxi;

$R^2 = R^6$ e cada um é alquil, por exemplo, metil; alquil
15 éter, por exemplo, etoxi; ou halogênio, por exemplo, F;

$R^3 = R^5$ e cada um é alquil éster, por exemplo, etil éster; aril éster, por exemplo, benzoato; silil éster; alquil amida, por exemplo, metil amida; aril amida, por exemplo, fenil amida; ciano; ou nitro;

20 $R^{2'}$ e $R^{6'}$ são independentemente H, alquil, por exemplo, metil; alquil éter, por exemplo, etoxi; aril éter, por exemplo, fenoxi; halogênio, por exemplo, F; hidroxí; nitro; ou heterociclo, por exemplo, 2-metil furil;

$R^{3'}$ e $R^{5'}$ são independentemente H, alquil, por
25 exemplo, metil; alquil éter, por exemplo, etoxi; aril éter, por exemplo, fenoxi; halogênio, por exemplo, F; hidroxí; nitro; ou heterociclo, por exemplo, 2-metil furil; e

$R^{4'}$ é H, alquil, por exemplo, metil; alquil éter, por exemplo, etoxi; aril éter, por exemplo, fenoxi, halogênio,
30 por exemplo, F; hidroxí; nitro; ou heterociclo, por

exemplo, 2-metil furil.

Em uma modalidade, o composto é um composto de Fórmula I, ou um sal, éster ou pró-fármaco deste, incluindo isômeros R e S destes, em que:

5 R^1 é H;

R^2 e R^6 são independentemente alquil, por exemplo, metil ou etil;

R^3 e R^5 são independentemente ciano ou alquil éster;

$R^{2'}$ e $R^{6'}$ são independentemente H, halo ou nitro;

10 $R^{3'}$ e $R^{5'}$ são independentemente H ou halo; e

$R^{4'}$ é independentemente H, alquil, alquil éter, halo, ou nitro.

Em uma outra modalidade, o composto é um composto de Fórmula I, ou um sal, éster ou pró-fármaco deste, incluindo
15 isômeros R e S destes, em que:

R^1 é H;

R^2 e R^6 são independentemente alquil;

R^3 e R^5 são independentemente alquil éster, em que, em
pelo menos um de R^2 e R^3 , o alquil do alquil éster
20 compreende pelo menos 10, 20 ou 30 átomos de carbono, por exemplo, 10 a 30 átomos de carbono;

$R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$ e $R^{6'}$ são independentemente H, halo, ou nitro.

Em uma outra modalidade, o composto é um composto de
25 Fórmula I, ou um sal, éster ou pró-fármaco deste, incluindo isômeros R e S destes, em que:

R^1 é H;

R^2 e R^6 são cada um alquil, por exemplo, metil;

R^3 e R^5 são independentemente $C(O)OCH_2CH_2O$ alquil, em
30 que o alquil é, por exemplo metil, e é opcionalmente

substituído;

$R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$ e $R^{6'}$ são independentemente H, halo, ou nitro.

Em uma outra modalidade, o composto é um composto de
5 Fórmula I, ou um sal, éster ou pró-fármaco deste, incluindo isômeros R e S destes, em que:

R^1 é H;

R^2 e R^6 são cada um alquil, por exemplo, metil;

R^3 e R^5 são independentemente C(O)Oalquil, em que o
10 alquil é substituído com alquenil ou alquinil, por exemplo, R^3 e R^5 são C(O)OCH₂CHCH₂;

$R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$ e $R^{6'}$ são independentemente H, halo, ou nitro.

Em uma outra modalidade, o composto é um composto de
15 Fórmula I, ou um sal, éster ou pró-fármaco deste, incluindo isômeros R e S destes, em que:

R^1 é H;

R^2 e R^6 são cada um CH₂Oalquil, por exemplo, CH₂OCH₃;

R^3 e R^5 são independentemente C(O)Oalquil, por
20 exemplo, C(O)OCH₃;

$R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$ e $R^{6'}$ são independentemente H, halo, ou nitro.

Em uma outra modalidade, o composto é um composto de
Fórmula I, ou um sal, éster ou pró-fármaco deste, incluindo
25 isômeros R e S destes, em que:

R^1 é H;

R^2 e R^6 são cada um alquil, por exemplo, metil;

R^3 e R^5 são independentemente C(O)Oalquil, por exemplo
C(O)OCH₂CH₃, ou C(O)OCH₂C(CH₃)₃;

30 $R^{2'}$ e $R^{6'}$ são independentemente H, F, Br, ou nitro.

$R^{3'}$ e $R^{5'}$ são cada um H.

$R^{4'}$ é H ou halo.

Em uma outra modalidade, o composto é um composto de
Fórmula I, ou um sal, éster ou pró-fármaco deste, incluindo
5 isômeros R e S destes, em que:

R^1 é H;

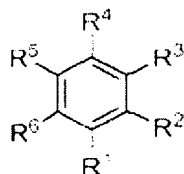
R^2 e R^6 são cada um alquil, por exemplo metil;

R^3 e R^5 são independentemente C(O)Oalquil, por exemplo
C(O)OCH₂CH₃, ou C(O)OCH₂C(CH₃)₃;

10 $R^{2'}$ e $R^{6'}$ são cada um H ou F e não o mesmo;

$R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$ são independentemente H ou Br.

Em uma outra modalidade, o composto útil nos métodos e
composições aqui revelados é um composto de Fórmula II, ou
um sal, éster ou pró-fármaco deste, incluindo um isômero R
15 ou S desses, em que:



II

20

R^1 é heterociclo, opcionalmente substituído com um ou
mais de alquil, alquil éter, aril éter, alquilaril,
arilalquil, halogênio, hidroxil, alquil éster opcionalmente
substituído, aril opcionalmente substituído éster, alquil
25 amida, aril amida, ou nitro;

R^2 e R^6 são independentemente opcionalmente alquil
substituído, heteroalquil, alquil éter, aril éter,
halogênio, hidroxil, nitro, ciano ou heterociclo; e

R^3 e R^5 são independentemente H, alquil, alquil éter,
30 aril éter, halogênio, hidroxil, nitro ou heterociclo;

R^4 é H, alquil, alquil éter, aril éter, halogênio, hidroxí, nitro, ciano ou heterociclo; em que, em uma modalidade, pelo menos dois de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são nitro.

5 Em uma outra modalidade, o composto é um composto de Fórmula II, ou um sal, éster ou pró-fármaco deste, incluindo um isômero R ou S destes, em que:

R^1 é heterociclo, opcionalmente substituído com um ou mais de alquil, alquil éter, aril éter, alquilaril, 10 arilalquil, halogênio, hidroxí, alquil éster opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído éster, alquil amida, aril amida;

R^2 e R^6 são independentemente opcionalmente alquil substituído, heteroalquil, alquil éter, aril éter, 15 halogênio, hidroxí, ciano ou heterociclo;

R^3 e R^5 são independentemente H, alquil, alquil éter, aril éter, halogênio, hidroxí ou heterociclo; e

R^4 é H, alquil, alquil éter, aril éter, halogênio, hidroxí, nitro, ciano ou heterociclo.

20 Em uma outra modalidade, o composto é um composto de Fórmula II, ou um sal, éster ou pró-fármaco deste, incluindo um isômero R ou S destes, em que:

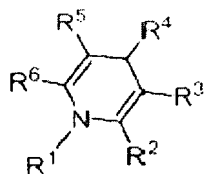
R^1 é heterociclo não substituído, por exemplo, furil, ou é opcionalmente heterociclo substituído com alquil, por 25 exemplo, metil; alquil éter, por exemplo, metoxi; aril éter, por exemplo, fenoxi; halogênio, por exemplo, F; hidroxí; alquil éster, por exemplo, etil éster; aril éster, por exemplo, benzoato; alquil amida, por exemplo, metil amida; aril amida, por exemplo, fenil amida; nitro; ou 30 ciano;

$R^2 = R^6$ e são cada H, alquil opcionalmente substituído, por exemplo, metil; alquil éter, por exemplo metoxi; aril éter, por exemplo, fenoxi; halogênio, por exemplo, F; hidroxil; nitro; ciano; ou heterociclo, por exemplo, pirazol;

$R^3 = R^5$ e são cada H, alquil, por exemplo, metil; alquil éter, por exemplo, metoxi; aril éter, por exemplo, fenoxi; halogênio, por exemplo, F; hidroxil; nitro; ciano, ou heterociclo, por exemplo, pirazol;

R^4 é H, alquil, por exemplo, metil; alquil éter, por exemplo, metoxi; aril éter, por exemplo, fenoxi; halogênio, por exemplo, F; hidroxil; nitro; ciano; ou heterociclo, por exemplo, pirazol.

Em uma outra modalidade, o composto útil nos métodos e composições aqui revelados é um composto de Fórmula III, ou um sal, éster ou pró-fármaco deste, incluindo um isômero R ou S destes, em que:



III

R^1 é alquil incluindo de cadeia linear, ramificada, ou alquil cíclico; aril opcionalmente substituído; heterociclo opcionalmente substituído; alquil; aril éter; ou aril-O- (aril opcionalmente substituído);

R^2 e R^6 são independentemente alquil, alquil éter, aril éter, halogênio ou hidroxil;

R^3 e R^5 são independentemente alquil éster, aril éster, silil éster, alquil amida, aril amida, ciano ou

nitro;

R^4 é alquil (incluindo de cadeia linear, ramificada e cíclica) ou heterociclo opcionalmente substituído, por exemplo, com um ou mais de alquil, alquil éter, aril éter, halogênio, hidroxil, alquil éster, aril éster, alquil amida, aril amida ou nitro;

Em uma outra modalidade do composto de Fórmula III, ou um sal, éster ou pró-fármaco deste, incluindo um isômero R ou S destes, em que:

R^1 é H, alquil (incluindo de cadeia linear, por exemplo, metil; ramificado, por exemplo, isopropil; cíclico, por exemplo, ciclohexil); aril opcionalmente substituído, por exemplo, o-clorofenil; heterociclo substituído (substituído em uma ou mais posições por alquil, por exemplo, metil; alquil éter, por exemplo, metoxil; aril éter, por exemplo, fenoxil; halogênio, por exemplo, F; hidroxil; alquil éster, por exemplo, etil; aril éster, por exemplo, benzoato; alquil amida, por exemplo, metil amida; aril amida, por exemplo, fenil amida; nitro; ou ciano) heterociclo não substituído, por exemplo, furil; alquil éter, por exemplo, metoxil; ou aril éter, por exemplo, fenoxil;

$R^2 = R^6$ e são cada um alquil, por exemplo, metil; alquil éter, por exemplo, etoxil; halogênio, por exemplo, F; ou hidroxil;

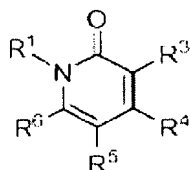
$R^3 = R^5$ e são cada um alquil éster, por exemplo, etil; aril éster, por exemplo, benzoato; silil éster; alquil amida, por exemplo, metil; aril amida, por exemplo, fenil; ciano; ou nitro; e

R^4 é alquil (incluindo de cadeia linear, por exemplo,

metil; ramificado, por exemplo, isopropil; cíclico, por exemplo, ciclohexil); aril opcionalmente substituído, por exemplo, o-clorofenil; heterociclo substituído (substituído em uma ou mais posições por alquil, por exemplo, metil; 5 alquil éter, por exemplo, metoxi; aril éter, por exemplo, fenoxi; halogênio, por exemplo, F; hidroxil; alquil éster, por exemplo, etil éster; aril éster, por exemplo, benzoato; alquil amida, por exemplo, metil amida; aril amida, por exemplo, fenil amida; nitro; ou ciano); ou heterociclo não 10 substituído, por exemplo, furil.

Em uma outra modalidade, o composto útil nos métodos e composições aqui revelados é um composto de Fórmula IV, ou um sal, éster ou pró-fármaco deste, incluindo um isômero R ou S destes, em que:

15



IV

R¹ é H, alquil (incluindo de cadeia linear, 20 ramificada, e cíclica); aril opcionalmente substituído; ou heterociclo opcionalmente substituído;

R³ é ciano, nitro, alquil éster, aril éster, silil éster, alquil amida ou aril amida;

R⁴ é alquil, haloalquil, ciano, aril não substituído, 25 aril substituído (substituído em uma ou mais posições por, por exemplo, ciano, nitro, halo, éster, carboxílico ou carbonil); heterociclo não substituído, heterociclo substituído (substituído em uma ou mais posições por, por exemplo, alquil, alquil éter, aril, aril éter, halogênio, 30 hidroxil, éster, alquil éster, aril éster, alquil amida,

aril amida, nitro ou ciano); e

R^5 e R^6 são cada um independentemente H, alquil éster, aril éster, silil éster, alquil amida, aril amida, ciano, nitro, alquil éter, aril éter, halogênio, hidroxil, alquil
5 (incluindo de cadeia linear, ramificada, e cíclica), ou aril opcionalmente substituído.

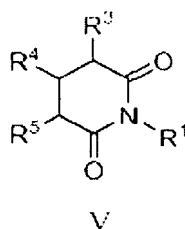
Em uma outra modalidade, o composto é um composto de Fórmula IV, ou um sal, éster ou pró-fármaco deste, incluindo um isômero R ou S destes, em que:

10 R^1 é H, alquil (incluindo de cadeia linear, por exemplo, metil; ramificado, por exemplo, isopropil; cíclico, por exemplo, ciclohexil; aril substituído, por exemplo, o-clorofenil); heterociclo substituído (substituído em uma ou mais posições por alquil, por
15 exemplo, metil; alquil éter, por exemplo, metoxil; aril éter, por exemplo, fenoxil; halogênio, por exemplo, F; hidroxil; alquil éster, por exemplo, etil; aril éster, por exemplo, benzoato; alquil amida, por exemplo, metil; aril amida, por exemplo, fenil; nitro, ou ciano) ou heterociclo
20 não substituído, por exemplo, furil;

$R^3 = R^5 = R^6$ e são H, alquil éster, por exemplo, etil; aril éster, por exemplo, benzoato; silil éster; alquil amida, por exemplo, metil amida; aril amida, por exemplo, fenil amida; ciano; nitro; alquil éter, por exemplo, metoxil; e aril éter, por exemplo, fenoxil; halogênio, por
25 exemplo, F; hidroxil; alquil (incluindo de cadeia linear, por exemplo, metil; ramificado, por exemplo, isopropil; e cíclico, por exemplo, ciclohexil); aril opcionalmente substituído, por exemplo, o-clorofenil; ou aril não
30 substituído, por exemplo, naftil; e

R⁴ é heterociclo substituído (substituído em uma ou mais posições por alquil, por exemplo, metil; alquil éter, por exemplo, metoxi; aril; aril éter, por exemplo, fenoxi; halogênio, por exemplo, F; hidroxil; alquil éster, por exemplo, etil éster; aril éster, por exemplo, benzoato; alquil amida, por exemplo, metil amida; aril amida, por exemplo, fenil amida; nitro; ou ciano) ou heterociclo não substituído, por exemplo, furil.

Em uma outra modalidade, o composto útil nos métodos e composições aqui revelados é um composto de Fórmula V, ou um sal, éster ou pró-fármaco deste, incluindo um isômero R ou S destes, em que:



R¹ é substituído ou aril não substituído, alquil, alquil éter, aril éter substituído ou não substituído (por exemplo, 4(4-clorofenoxi)fenil), heterociclo substituído (substituído em diferentes posições por alquil, alquil éter, aril éter, halogênio, hidroxil, alquil éster, aril éster, alquil amida, aril amida, nitro, ou ciano), heterociclo não substituído, ou halogênio;

R³, R⁴ e R⁵ são independentemente H, alquil éster, aril éster, silil éster, alquil amida, aril amida, ciano, nitro, alquil éter, aril éter, halogênio, hidroxil, alquil (incluindo de cadeia linear, ramificada, ou cíclico), aril substituído, aril não substituído, ou heterociclo.

Em uma outra modalidade, o composto é um composto de Fórmula V, ou um sal, éster ou pró-fármaco deste, incluindo

um isômero R ou S destes, em que:

R^1 é aril substituído, por exemplo, o-clorofenil; aril não substituído, por exemplo, naftil; alquil, por exemplo, metil; alquil éter, por exemplo, metoxi; aril éter substituído, por exemplo, 4(4-clorofenoxi)fenil; aril éter não substituído, por exemplo, fenoxifenil; substituído (em uma ou mais posições por alquil, por exemplo, metil; alquil éter, por exemplo, metoxi; aril éter, por exemplo, fenoxi; halogênio, por exemplo, F; hidroxil; alquil éster, por exemplo, etil; aril éster, por exemplo, benzoato; alquil amida, por exemplo, metil amida; aril amida, por exemplo, fenil amida; nitro; ou ciano) ou heterociclo não substituído, por exemplo, piperidina; e

$R^3 = R^4 = R^5$ e cada um é H, alquil éster, por exemplo, etil; aril éster, por exemplo, benzoato; silil éster; alquil amida, por exemplo, metil amida; aril amida, por exemplo, fenil amida; ciano; nitro; alquil éter, por exemplo, metoxi; aril éter, por exemplo, fenoxi; halogênio, por exemplo, F; hidroxil; alquil (incluindo de cadeia linear, por exemplo, metil; ramificado, por exemplo, isopropil; e cíclico, por exemplo, ciclohexil); aril substituído, por exemplo, o-clorofenil; ou aril não substituído, por exemplo, fenil.

Em uma outra modalidade de um composto de Fórmula V:

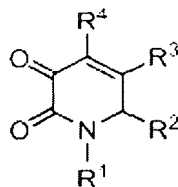
R^1 é fenoxifenil substituído com halo;

$R^3 = R^5 = H$; e

R^4 é fenil opcionalmente substituído, substituído, por exemplo, com OH ou halo.

Em uma outra modalidade, o composto útil nos métodos e composições aqui revelados é um composto de Fórmula VI, ou

um sal, éster ou pró-fármaco deste, incluindo um isômero R ou S destes, em que:



VI

R¹ e R³ são independentemente alquil éter, aril éter, halogênio, hidroxil, alquil (incluindo de cadeia linear, ramificada, ou cíclico), aril substituído ou aril não substituído; e

R² e R⁴ são independentemente H, alquil éter, aril éter substituído e não substituído, heterociclo substituído (substituído em uma ou mais posições, por exemplo, por alquil, alquil éter, aril éter, halogênio, hidroxil, alquil éster, aril éster, alquil amida, aril amida, nitro, ou ciano), heterociclo não substituído, halogênio, hidroxil, alquil éster, aril éster, silil éster, alquil amida, aril amida, ciano ou nitro.

Em uma outra modalidade, o composto é um composto de Fórmula VI, ou um sal, éster ou pró-fármaco deste, incluindo um isômero R ou S destes, em que:

R¹ = R³ e é alquil éter, por exemplo, metoxil; aril éter substituído, por exemplo, 4(4-clorofenoxil)fenil; aril éter não substituído, por exemplo, metoxil fenil; halogênio, por exemplo, F; hidroxil; alquil, incluindo de cadeia linear, por exemplo, metil; ramificado, por exemplo, isopropil; ou cíclico, por exemplo, ciclohexil); aril substituído, por exemplo, o-clorofenil; ou aril não substituído, por exemplo, fenil; e

R² = R⁴ é H, alquil éter, por exemplo, metoxil; aril

éter substituído, por exemplo, 4(4-clorofenoxi)fenil; aril
 éter não substituído, por exemplo, metoxi fenil;
 heterociclo substituído (substituído, por exemplo, em uma
 ou mais posições por alquil, por exemplo, metil; alquil
 5 éter, por exemplo, metoxi; aril éter, por exemplo, fenoxi;
 halogênio, por exemplo, F; hidroxil; alquil éster, por
 exemplo, etil; aril éster, por exemplo, benzoato; alquil
 amida, por exemplo, metil; aril amida, por exemplo, fenil;
 nitro; ou ciano); heterociclo não substituído, por exemplo,
 10 pirazol; halogênio, por exemplo, F; hidroxil; alquil éster,
 por exemplo, etil; aril éster, por exemplo, benzoato; silil
 éster; alquil amida, por exemplo, metil amida; aril amida,
 por exemplo, fenil amida; ciano; ou nitro.

Em uma outra modalidade do composto de Fórmula VI, ou
 15 um sal, éster ou pró-fármaco deste, incluindo um isômero R
 ou S destes, em que:

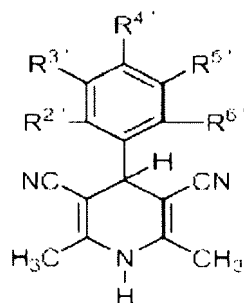
R^1 é alquil, que em uma modalidade é C_{3-12} alquil, por
 exemplo, cicloalquil, incluindo ciclohexil ou ciclopentil;

R^2 e R^4 são independentemente H ou halo; e

20 R^3 é aril não substituído ou substituído, por exemplo,
 fenil substituído, por exemplo, com halo.

Em uma outra modalidade, a composto de Fórmula VII, ou
 um sal, éster ou pró-fármaco deste, incluindo um isômero R
 ou S destes, é fornecido:

25



30

VII

Em que:

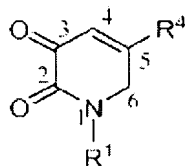
$R^{4'}$ é H, halo, alquil ou aril;

$R^{3'}$ e $R^{5'}$ são independentemente H, halo, alquiloxi, hidroxil ou aril; e

5 $R^{2'}$ e $R^{6'}$ são independentemente H, halo, alquil ou aril.

Em uma outra modalidade, um composto de Fórmula VII, ou um sal, éster ou pró-fármaco deste, incluindo um isômero R ou S destes, é fornecido:

10



VIII

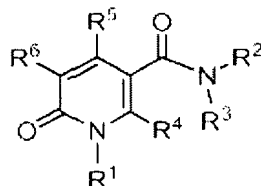
Em que:

15 R^4 é aril opcionalmente substituído, por exemplo, fenil opcionalmente substituído com halo; e

R^1 é alquil, por exemplo, cicloalquil.

Em uma outra modalidade, o composto é um composto de Fórmula IX, ou a pró-fármaco, ou sal deste, incluindo um

20 isômero R ou S:



IX

25 em que:

R^1 é alquil, hidrogênio, aril substituído (por exemplo, com halogênio, éter, alquil, haloalquil ou hidroxil) ou aril não substituído;

R^2 , R^3 e R^4 são independentemente alquil, haloalquil, tialquil, hidroxil, hidrogênio, aril substituído

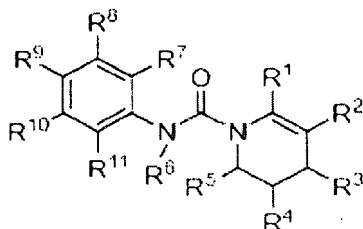
30

(substituído, por exemplo, com halogênio, éter, haloéter, alquil, haloalquil, ou hidroxil), aril não substituído, heterociclo substituído (substituído, por exemplo, com alquil, halogênio, haloalquil, ou amida) ou heterocíclico
5 não substituído;

R^5 é alquil, haloalquil, hidroxil, hidrogênio, éter, haloéter;

R^6 é nitro, ciano, hidrogênio, éster, amida, carboxílico, ou carbonil.

10 Em uma outra modalidade, o composto é um composto de Fórmula X, ou um pró-fármaco, ou sal deste, incluindo um isômero R ou S:

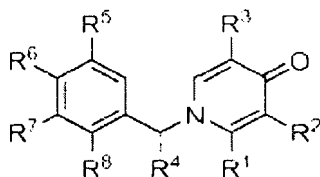


X

Em que R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} e R^{11} são independentemente, alquil, haloalquil, hidroxil, hidrogênio, éter, haloéter, tioalquil, halogênio; e
20

R^2 e R^4 são independentemente amida, éster, carboxílico ou nitro.

Em uma outra modalidade, o composto é um composto de Fórmula XI, ou a pró-fármaco, ou sal deste, incluindo um
25 isômero R ou S:



Fórmula XI

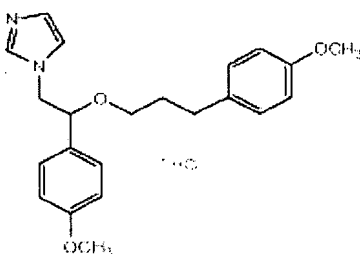
30 Em que R^2 é alquil éster, aril éster, alquil amida,

aril amida, hidrogênio, carboxílico, nitro ou ciano; e

R^3 , R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 são independentemente alquil, haloalquil, hidroxil, H, éter, haloéter, tioalquil ou halogênio.

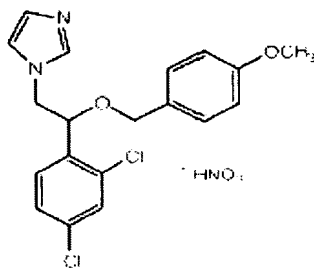
5 Outros exemplos de um composto ou qualquer combinação de dois, três ou mais de tais compostos, que são úteis nos métodos e composições aqui revelados, são listados abaixo. Em uma modalidade, o composto pode diminuir CCE, por exemplo, em pelo menos cerca de 10% ou mais em células que, 10 por exemplo, superexpressam APP ou um fragmento deste, e opcionalmente reduzem a produção de β -amilóide, por exemplo, em pelo menos cerca de 20% ou mais, em células cultivadas que superexpressam APP ou um fragmento deste.

15 SKF 96365, cloridrato de 1-[beta-[3-(4-metoxifenil)propoxi]-4-metoxifenetil]-1H-imidazol:



20

econazol, (RS)-1-[2,4-dicloro-beta-(p-clorobenzil-oxi)fen-etil]imidazol nitrato:

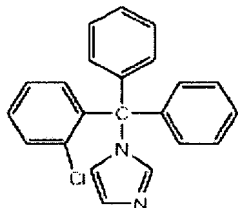


25

30 clotrimazol, 1-[(2-clorofenil)difenilmetil]-1H-imidazol (e outros inibidores de citocromo P-450 com base em imidazol de captação de cátion divalente que são

mediados por esvaziamento de estoques intracelulares induzidos por esvaziamento do cálcio intracelular, como por exposição a soluções livres de cálcio):

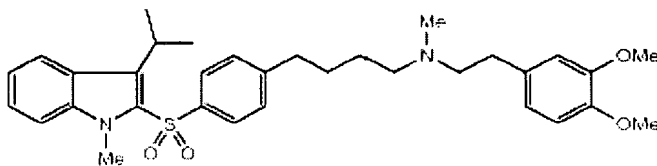
5



SR33805, 3,4-dimetoxi-N-metil-N-[3-[4-[1-metil-3-(1-metiletil)-1H-indol-2-il]sulfonil]fenoxi]propil]

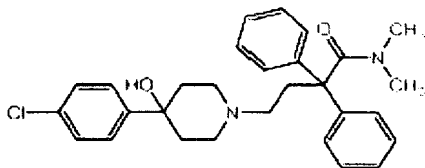
10 benzenoetanamina oxalato, e outros potentes antagonistas de cálcio que ligam alostericamente à subunidade α_1 de canais de cálcio de tipo L:

15

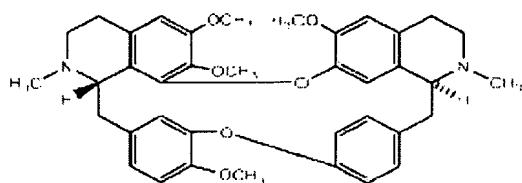


loperamida, 4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-N,N-dimetil- α,α -difenil-1-peperidinabutanamida, um bloqueador de canal de cálcio bem como um agente antidiarréia com alta afinidade por receptores opióides periféricos e centrais (em baixas concentrações micromolares), loperamida bloqueia 20 canais de cálcio de ativados por alta voltagem de espectro neuronal (HVA) e em altas concentrações ele reduz o fluxo de cálcio através de canais operados por receptor de N-metil-D-aspartate (NMDA):

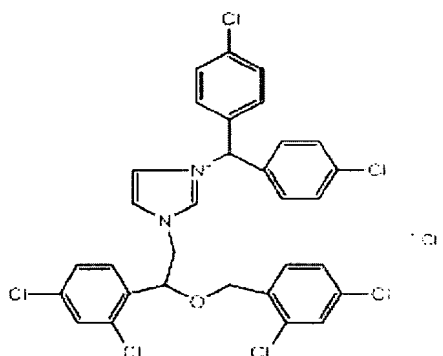
25



tetrandrina (Tet), um alcalóide de bis-benzilisoquinolina isolados da raiz herbal de medicina 30 Chinesa de *Stephania tetrandra*:

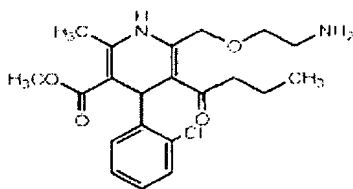


cloreto de calmidazolio (R24571), cloreto de 1-[bis(p-clorofenil)metil]-3-[2-(2,4-dicloro-(3-(2,4-diclorobenzil-oxi)fenetil))]-imidazolio, que se liga de modo reversível a calmodulina, assim inibindo a ativação de enzima mediada por calmodulina, e outros inibidores de ativação de enzima mediada por calmodulina (R24571 também bloqueiam canal de sódio e canais de cálcio *voltage-gated*, inibe a ativação induzida por cálcio/calmodulina de quinase de cadeia leve de miosina em uma maneira dependente de concentração, e inibe calmodulina N-metiltransferase):



amlodipina, (R,S)-3-etil-5-metil-2-(2-aminoetoximetil)-4-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-6-metil-3,5-piridinadicarboxilato benzenossulfonato, um antagonista de cálcio de dihidropiridina que inibe o influxo de transmembrana de íons de cálcio para músculo liso vascular e músculo cardíaco (amlodipina se liga a sítios de ligação de dihidropiridina e não dihidropiridina e inibe o influxo de íon cálcio por todas as membranas celulares seletivamente, tendo um maior efeito sobre células de músculo liso vascular que sobre células de músculo

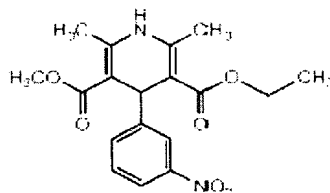
cardíaco) :



5

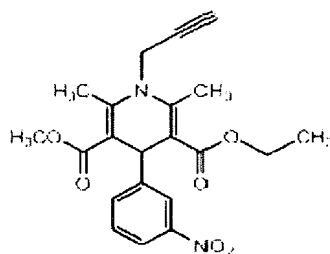
nitrendipina ácido (1,4-Dihidro-2,6-dimetil-4-(meta-nitrofenil)-3,5-piridina-dicarboxílico, etil metil éster (etil metil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(metanitrofenil)-3,5-piridina dicarboxilato), e outros bloqueadores de canal de

10 cálcio de dihidropiridina:



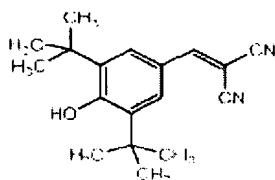
15

N-propargilnitrendipina (MRS1845), ácido 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitro-fenil)-1-(2-propinil)-3,5-piridinadicarboxílico, etil, metil éster, um bloqueador de canal de cálcio de composto de dihidropiridina:



20

tirfostina A9 ([3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxi-fenil]metileno]propane-dinitrila), e outros inibidores seletivos da atividade de quinase do receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), ou derivados destes:



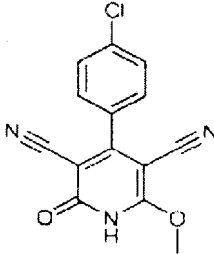
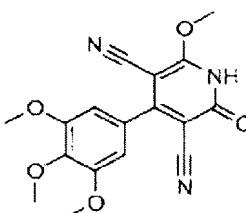
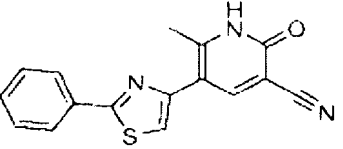
30

Vários outros compostos de dihidropiridina podem ser usados de acordo com os métodos de tratamento e diagnóstico nesta especificação, incluindo, sem limitação, os seguintes compostos e derivados, sais e pró-fármacos destes.

5 Particularmente preferidos são aqueles compostos que podem diminuir CCE, por exemplo, em pelo menos cerca de 10% ou mais em células que superexpressam β -amilóide, e opcionalmente podem reduzir produção de B amilóide, por exemplo, em pelo menos cerca de 20% ou mais nas células.

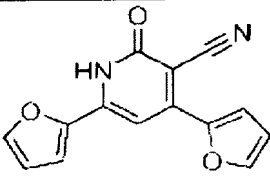
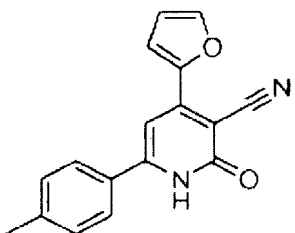
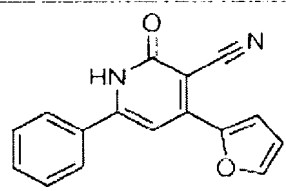
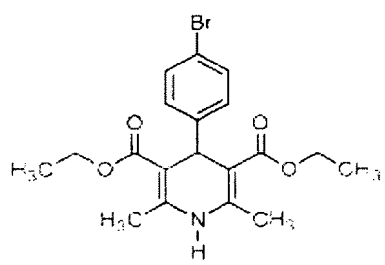
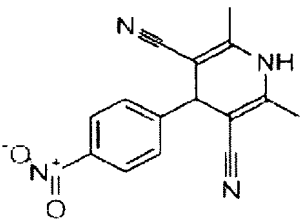
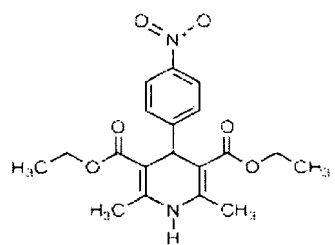
10 Exemplos de compostos são fornecidos na tabela 1, que podem ser obtidos de Maybridge (England):

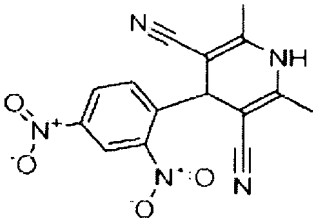
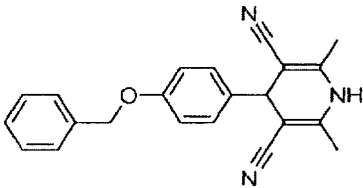
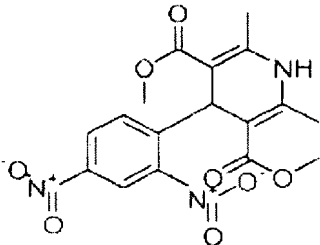
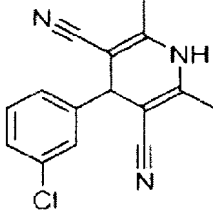
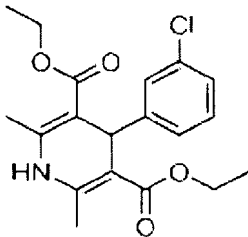
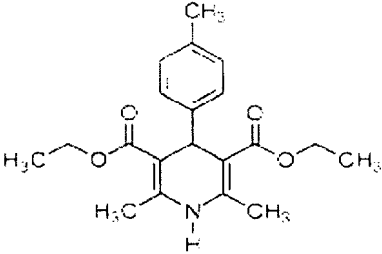
TABELA 1

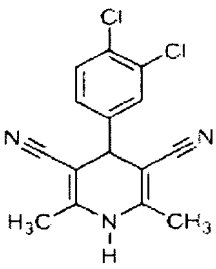
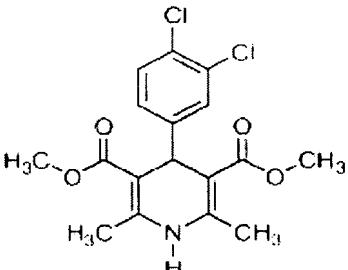
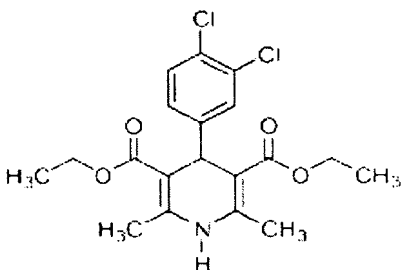
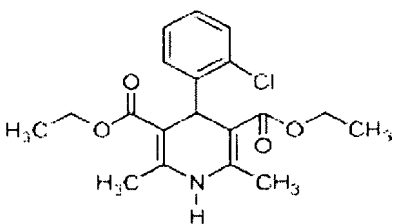
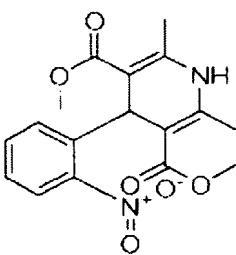
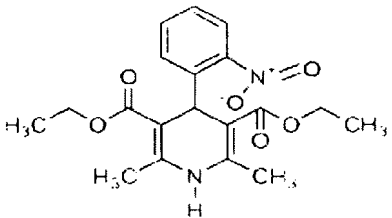
Designacao do Composto	Nome químico	Estrutura
BTB 031	4-(4-clorofenil)-6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrila	
BTB 03173	6-metoxi-2-oxo-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrila	
BTB 09160	6-metil-2-oxo-5-(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrila	

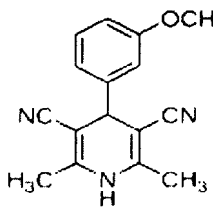
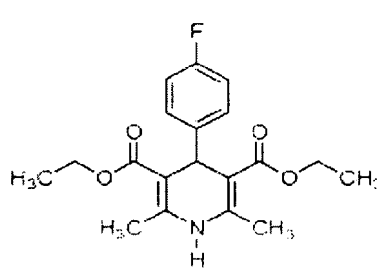
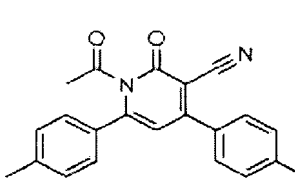
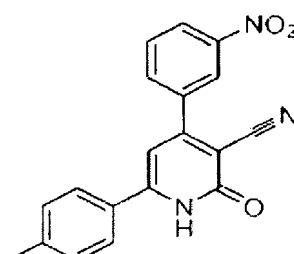
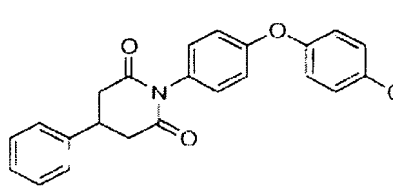
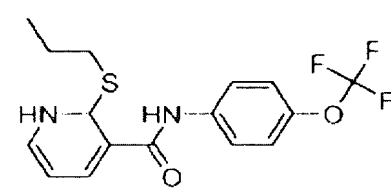
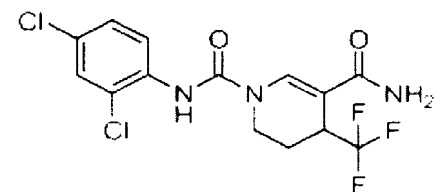
BTB 09214	6-metil-5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrila	
BTB 09261	5-{2-[(3-fluorfenil)tio]acetil}-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrila	
BTB 14328	dietil 4-(clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato	
BTB 14330	dietil 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato	
BTB 14332	dietil 4-(2-furil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato	
CD 04170	dietil 4-{5-[3,5-di(trifluormetil)fenil]-2-furil}-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato	

HC 00063	metil 1-(2,5-dimetoxibenzil)-5-flúor-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato	
HC 00065	metil 5-flúor-4-oxo-1-[(trifluormetil)benzil]-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato	
HTS 00599	3,3-dimetil-1-(4-morfolinofenil) dihidropiridina-2,6(1H,3H)-diona	
HTS 01512	1-ciclohexil-5-fenil-1,6-dihidro-2,3-piridinadiona	
HTS 07578	4-(1,3-difenil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-6-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrila	
HTS 09043	4-metil-2-oxo-6-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrila	
HTS 10306	2-oxo-6-fenil-4-(2-tienil)-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrila	

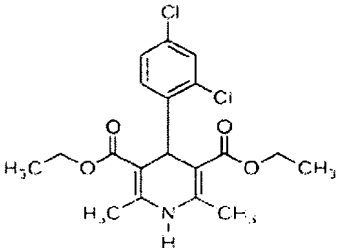
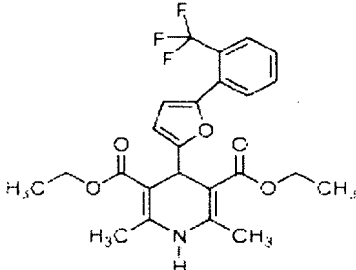
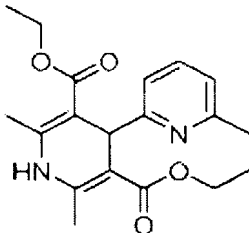
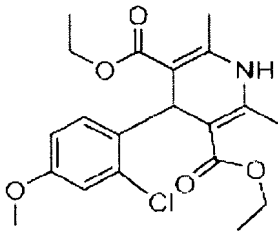
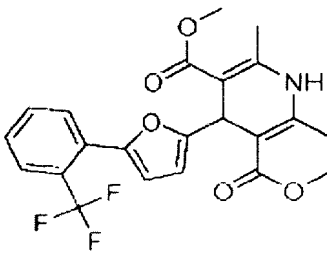
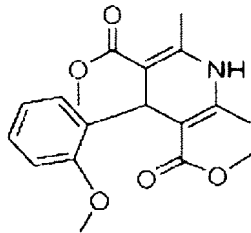
HTS 10308	4,6-di(2-furil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrila	
HTS 10309	4-(2-furil)-6-(4-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrila	
HTS 10310	4-(2-furil)-2-oxo-6-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrila	
JFD 01209	(dietil 4-(4-bromofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato)	
JFD 03265	6-dimetil-4-(4-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrila	
JFD 03266	(dietil 2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato)	

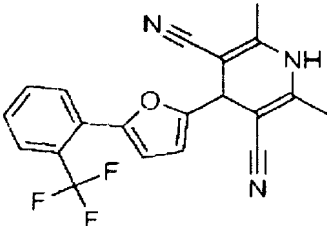
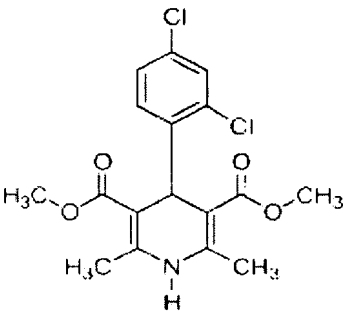
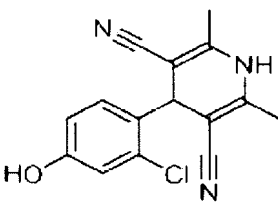
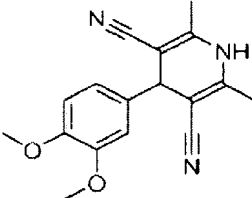
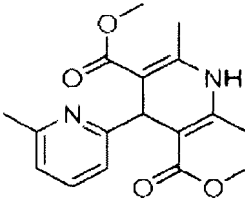
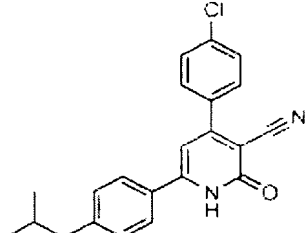
JFD 03267	4-(2,4-dinitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrila	
JFD 03268	4-[4-(benziloxi)fenil]-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrila	
JFD 03269	dimetil 4-(2,4-dinitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato	
JFD 03273	4-(3-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrila	
JFD 03274	dietil 4-(3-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato	
JFD 03282	(dietil 2,6-dimetil-4-(4-metilfenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato)	

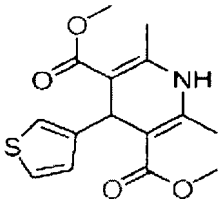
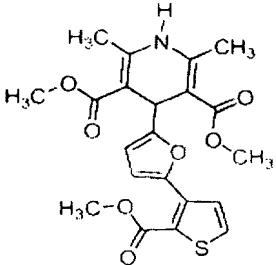
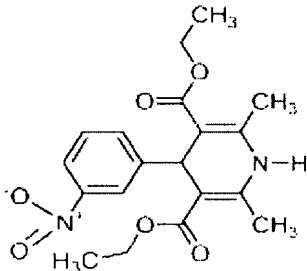
JFD 03292	4-(3,4-diclorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrila	
JFD 03293	dimetil 4-(3,4-diclorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato	
JFD 03294	(dietil 4-(3,4-diclorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato)	
JFD 03305	(dietil 4-(2-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato)	
JFD 03307	dimetil 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato	
JFD 03311	dietil 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato	

JFD 03312	4-(3-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrila	
JFD 03318	diethyl 4-(4-fluorfenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato	
PD 00088	1-acetil-4,6-di(4-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrila	
PD 00090	6-(4-metilfenil)-4-(3-nitrofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrila	
PD 00463	1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-4-fenildihidropiridina-2,6(1H,3H)-diona	
PD 00700	2-(propiltio)-N-[4-(trifluormetoxi)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	
RF 04555	N-1-(2,4-diclorofenil)-4-(trifluormetil)-5,6-dihidropiridina-1,3(4H)-dicarboxamida	

RF 04777	N-(4-clorofenil)-N,1-dimetil-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxamida	
RF 04780	N-(4-clorofenil)-1-etil-N-metil-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	
RF 04781	N-(3,4-diclorofenil)-N,1-dimetil-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxamida	
RH 02165	2-oxo-6-piridin-3-il-4-(trifluormetil)-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrila	
RH 02186	1-amino-2-oxo-6-fenil-4-(trifluormetil)-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrila	
RJC 03342	4-hidroxi-2-metil-6-oxo-5-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carbonitrila	

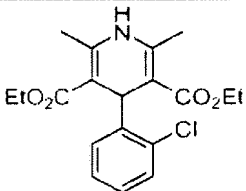
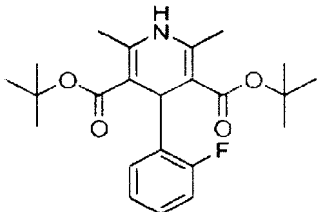
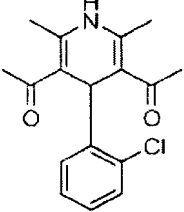
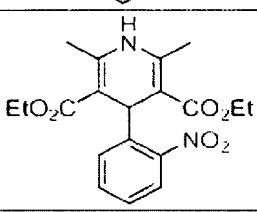
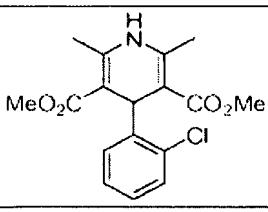
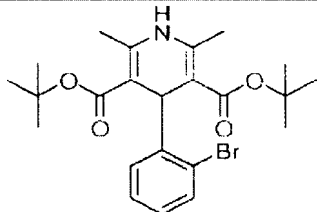
RJC 03403	dietil 4-(2,4-diclorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidro-3,5-piridinadicarboxilato	
RJC 03405	dietil 2,6-dimetil-4-{5-[2-(trifluormetil)fenil]-2-furil}-1,4-dihidro-3,5-piridinadicarboxilato	
RJC 03410	dietil 2,6-dimetil-4-(6-metil-2-piridil)-1,4-dihidro-3,5-piridinadicarboxilato	
RJC 03413	dietil 4-(2-cloro-4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidro-3,5-piridinadicarboxilato	
RJC 03416	dimetil 2,6-dimetil-4-{5-[2-(trifluormetil)fenil]-2-furil}-1,4-dihidro-3,5-piridinadicarboxilato	
RJC 03418	dimetil 4-(2-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidro-3,5-piridinadicarboxilato	

RJC 03419	2,6-dimetil-4-{5-[2-(trifluormetil)fenil]-2-furil}-1,4-dihidro-3,5-piridinadicarbonitrila	
RJC 03423	dimetil 4-(2,4-diclorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidro-3,5-piridinadicarboxilato	
RJC 03424	4-(2-cloro-4-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidro-3,5-piridinadicarbonitrila	
RJC 03427	4-(3,4-dimetoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidro-3,5-piridinadicarbonitrila	
RJC 03437	dimetil 2,6-dimetil-4-(6-metil-2-piridil)-1,4-dihidro-3,5-piridinadicarboxilato	
S 14471	4-(4-clorofenil)-6-(4-isobutilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrila	

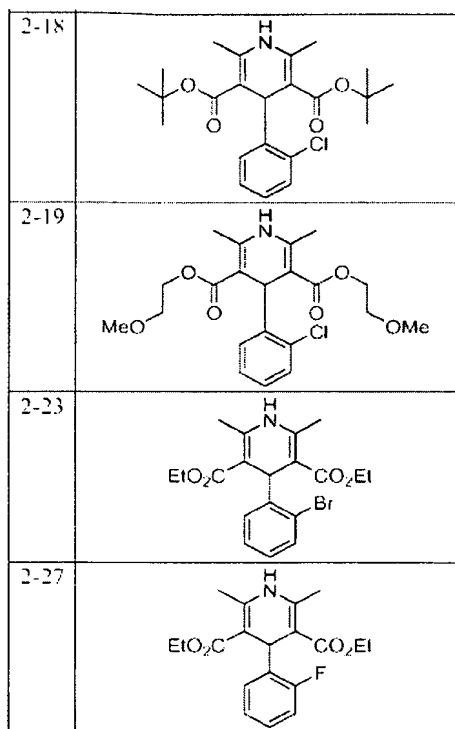
SEW 02066	dimetil 2,6-dimetil-4-(3-tienil)-1,4-dihidro-3,5-piridinadicarboxilato	
SEW 02070	dimetil 4-{5-[2-(metoxycarbonil)-3-tienil]-2-furil}-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato	
XBX 00343	dietil 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato	

Em uma outra modalidade, são fornecidos os seguintes compostos, listados na tabela 2, que podem ser usados nos métodos aqui descritos:

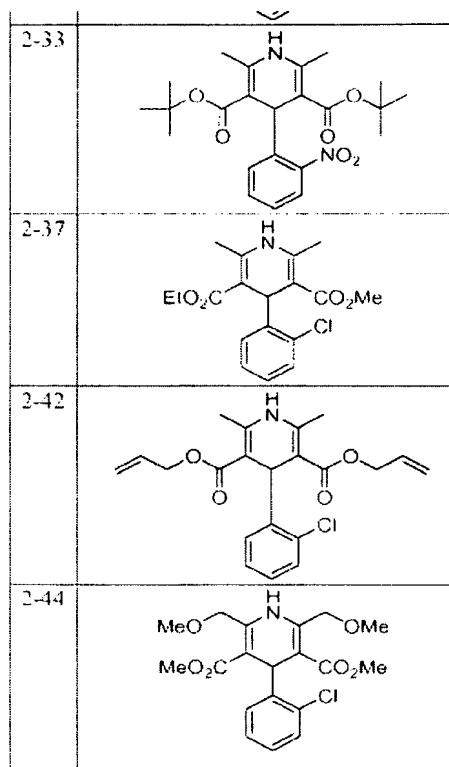
TABELA 2

5	2-11		2-28	
10	2-14		2-29	
15	2-17		2-32	
	2-18	H		

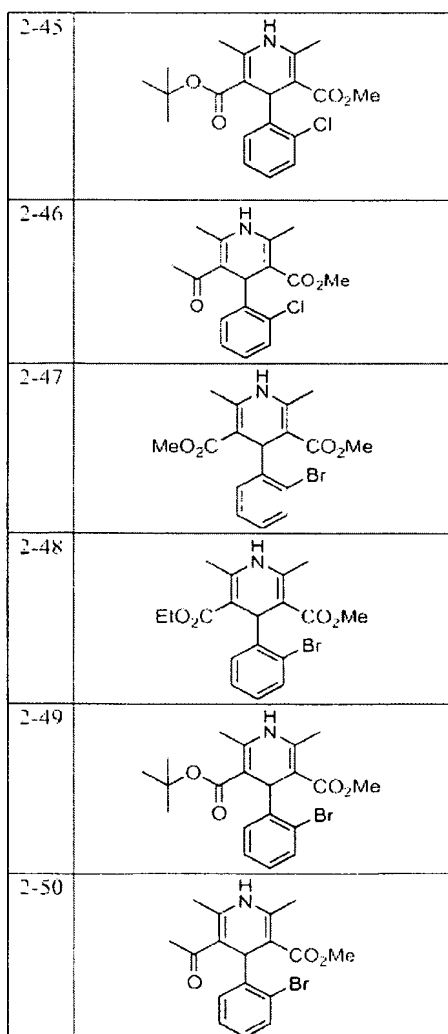
5



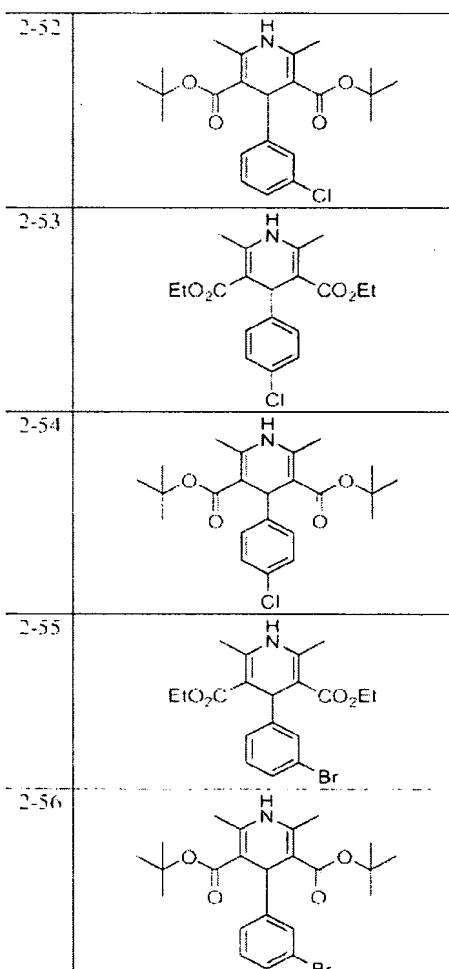
10



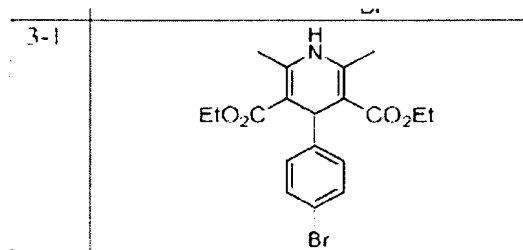
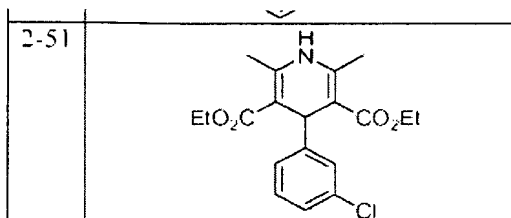
15



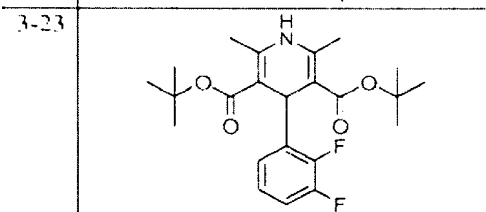
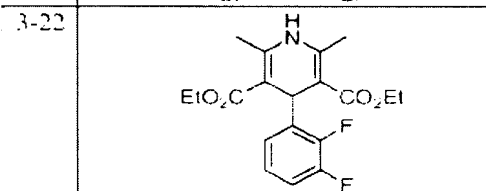
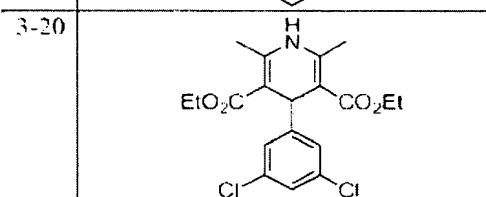
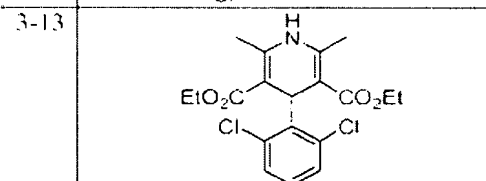
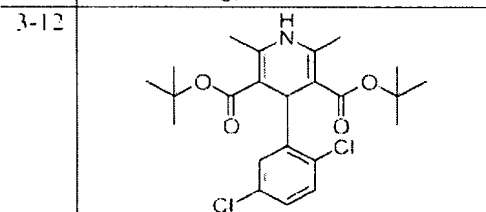
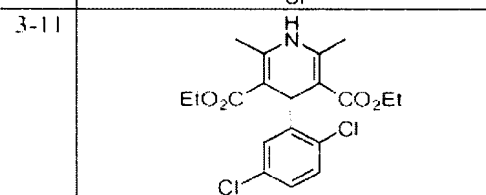
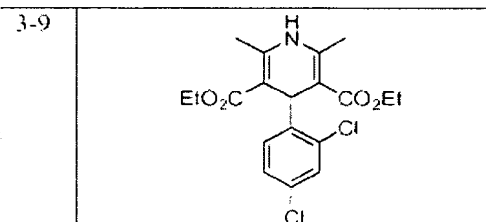
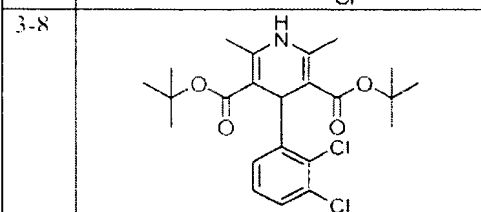
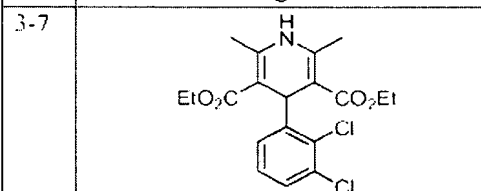
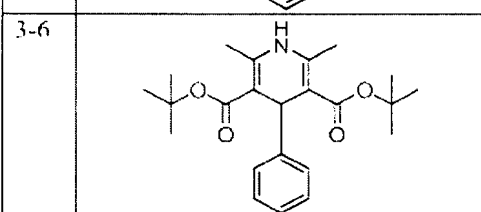
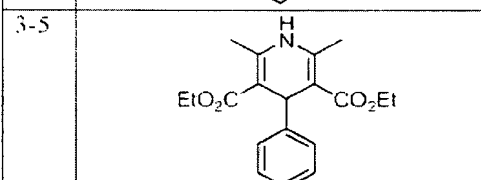
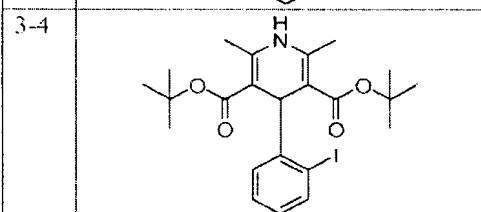
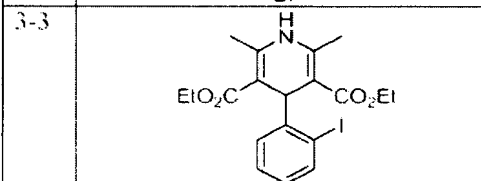
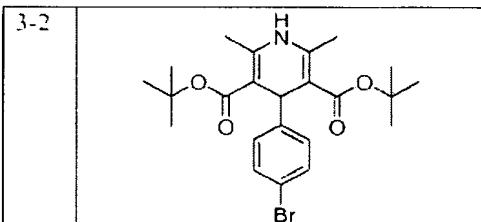
30



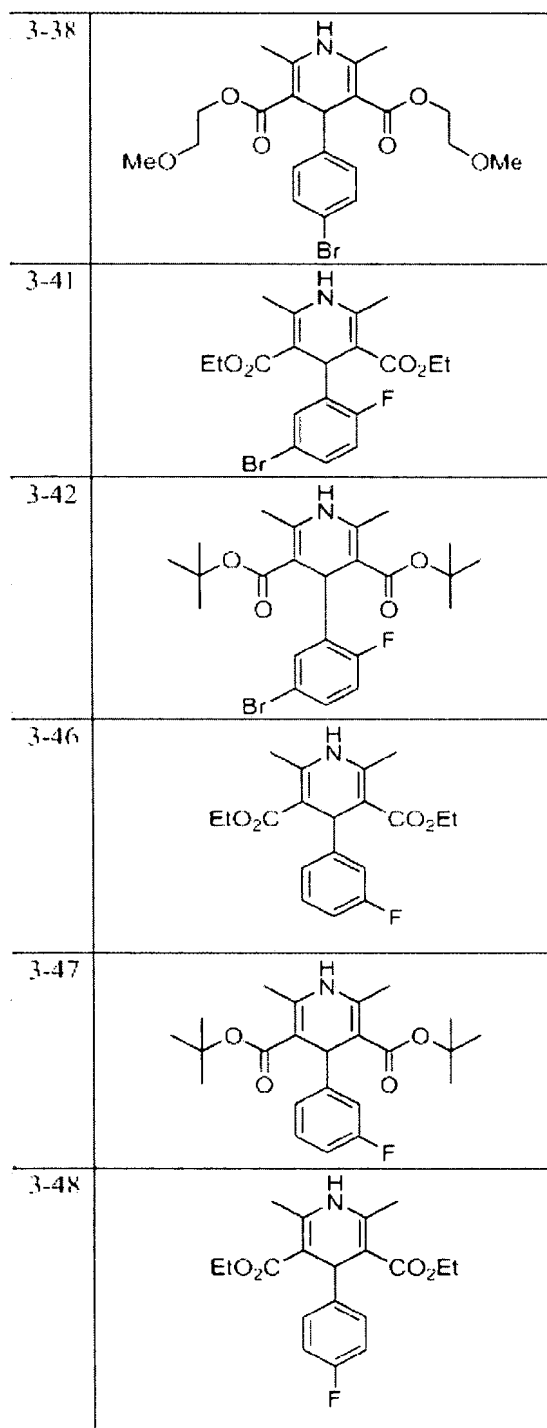
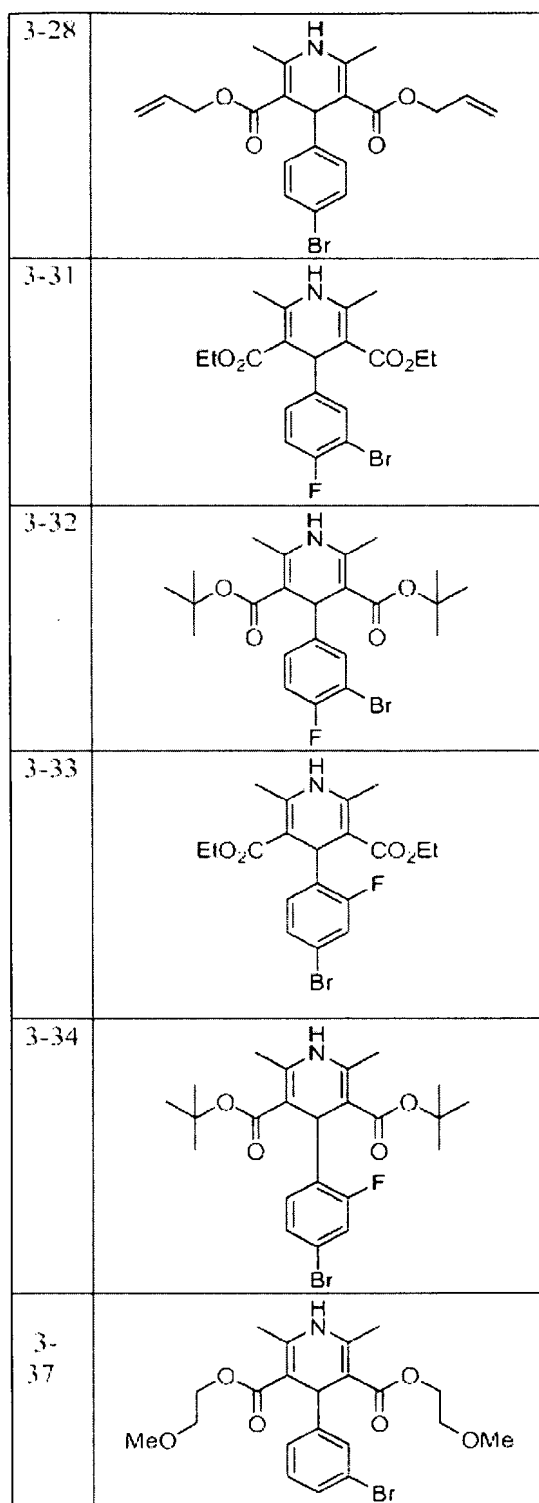
5

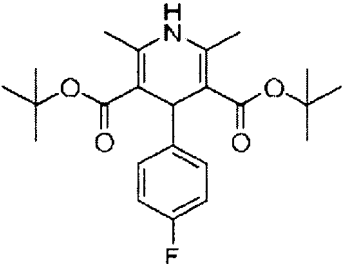
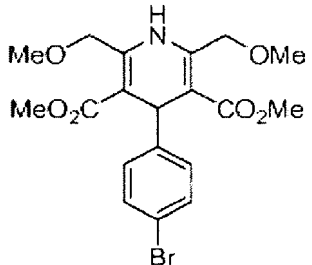
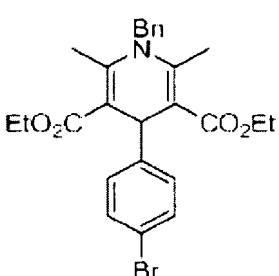
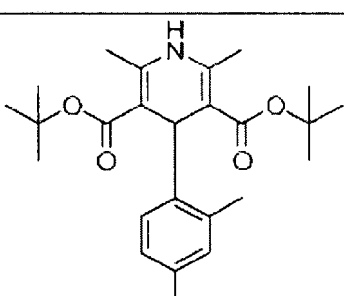


10



30

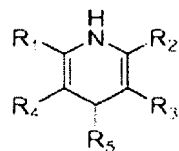


3-49	
4-6	
4-16	
4-21	

Em uma outra modalidade, são fornecidos os seguintes compostos, listados na tabela 3, que podem ser usados nos métodos aqui descritos:

TABELA 3

5



10

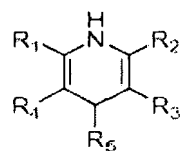
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	

15

20

25

30



5

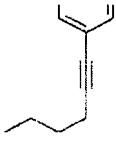
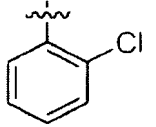
10

15

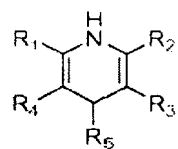
20

25

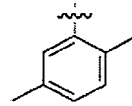
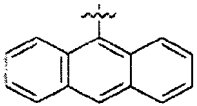
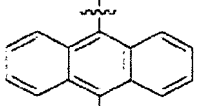
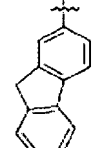
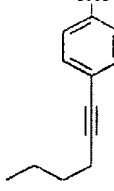
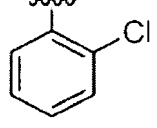
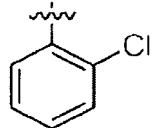
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Bu	CO ₂ Bu	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	

CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	

5



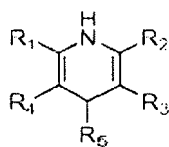
10

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	

25

30

5



10

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Me	CO ₂ Me	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Bu	CO ₂ Bu	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ (CH ₂)OMe	CO ₂ (CH ₂)OMe	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Me	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂	CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂	
CH ₂ OMe	CH ₂ OMe	CO ₂ Me	CO ₂ Me	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Me	CO ₂ Bu	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Me	C(O)CH ₃	

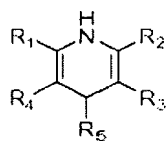
15

20

25

30

5



10

15

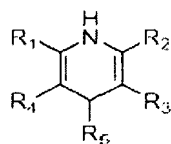
20

25

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Bu	CO ₂ Bu	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Bu	CO ₂ Bu	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Bu	CO ₂ Bu	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	

30

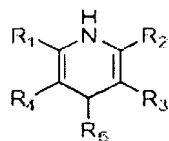
5



10

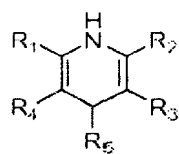
R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
CH_3	CH_3	CO_2^tBu	CO_2^tBu	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2^tBu	CO_2^tBu	
CH_3	CH_3	CO_2Me	CO_2Me	

30



5	R₁	R₂	R₃	R₄	R₅
	CH ₃	CH ₃	CO ₂ Me	CO ₂ Et	
10	CH ₃	CH ₃	CO ₂ Me	CO ₂ ^t Bu	
	CH ₃	CH ₃	CO ₂ Me	Cl(O)CH ₃	
15	CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
	CH ₃	CH ₃	CO ₂ ^t Bu	CO ₂ ^t Bu	
20	CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
	CH ₃	CH ₃	CO ₂ ^t Bu	CO ₂ ^t Bu	
25	CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Li	

5



10

15

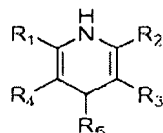
20

25

30

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Bu	CO ₂ Bu	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Bu	CO ₂ Bu	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	

5



10

15

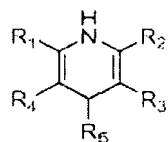
20

25

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	

30

5



10

15

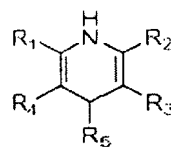
20

25

30

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
CH ₃	CH ₃	CO ₂ ^t Bu	CO ₂ ^t Bu	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	

5



10

15

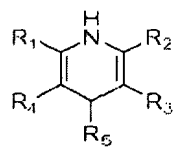
20

25

R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	

30

5

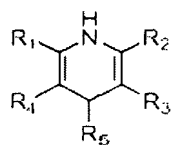


10

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	

30

5



10

15

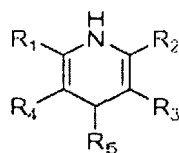
20

25

30

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Bu	CO ₂ Bu	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	

5



10

15

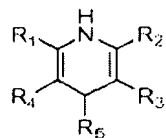
20

25

R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	

30

5



10

15

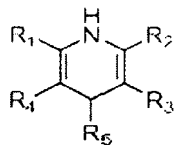
20

25

R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	

30

5



10

15

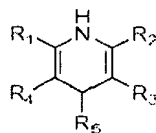
20

25

R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	

30

5



10

R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	

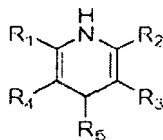
15

20

25

30

5



10

15

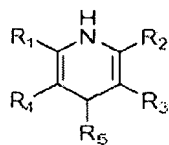
20

25

R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	

30

5



10

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	

15

20

25

30

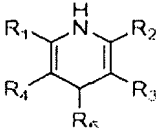
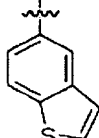
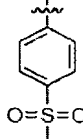
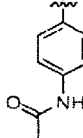
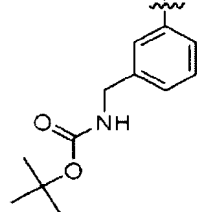
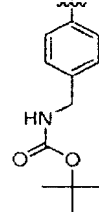
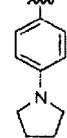
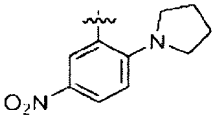
5

10

15

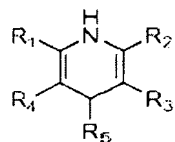
20

25

				
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₂	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₂	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₂	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	

30

5



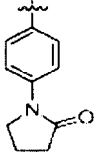
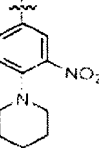
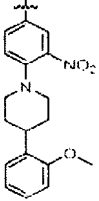
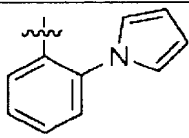
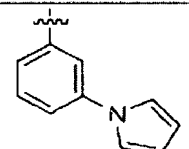
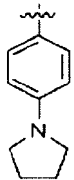
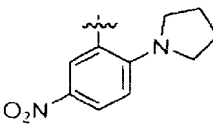
10

15

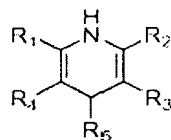
20

25

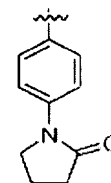
30

R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	

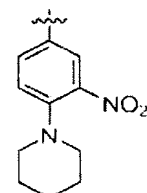
5



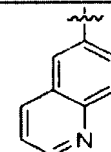
10

 CH_3 CH_3 CO_2Et CO_2Et 

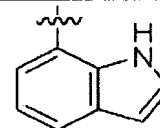
15

 CH_3 CH_3 CO_2Et CO_2Et 

20

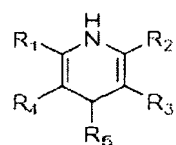
 CH_3 CH_3 CO_2Et CO_2Et 

25

 CH_3 CH_3 CO_2Et CO_2Et 

30

5

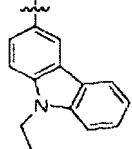
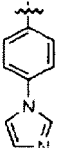
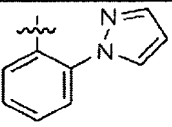
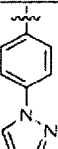
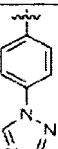
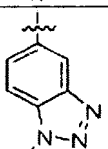
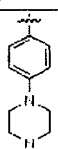


10

15

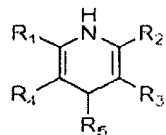
20

25

R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	

30

5

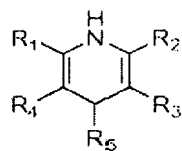


10

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	

30

5



10

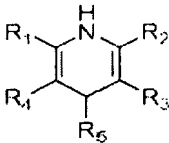
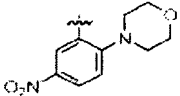
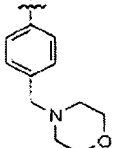
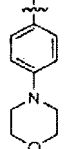
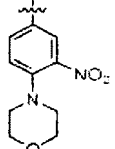
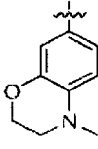
15

20

25

R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	
CH_3	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	

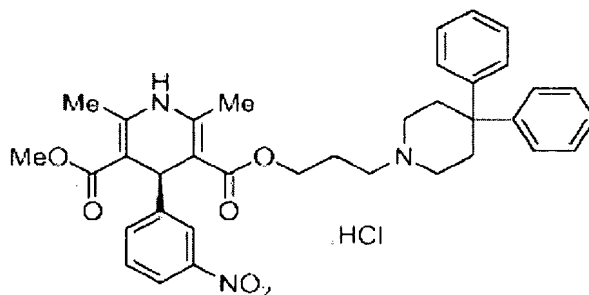
30

5					
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
	CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
10	CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
	CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
15	CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	
20	CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	

Em uma outra modalidade, os seguintes compostos podem ser usados nos métodos aqui descritos:

(S) - (+) -niguldipina (ácido (S) -1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil) -3,5-piridinadicarboxílico, 3-(4,4,-difenil-1-piperidinil)propil metil éster cloridrato), um bloqueador de canal de Ca²⁺ de tipo L de dihidropiridina e antagonista de α_{TA} -adrenoceptor, que é mais ativo que o enantiômero (R) :

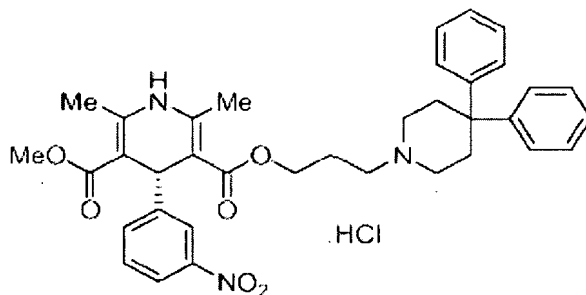
5



10

R-niguldipina ácido ((R)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridinadicarboxílico, 3-(4,4'-difenil-1-piperidinil)propil metil éster cloridrato), um bloqueador de canal de Ca^{2+} de tipo L de dihidropiridina e antagonista de α_{1A} -adrenoceptor, que é mais ativo que o enantiômero (S):

15



20

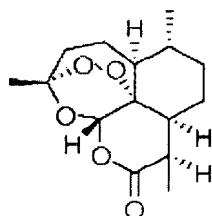
Além disso, vários compostos inibidores da ativação de NF-kB podem ser administrados de acordo com os métodos de tratamento e diagnóstico da presente invenção, e incluem, sem limitação os seguintes compostos bem como pró-fármacos, derivados e sais desses. São preferidos aqueles compostos que diminuem CCE, por exemplo, em pelo menos cerca de 5%, 10%, 15%, 20% ou mais em células.

25

Compostos de exemplo:

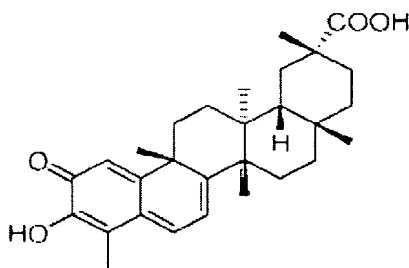
30

artemisinina, um agente anti-malária extraído das folhas secas da erva Chinesa *Artemisia annua* (qinghaosu ou sweet wormwood):



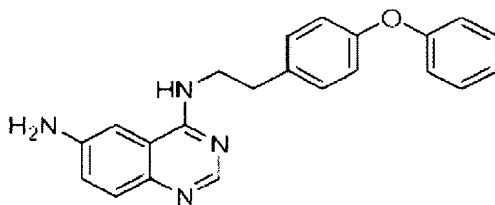
5

celastrol ácido (3-hidroxi-24-nor-2-oxo-1(10),3,5,7,-
friedelatetraen-29-óico (tripterina), um composto de
triterpeno dienona-fenólico permeável em células isolado da
videira "Chinese Thunder of God" (*T. wilfordii*) que exhibe
10 propriedades antioxidantes e antiinflamatórias:



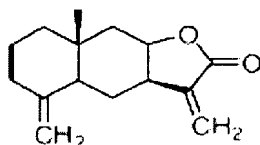
15

Inibidor da Ativação de NF-kb (6-amino-4-(4-
fenoxifeniletilamino)quinazolina) (uma quinazolina), um
composto de quinazolina permeável a células que age como um
potente inibidor da ativação de transcrição de NFkB e
20 produção de TNF- α induzida por LPS:



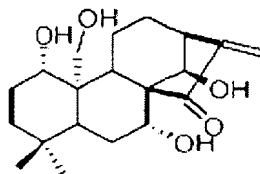
25

isoalantolactona, também referida como isoheleninaa,
ma lactona de sesquiterpeno permeável a células com
propriedades antiinflamatórias que age como um inibidor
altamente específico, potente, irreversível da ativação de
30 NF-kB por prevenção da degradação de I-kBa:



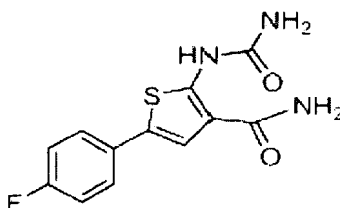
5 *kamebakaurina*, um análogo de diterpeno de kaurano permeável a célula contendo uma funcionalidade de metileno-lactona que apresenta propriedades antiinflamatórias e age como um potente, inibidor irreversível da ativação de NF-kB:

10



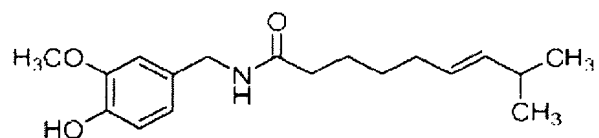
Inibidor IV de IKK-2 (5-(p-fluorfenil)-2-ureido]tiofene-3-carboxamida), um composto de
 15 (tienotienil)amino-acetamida permeável a célula que apresenta propriedades antiinflamatórias, age como um inibidor de IKK-2 potente, reversível, ATP-competitivo, e altamente seletivo, e mostrou bloquear especificamente a
 20 expressão de gene NF-kB-dependente em fibroblastos sinoviais estimulados:

25



Outros inibidores de NF-kb úteis nos métodos e composições aqui revelados incluem:
 Capsaicina:

30

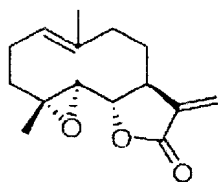


5 NF- κ B SN50:

H-Ala-Ala-Val-Ala-Leu-Leu-Pro-Ala-Val-Leu-Leu-Ala-Leu-Leu-Ala-Pro-Val-Gln-Arg-Lys-Arg-Gln-Lys-Leu-Met-Pro-OH

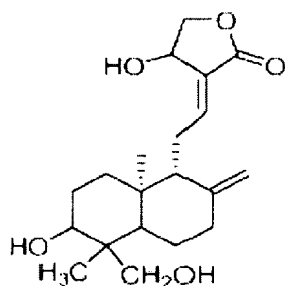
Partenolida, *Tanacetum parthenium*:

10



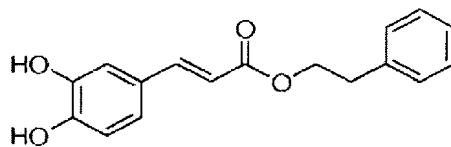
Andrografolide:

15



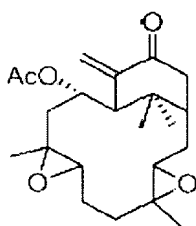
20

Fenetil éster de ácido cafeico (CAPE):

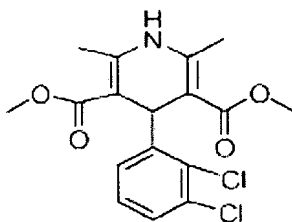


25

e hipoestoxide:



30



5 Exemplos de compostos também são mostrados nas Figuras 9,
 10 e 11. Modalidades adicionais dos compostos úteis nos
 métodos e composições aqui revelados são mostrados nas
 Figuras 16-21. Em uma modalidade, o composto pode diminuir
 CCE, por exemplo, em pelo menos cerca de 10% ou mais em
 10 células que, por exemplo, superexpressam APP ou um
 fragmento desse, e opcionalmente reduzem a produção de β -
 amilóide, por exemplo, em pelo menos cerca de 20% ou mais,
 em células cultivadas que superexpressam APP ou um
 fragmento desse.

15 Deve-se compreender que os compostos aqui revelados
 podem conter centros quirais. Tais centros quirais podem
 ser de configuração (R) ou (S), ou podem ser uma mistura
 destes. Portanto, os compostos aqui fornecidos podem ser
 enantiomericamente enriquecidos, ou misturas
 20 estereoisoméricas ou diastereoméricas. É entendido que a
 revelação de um composto nesta especificação engloba
 qualquer forma racêmica, opticamente ativa, polimórfica, ou
 estereoisomérica, ou misturas destas, que possuem
 preferivelmente as propriedades úteis aqui descritas, sendo
 25 bem conhecido na técnica como preparar formas opticamente
 ativas e como determinar a atividade com o uso dos testes
 padrão aqui descritos, ou com o uso de outros testes
 similares que são bem conhecidos na técnica. Exemplos de
 métodos que pode ser usados para obter isômeros óticos dos
 30 compostos incluem os seguintes:

i) separação física de cristais - uma técnica em que cristais macroscópicos dos enantiômeros individuais são manualmente separados. Essa técnica pode ser usada se os cristais dos enantiômeros separados existem, ou seja, o material é um conglomerado, e os cristais são visualmente distintos;

ii) cristalização simultânea - uma técnica segundo a qual os enantiômeros individuais são separadamente cristalizados a partir de uma solução do racemato, possível apenas se o último for um conglomerado no estado sólido;

iii) resoluções enzimáticas - uma técnica segundo a qual separação parcial ou completa de um racemato em virtude de diferentes taxas de reação para os enantiômeros com uma enzima

iv) síntese enzimática assimétrica, uma técnica sintética em que pelo menos uma etapa da síntese usa uma reação enzimática para obter um precursor enantiomericamente puro ou sintético enriquecido do enantiômero desejado;

v) síntese assimétrica química - uma técnica sintética em que o enantiômero desejado é sintetizado a partir de um precursor aquiral sob condições que produzem assimetria (ou seja, quiralidade) no produto, que pode ser atingida com o uso de catalisadores quirais ou auxiliares quirais;

vi) separações de diastereômeros - uma técnica em que um composto racêmico reage com um reagente enantiomericamente puro (o auxiliar quiral) que converte os enantiômeros individuais a diastereômeros. Os diastereômeros resultantes são então separados por cromatografia ou cristalização em virtude de suas

diferenças estruturais mais distintas e o auxiliar quiral depois removido para obter o enantiômero desejado;

vii) transformações assimétricas de primeira e segunda ordem, uma técnica em que diastereômeros do racemato se equilibram para gerar uma preponderância em solução do diastereômero do enantiômero desejado ou em que cristalização preferencial do diastereômero a partir do enantiômero desejado perturba o equilíbrio de modo que, eventualmente, em princípio todo o material é convertido ao diastereômero cristalino do enantiômero desejado. O enantiômero desejado é então liberado do diastereômero;

viii) resoluções cinéticas – essa técnica refere-se à implementação de resolução parcial ou completa de um racemato (ou de uma resolução adicional de um composto parcialmente resolvido) em virtude de taxas de reação desigual dos enantiômeros com um reagente quiral, não racêmico ou catalisador sob condições cinéticas;

ix) síntese enantio-específica a partir de precursores não racêmicos – uma técnica sintética segundo a qual o enantiômero desejado é obtido a partir de materiais de iniciação não quirais e em que a integridade estereoquímica não é ou é apenas minimamente comprometida por toda a síntese;

x) cromatografia quiral líquida, uma técnica segundo a qual os enantiômeros de um racemato são separados em uma fase móvel líquida em virtude de suas diferentes interações com uma fase estacionária. A fase estacionária pode ser feita de material quiral ou a fase móvel pode conter um material quiral adicional para provocar as diferentes interações;

xi) cromatografia a gás quiral, uma técnica segundo a qual o racemato é volatilizado e os enantiômeros são separados em virtude de suas diferentes interações na fase móvel gasosa com uma coluna contendo uma fase adsorvente quiral não racêmica fixa;

xii) extração com solventes quirais – uma técnica segundo a qual os enantiômeros são separados em virtude de dissolução preferencial de um enantiômero em um solvente quiral particular; e

xiii) transporte através de membranas quirais – uma técnica segundo a qual um racemato é colocado em contato com uma barreira de membrana fina. A barreira tipicamente separa dois fluidos miscíveis, um contendo o racemato, e uma força de controle como concentração ou diferencial de pressão causa transporte preferencial por toda a barreira da membrana. A separação ocorre como um resultado da natureza quiral não racêmica da membrana que permite que apenas um enantiômero do racemato passe através.

Combinações de compostos

Qualquer um dos compostos aqui revelados podem ser usados em combinação nos métodos e composições aqui descritos, por exemplo, no tratamento de um distúrbio associado com acúmulo cerebral de β -amilóide.

Exemplos de compostos que podem ser usados em combinação incluem qualquer uma das combinações 1-6 dos compostos A e B mostrados abaixo na tabela 1a:

Tabela 1a:

Combinação	Composto A	Composto B
1	SR33805	nilvadipina
2	SR33805	amlodipina

3	nilvadipina	amlodipina
4	HTS 01512	SR33085
5	HTS01512	nilvadipina
6	HTS01512	amlodipina

Portanto, SR 33805, nilvadipina, HTS 01512, e amlodipina, podem ser usados em combinação com os compostos listados na tabela 1a ou 1b ou outro composto aqui descrito.

- 5 Em uma outra modalidade, os compostos que podem ser usados em combinação incluem qualquer uma das combinações 1-6 de compostos A e B mostrados abaixo na tabela 1b:

Tabela 1b:

Combinação	Composto A	Composto B
1	nilvadipina	RJC03403
2	nilvadipina	nitrendipina
3	amlodipina	RJC03403
4	amlodipina	nitrendipina
5	RJC03404	HTS01512
6	RJC03403	SR338085
7	RJC03403	nitrendipina
8	HTS01512	nitrendipina
9	SR338085	nitrendipina

Portanto, RJC03403 e nitrendipina podem ser usados em
10 combinação com qualquer um dos compostos listados na tabela 1a ou 1b ou outro composto aqui descrito.

Outras modalidades incluem as combinações de compostos listados abaixo na Tabela 1c:

Tabela 1c:

Combinação	Composto A	Composto B
1	HTS07578	PD00463

2	HTS07578	RF04552
3	HTS07578	RJC03423
4	HTS07578	RJC03405
5	HTS07578	SEW02070
6	HTS07578	BTB14328
7	HTS07578	CD04170
8	HTS07578	JFD01209
9	HTS07578	JFD03294
10	HTS07578	JFD03305
11	HTS07578	JFD03318
12	HTS07578	nilvadipina
13	HTS07578	amlodipina
14	HTS07578	nitrendipina
15	HTS07578	RJC03403
16	HTS07578	HTS01512
17	HTS07578	SR33805
18	PD00463	RF04552
19	PD00463	RJC03423
20	PD00463	RJC03405
21	PD00463	SEW02070
22	PD00463	BTB14328
23	PD00463	CD04170
24	PD00463	JFD01209
25	PD00463	JFD03294
26	PD00463	JFD03305
27	PD00463	JFD03318
28	PD00463	nilvadipina
29	PD00463	amlodipina
30	PD00463	nitrendipina

31	PD00463	RJC03403
32	PD00463	HTS01512
33	PD00463	SR33805
34	RF04552	RJC03423
35	RF04552	RJC03405
36	RF04552	SEW02070
37	RF04552	BTB14328
38	RF04552	CD04170
39	RF04552	JFD01209
40	RF04552	JFD03294
41	RF04552	JFD03305
42	RF04552	JFD03318
43	RF04552	nilvadipina
44	RF04552	amlodipina
45	RF04552	nitrendipina
46	RF04552	RJC03403
47	RF04552	HTS01512
48	RF04552	SR33805
49	RJC03423	RJC03405
50	RJC03423	SEW02070
51	RJC03423	BTB14328
52	RJC03423	CD04170
53	RJC03423	JFD01209
54	RJC03423	JFD03294
55	RJC03423	JFD03305
56	RJC03423	JFD03318
57	RJC03423	nilvadipina
58	RJC03423	amlodipina
59	RJC03423	nitrendipina

60	RJC03423	RJC03403
61	RJC03423	HTS01512
62	RJC03423	SR33805
63	RJC03405	SEW02070
64	RJC03405	BTB14328
65	RJC03405	CD04170
66	RJC03405	JFD01209
67	RJC03405	JFD03294
59	RJC03423	nitrendipina
60	RJC03423	RJC03403
61	RJC03423	HTS01512
62	RJC03423	SR33805
63	RJC03405	SEW02070
64	RJC03405	BTB14328
65	RJC03405	CD04170
66	RJC03405	JFD01209
67	RJC03405	JFD03294
68	RJC03405	JFD03305
69	RJC03405	JFD03318
70	RJC03405	nilvadipina
71	RJC03405	amlodipina
72	RJC03405	nitrendipina
73	RJC03405	RJC03403
74	RJC03405	HTS01512
75	RJC03405	SR33805
76	SEW02070	BTB 14328
77	SEW02070	CD04170
78	SEW02070	JFD01209
79	SEW02070	JFD03294

80	SEW02070	JFD03305
81	SEW02070	JFD03318
82	SEW02070	nilvadipina
83	SEW02070	amlodipina
84	SEW02070	nitrendipina
85	SEW02070	RJC03403
86	SEW02070	HTS01512
87	SEW02070	SR33805
88	BTB14328	CD04170
89	BTB14328	JFD01209
90	BTB14328	JFD03294
91	BTB14328	JFD03305
92	BTB14328	JFD03318
93	BTB14328	nilvadipina
94	BTB14328	amlodipina
95	BTB14328	nitrendipina
96	BTB14328	RJC03403
97	BTB14328	HTS01512
98	BTB14328	SR33805
99	CD04170	JFD01209
100	CD04170	JFD03294
101	CD04170	JFD03305
102	CD04170	JFD03318
103	CD04170	nilvadipina
104	CD04170	amlodipina
105	CD04170	nitrendipina
106	CD04170	RJC03403
107	CD04170	HTS01512
108	CD04170	SR33805

109	JFD01209	JFD03294
110	JFD01209	JFD03305
111	JFD01209	JFD03318
112	JFD01209	nilvadipina
113	JFD01209	amlodipina
114	JFD01209	nitrendipina
115	JFD01209	RJC03403
116	JFD01209	HTS01512
117	JFD01209	SR33805
118	JFD03294	JFD03305
119	JFD03294	JFD03318
120	JFD03294	nilvadipina
121	JFD03294	amlodipina
122	JFD03294	nitrendipina
123	JFD03294	RJC03403
124	JFD03294	HTS01512
125	JFD03294	SR33805
126	JFD03305	JFD03318
127	JFD03305	nilvadipina
128	JFD03305	amlodipina
129	JFD03305	nitrendipina
130	JFD03305	RJC03403
131	JFD03305	HTS01512
132	JFD03305	SR33805
133	JFD03318	nilvadipina
134	JFD03318	amlodipina
135	JFD03318	nitrendipina
136	JFD03318	RJC03403
137	JFD03318	HTS01512

138	JFD03318	SR33805
139	nilvadipina	amlodipina
140	nilvadipina	nitrendipina
141	nilvadipina	RJC03403
142	nilvadipina	HTS01512
143	nilvadipina	SR33805
144	amlodipina	nitrendipina
145	amlodipina	RJC03403
146	amlodipina	HTS01512
147	amlodipina	SR33805
148	nitrendipina	RJC03403
149	nitrendipina	HTS01512
150	nitrendipina	SR33805
151	RJC03403	HTS01512
152	RJC03403	SR33805
153	HTS01512	SR33805

Em uma modalidade, as seguintes dosagens dos dois compostos são administradas juntas, opcionalmente em uma composição farmacêutica única que compreende os dois compostos, ou em formulações farmacêuticas separadas que são administradas juntas ou sequencialmente como mostrado abaixo na tabela 2a. Opcionalmente as dosagens são repetidas, por exemplo diariamente por semanas, meses ou anos.

Tabela 2a:

Combinação	Composto A	Dosagem de Composto A	Composto B	Dosagem de Composto B
1	SR33805	10-500 mg, p.ex. 50 mg	nilvadipina	10-500 mg, p.ex. 50 mg

2	SR33805	10-500 mg, p.ex. 50 mg	amlodipina	10-500 mg, p.ex. 50 mg
3	nilvadipina	10-500 mg, p.ex. 50 mg	amlodipina	10-500 mg, p.ex. 50 mg
4	HTS 01512	10-500 mg, p.ex. 50 mg	SR33085	10-500 mg, p.ex. 50 mg
5	HTS01512	10-500 mg, p.ex. 50 mg	nilvadipina	10-500 mg, p.ex. 50 mg
6	HTS01512	10-500 mg, p.ex. 50 mg	amlodipina	10-500 mg, p.ex. 50 mg

Em uma modalidade, as seguintes dosagens dos dois compostos são administradas juntas, opcionalmente em uma composição farmacêutica única que compreende os dois compostos, ou em formulações farmacêuticas separadas que são administradas juntas ou sequencialmente como mostrado abaixo na tabela 2b. Opcionalmente as dosagens são repetidas, por exemplo diariamente por semanas, meses ou anos.

Tabela 2b:

Combinação	Composto A	Dosagem de Composto A	Composto B	Dosagem de Composto B
1	nilvadipina	10-500 mg, p.ex. 50 mg	RJC03403	10-500 mg, p.ex. 50 mg
2	nilvadipina	10-500 mg, p.ex. 50 mg	nitrendipina	10-500 mg, p.ex. 50 mg
3	amlodipina	10-500 mg, p.ex. 50 mg	RJC03403	10-500 mg, p.ex. 50 mg
4	amlodipina	10-500 mg, p.ex. 50 mg	nitrendipina	10-500 mg, p.ex. 50 mg
5	RJC03404	10-500 mg,	nilvadipina	10-500 mg,

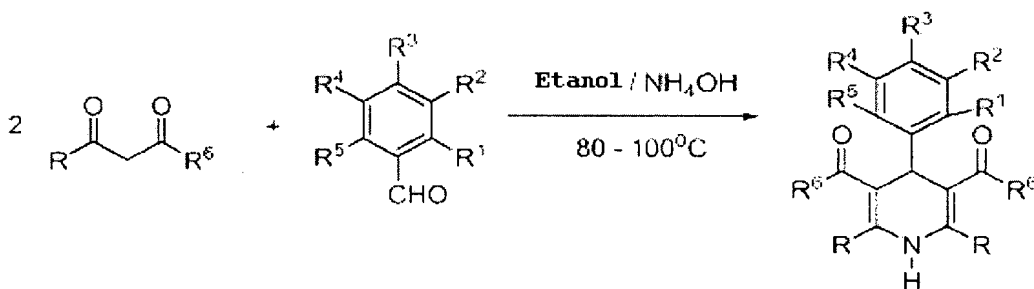
		p.ex. 50 mg		p.ex. 50 mg
6	RJC03403	10-500 mg, p.ex. 50 mg	amlodipina	10-500 mg, p.ex. 50 mg
7	RJC03403	10-500 mg, p.ex. 50 mg	nitrendipina	10-500 mg, p.ex. 50 mg
8	HTS01512	10-500 mg, p.ex. 50 mg	nitrendipina	10-500 mg, p.ex. 50 mg
9	SR338085	10-500 mg, p.ex. 50 mg	nitrendipina	10-500 mg, p.ex. 50 mg

Síntese de Compostos

Compostos úteis nos métodos e composições aqui descritos estão em uma modalidade disponível por fontes comerciais como Maybridge, Cornwall, England, ou EMD
5 Calbiochem, San Diego, CA.

Em uma modalidade, compostos de dihidropiridina simétricos 3,5 di-substituídos são preparados pela reação de dois equivalentes de alquilacetoacetato ou outro β -cetoéster ou β -cetocetona e um equivalente de um
10 arilaldeído dissolvido em etanol (~4 equivalentes) e NH_4OH (~3 equivalentes) em temperatura ambiente. O composto de arilaldeído usado na síntese pode ser opcionalmente substituído como desejado. O grupo alquil do reagente de alquilacetoacetato pode ser saturado ou não saturado ou
15 substituído como desejado, para incluir substituintes como alcoxi. Essa mistura é, por exemplo, agitada por 1 hora em temperatura ambiente seguido por 2-3 horas a 80-100°C. A mistura de reação pode ser então resfriada até a temperatura ambiente, submetida a azeotropia com um
20 solvente, como tolueno, e o produto pode ser cristalizado a partir de um solvente, como hexano quente, ou uma

combinação de solventes, como acetato de etila e hexano. Na reação abaixo, R é um grupo desejado como alquil ou alquil substituído; R⁶ é um grupo desejado como alquil opcionalmente substituído, aril, alcóxido, ou arilóxido; e R¹, R², R³, R⁴, R⁵ são independentemente H, alquil, alquil éter opcionalmente substituído, aril éter opcionalmente substituído, halogênio, hidroxil, nitro, ácido carboxílico, ácido borônico, haloalquil, amina, alquil amina opcionalmente substituída, nitrila, alquil tioéter opcionalmente substituído, aril tioéter opcionalmente substituído, ou heterociclo opcionalmente substituído.



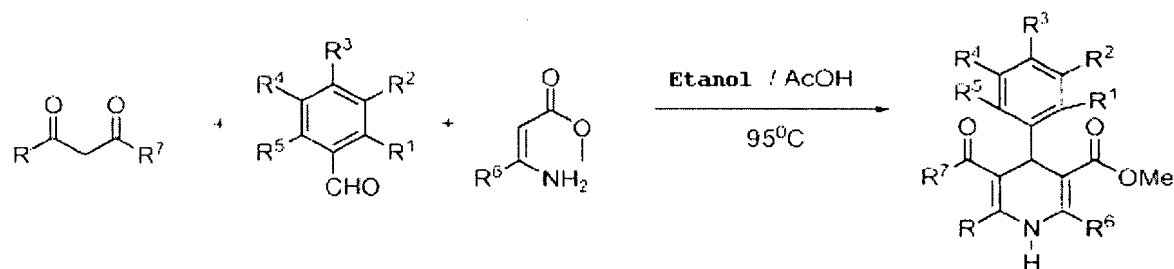
Em uma outra modalidade, compostos de dihidropiridina não simétricos 3,5 di-substituídos são preparados por reação de um equivalente de alquilacetoacetato ou outro β-cetoéster ou β-cetocetona, um equivalente de um arilaldeído e um equivalente de metil-3-aminocrotonato dissolvido em etanol (~4 equivalentes) e AcOH (~0,6 equivalente). O composto de arilaldeído usado na síntese pode ser opcionalmente substituído como desejado. Essa mistura é, por exemplo, agitada por 3 horas a 95°C, então resfriada até a temperatura ambiente, diluída com um solvente como acetato de etila, seca com um agente de secagem como Na₂SO₄ e o produto pode ser cristalizado a partir de um solvente ou combinação de solventes, como acetato de etila e mistura de hexano (1:9). Na reação abaixo, R é um grupo desejado

20

25

30

como alquil ou alquil substituído; R^7 é um grupo desejado como alquil opcionalmente substituído, aril, alcóxido, ou arilóxido; e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 são independentemente H, alquil, alquil éter opcionalmente substituído, aril éter opcionalmente substituído, halogênio, hidroxil, nitro, ácido carboxílico, ácido borônico, haloalquil, amina, alquil amina opcionalmente substituída, nitrila, alquil tioéter opcionalmente substituído, aril tioéter opcionalmente substituído, ou heterociclo opcionalmente substituído.



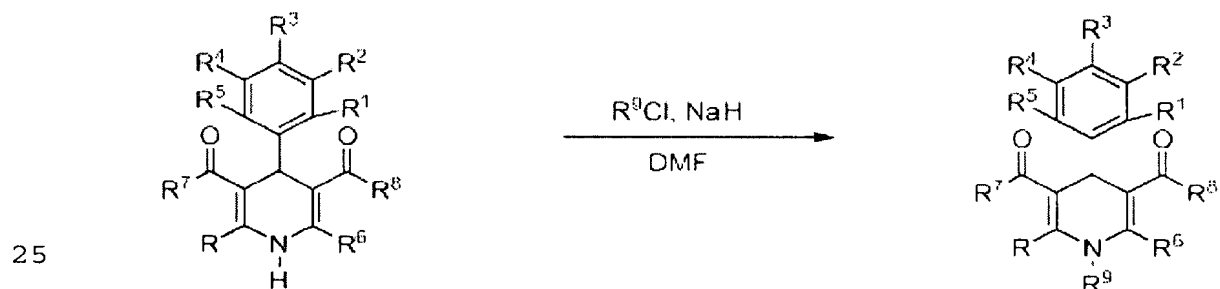
15 Em uma outra modalidade, compostos de dihidropiridina simétricos ou não simétricos 3,5 di-substituídos com substituição no N da piridina são preparados por adição de um equivalente de dihidropiridina a uma suspensão em agitação de, por exemplo, 1,5 equivalente de um hidreto de

20 metal como hidreto de sódio em um solvente, como dimetilformamida (DMF). A mistura de reação é agitada, por exemplo, por 30 minutos em temperatura ambiente sob atmosfera inerte, por exemplo, N_2 . Cloreto de alquila pode ser então adicionado em gotas, por exemplo, em temperatura

25 ambiente e sob N_2 . Depois de, por exemplo, 18 horas de agitação, a mistura de reação pode ser separada e purificada, por exemplo, por extração. Por exemplo, a mistura de reação pode ser adicionada a um separador com 50% NH_4Cl aquoso e a suspensão aquosa pode ser extraída com

30 acetato de etila. O extrato orgânico pode ser então lavado

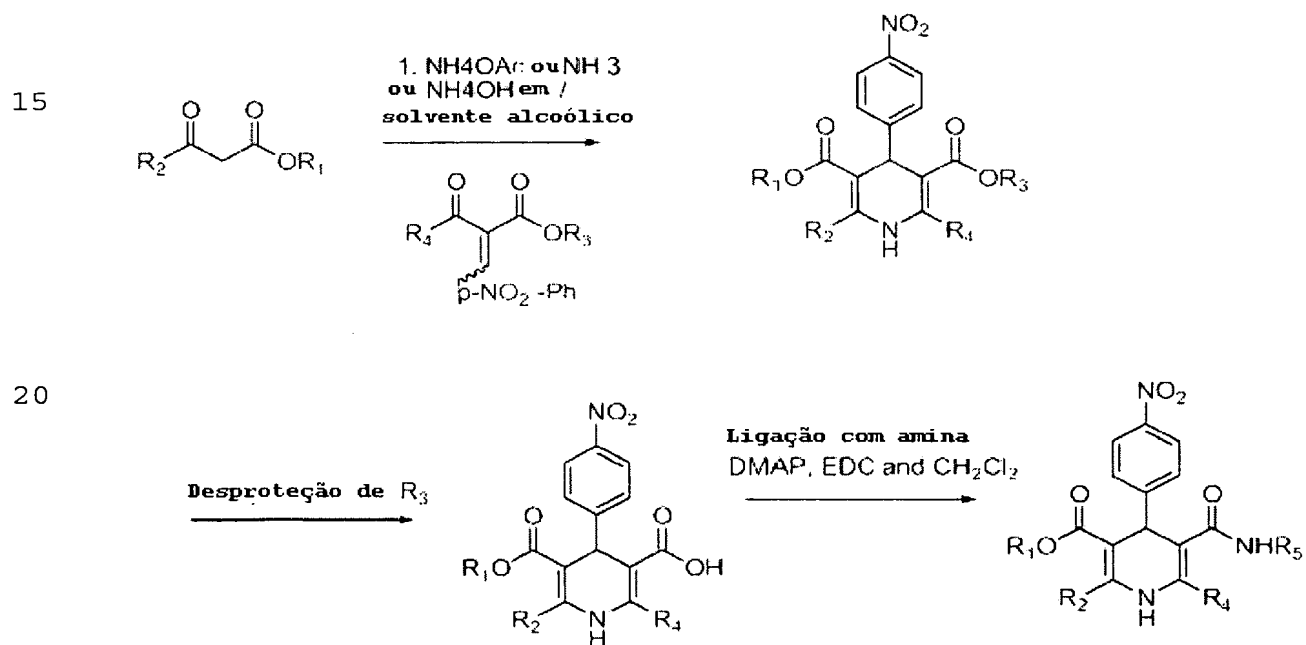
com água, seco, por exemplo, com Na_2SO_4 , isolado, por exemplo, por filtração, e concentrado sob pressão reduzida. Purificação pode ser realizada, por exemplo, por cromatografia em coluna, por exemplo, uma coluna de sílica gel eluída com um solvente ou mistura de solventes como 0-10% acetato de etila e hexano (1:9). Na reação abaixo, R é um grupo desejado como alquil ou alquil substituído; R^6 é um grupo desejado como alquil opcionalmente substituído, aril, alcóxido, ou arilóxido; R^7 é um grupo desejado como alquil opcionalmente substituído, aril, alcóxido, ou arilóxido; R^8 é um grupo desejado como alquil opcionalmente substituído, aril, alcóxido, ou arilóxido; R^9 é um grupo desejado como alquil opcionalmente substituído; e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , são independentemente H, alquil, alquil éter opcionalmente substituído, aril éter opcionalmente substituído, halogênio, hidroxil, nitro, ácido carboxílico, ácido borônico, haloalquil, amina, alquil amina opcionalmente substituída, nitrila, alquil tioéter opcionalmente substituído, aril tioéter opcionalmente substituído, ou heterociclo opcionalmente substituído.



Em uma outra modalidade, compostos de dihidropiridina não simétricos 3,5 di-substituídos são preparados, por exemplo, a partir de cetoésteres. Vários β -cetoésteres protegidos não comerciais podem ser sintetizados, por exemplo, com o uso da via ácida de Meldrum. A síntese de

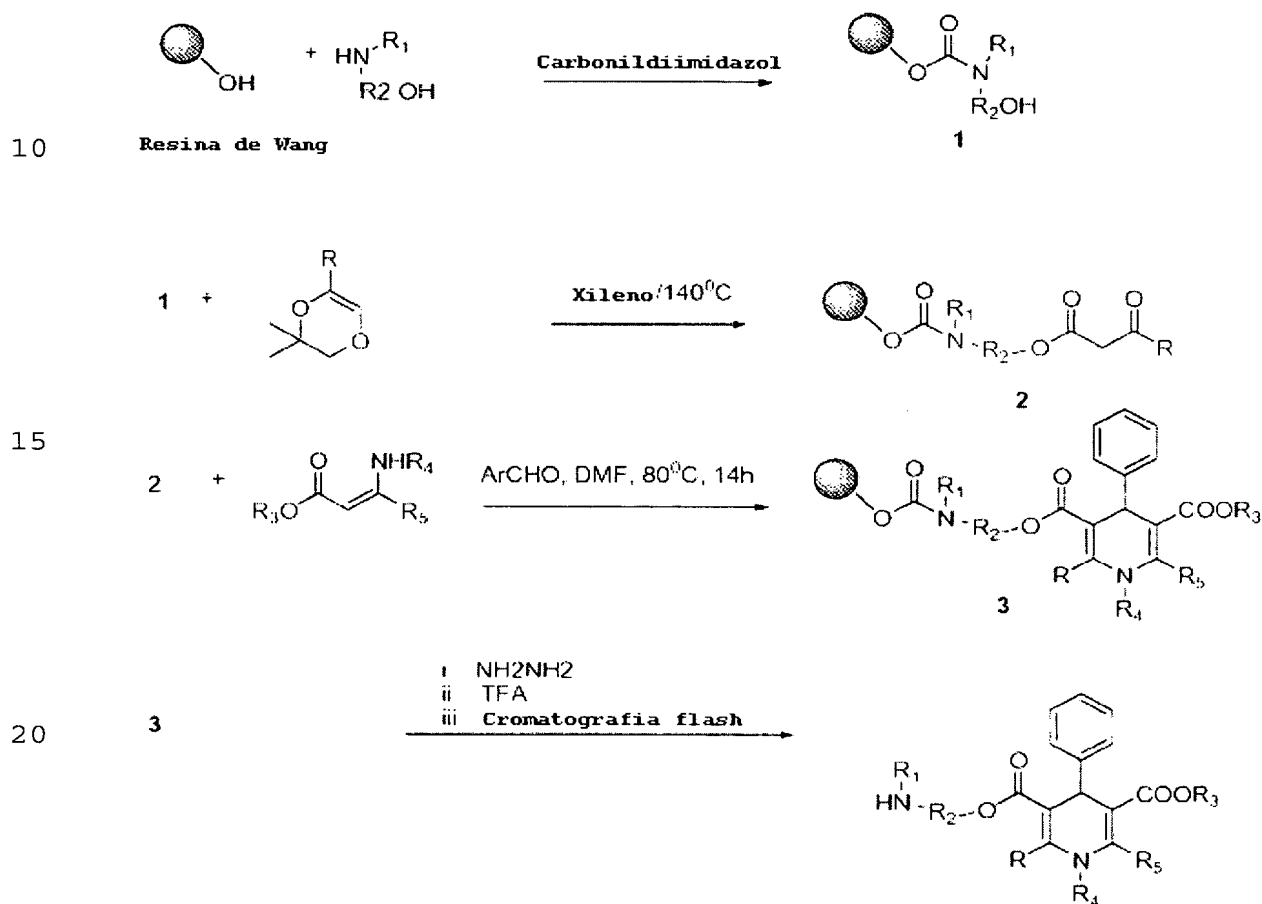
30

benzilidinas a partir de cetoésteres e aldeídos é realizada, por exemplo, em 70% de rendimento com o uso de um catalisador como acetato de piridínio catalítico (5-10%) em solventes alcoólicos em temperatura ambiente ou benzeno sob condições de Dean-Stark. Uma enamida intermediária pode ser sintetizada *in situ* com o uso, por exemplo, de amônia (THF, 30-50°C, peneiras moleculares de 4Å) ou acetato de amônio (etanol, refluxo, 30 minutos). A reação de Hantzsch com benzilidinas e enamidas em um solvente alcoólico pode resultar nos C3,5-diésteres duplamente protegidos. Após desproteção, o grupo ácido é usado para se ligar com diferentes aminas como necessário, por exemplo, para a síntese de amlodipina, como mostrado abaixo.



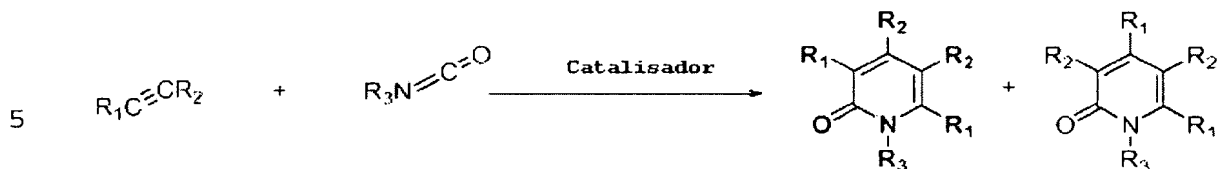
Uma modalidade é um método de fase sólida que usa uma resina adequada, como resina de Wang. Nesse método, hidroxiaminas substituídas são ligadas a resina de Wang com o uso de carbonildiimidazol para gerar 1. Tratamento de 1 com 2, 2-dimetil-6-alkuil-1,3-dioxanone a 140°C em um solvente inerte como xilenos fornece β-cetoéster resina 2.

Resina 2 é tratada com aminocrotonato substituído, e aldeído em DMF para formar DHP 3 ligado a resina. A resina é então lavada com hidrazina (por exemplo 0,5 N em 1:1 EtOH:THF). Após clivagem a partir da resina com TFA (por exemplo 25% em DCM) o produto 5 de DHP desejado é obtido junto com subproduto menor que é separada, por exemplo, com o uso de cromatografia flash, como mostrado abaixo.



Uma outra modalidade é a síntese de 2-oxo-1,2-dihidropiridina, em que acetilenos diferentemente substituídos reagem com isocianatos substituídos na presença de um catalisador, como um catalisador de Cobalto, como n-ciclopentadieniltrifenilfosfino-2,5-difenil-3,4-bis-(metoxycarbonil)cobaltaciclopentadieno em um solvente inerte como benzeno e a solução é refluída, por exemplo, a

135°C por cerca de 1-20 horas, seguido por uma etapa de separação como cromatografia flash, como mostrado abaixo.



Outros exemplos de vias sintéticas que podem ser modificadas para gerar os substituintes adequados são descritos nos Exemplos 6-59.

10 Formulações farmacêuticas e Métodos de Administração

Os compostos aqui revelados podem ser administrados em uma quantidade eficaz para o tratamento de uma doença associada com acúmulo cerebral de β -amilóide, como doença de Alzheimer, angiopatia amilóide cerebral, hemorragia cerebral hereditária com amiloidose tipo Holandesa, outras formas de doença de Alzheimer familiar e angiopatia amilóide cerebral de Alzheimer familiar. Tais compostos são também aqui referidos como "agentes ativos". Quantidades de dosagem e formulações farmacêuticas podem ser selecionadas com o uso de métodos conhecidos na técnica. Os compostos podem ser administrados por qualquer via conhecida na técnica incluindo administração parenteral, oral ou intraperitoneal, ou por uma combinação de vias.

A invenção fornece, portanto, uma composição farmacêutica que compreende (i) uma quantidade terapeuticamente eficaz dos compostos ou combinações desses aqui revelados; e (ii) um veículo farmacêuticamente aceitável. A invenção também fornece métodos de terapia de combinação. O métodos da invenção pode ser realizado em combinação com qualquer tratamento padrão ou experimental

para a indicação particular, por exemplo, tratamento ou melhoria de uma doença, ou sintoma dessa, associada com o acúmulo de uma proteína de amilóide, em particular, acúmulo cerebral de proteína de β -amilóide. Os compostos e
5 combinações desses da invenção podem ser administrados com outras terapias, por exemplo, inibidores de acetilcolinesterase, inibidores de secretase, antiinflamatórios e vacinas ativas ou passivas. Portanto, a invenção também fornece composições farmacêuticas para uso
10 de acordo com os métodos da invenção, as referidas composições farmacêuticas compreendendo os compostos e/ou combinações aqui revelados, um agente profilático ou terapêutico padrão ou experimental para o tratamento ou melhoria de uma doença associada com o acúmulo de uma
15 proteína de amilóide (ou sintoma dessa), e um veículo farmaceuticamente aceitável.

Os compostos aqui revelados que são administrados a animais ou humanos são dosados de acordo com a prática médica padrão e conhecimento geral daqueles habilitados na
20 técnica. Em particular, quantidades terapeuticamente eficazes de compostos ou mais, podem ser administradas em uma forma de dosagem unitária a animais ou humanos que sofrem de uma doença associada com acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer ou que sofrem de um dano cerebral
25 traumático, bem como administrados diagnosticamente para o objetivo de determinação do risco de desenvolvimento e/ou um diagnóstico da doença associada com acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer. Em uma modalidade preferida, o composto é um composto que diminui CCE, por exemplo, em
30 pelo menos cerca de 10% ou mais em células cultivadas, e

opcionalmente reduz a produção de β -amilóide, por exemplo, em pelo menos cerca de 20% ou mais em células cultivadas que superexpressam APP.

A administração parenteral inclui as seguintes vias:

5 intravenosa; intramuscular; intersticial; intra-arterial; subcutânea; intra-ocular; intracraniana; intraventricular; intra-sinovial; transepitelial, incluindo transdérmica, pulmonar via inalação, oftálmica, sublingual e bucal; tópica, incluindo oftálmica, dérmica, ocular, retal, ou

10 inalação nasal via insuflação ou nebulização. A inalação nasal é conduzida, por exemplo, com o uso de aerossóis, atomizadores ou nebulizadores.

Exemplos de quantidades adequadas de dosagem são, por exemplo, cerca de 0,02 mg a 1.000 mg por dose unitária,

15 cerca de 0,5 mg a 500 mg por dose unitária, ou cerca de 20 mg a 100 mg por dose unitária. A dosagem diária pode ser administrada em uma dose unitária única ou dividida em duas, três, ou quatro doses unitárias por dia. A duração do tratamento do agente ativo é, por exemplo, na ordem de

20 horas, semanas, meses, anos ou por toda a vida. O tratamento pode ter uma duração, por exemplo, de 1-7 dias, 1-4 semanas, 1-6 meses, 6-12 meses, ou mais.

O composto pode ser administrado ao SNC, por via parenteral ou intraperitoneal. Soluções do composto, por

25 exemplo, como uma base livre ou um sal farmacologicamente aceitável podem ser preparadas em água misturada com um tensoativo adequado, como hidroxipropilcelulose. Dispersões também podem ser preparadas em glicerol, polietileno glicóis líquidos, e misturas desses, e em óleos. Sob

30 condições comuns de estocagem e uso, essas preparações

podem conter um conservante e/ou antioxidantes para evitar o crescimento de microorganismos ou degeneração química.

Os compostos que são administrados por via oral podem ser inclusos em cápsulas de gelatina duras ou macias, ou
5 comprimidos em comprimidos. Os compostos também podem ser incorporados com um excipiente e usados na forma de comprimidos ingeríveis, comprimidos bucais, pastilhas, cápsulas, tabletes, losangos, elixires, suspensões, xaropes, wafers, e outros. Além disso, os compostos podem
10 estar na forma de um pó ou grânulo, uma solução ou suspensão em um líquido aquoso ou líquido não aquoso, ou em uma emulsão óleo-em-água ou água-em-óleo.

Os comprimidos, pastilhas, pílulas, cápsulas e outros também podem conter, por exemplo, um ligante, como goma
15 tragacanto, acácia, amido de milho; excipientes de gelação, como fosfato dicálcico; um agente desintegrante, como amido de milho, amido de batata, ácido algínico e outros; um lubrificante, como estearato de magnésio; um agente adoçante, como sacarose, lactose ou sacarina; ou um agente
20 flavorizante. Quando a forma de dosagem unitária é uma cápsula, ela podem conter, além dos materiais acima descritos, um veículo líquido. Vários outros materiais podem estar presentes as como revestimentos ou para modificar a forma física da dosagem unitária. Por exemplo,
25 comprimidos, pílulas, ou cápsulas podem ser revestidos com goma-laca, açúcar ou ambos. Um xarope ou elixir pode conter um composto como aqui revelado, sacarose como um agente adoçante, metil e propilparabeno como conservantes, um corante e flavorizante. Adicionalmente, um composto pode
30 ser incorporado em preparações e formulações de liberação

sustentada.

A invenção será entendida em maiores detalhes em vista dos exemplos não limitantes a seguir.

Exemplo 1: Medição de A β 1-40 e A β 1-42

5 **1. Materiais e Métodos**

Células de ovário de hamster da China (CHO),
estavelmente transfectadas com APP751 humanas (células CHO
7W WT APP751) são usadas. Veja, por exemplo, Koo e Squazzo,
J. Biol. Chem., Vol. 269, exemplar 26, 17386-17389, Jul,
10 1994. As células são mantidas em meio DMEM suplementado com
10% soro bovino fetal e 1X mistura de
penicilina/estreptomicina/fungizona/glutamina (Cambrex, MD)
geneticina como agente de seleção em frascos de cultura de
células de 75 cm².

15 As células CHO 7W WT APP751 foram plaqueadas em placas
de cultura de 24 cavidades em quadruplicata, contendo 1 mL
de meio de cultura, e tratadas com vários compostos
bloqueadores de canal de cálcio por 4 horas, 24 horas ou 48
horas a 37°C e 5% CO₂. Todos os compostos de teste oram
20 diluídos em sulfóxido de dimetila (DMSO) antes de serem
adicionados às células CHO 7W WT APP751 cultivadas
confluentes. O meio de cultura foi coletado e diluído 5
vezes para o ensaio de 4 horas e 50 vezes para o ensaio de
24 horas antes de serem analisados por ELISAs para A β 1-40 e
25 A β 1-42, respectivamente. As concentrações de A β 1-40 e A β 1-
42, expressos em pg/ml, foram determinadas com o uso de
ELISAs comercialmente disponíveis (Biosource, CA) em um
ensaio colorimétrico com o uso de anticorpos rotulados
detectados espectrofotometricamente.

30 G-sec Inhib XIX, SKF 96365, 2-APB, felodipina, FPL,

clotrimazol, tetrandrina, R24571, e econazol são disponíveis, como produtos de Calbiochem de EMD Biosciences, Inc., La Jolla, California; nilvadipina, nitrendipina e amlodipina (besilato de amlodipina) são disponíveis, por exemplo, de Fujisawa, Osaka, Japan; tapsigargin, BAPTA-AM e TA9 (Tirfostina A9) são disponíveis, por exemplo, como um produto de Sigma de Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, Missouri; e felodipina, diltiazem, S(-)Bay K8644, R(+)Bay K8644, MRS 1845, SR 33805, loperamida, e isradipina são disponíveis por Tocris Cookson Inc., Ellisville, Missouri.

2. Resultados

Tratamento de células com 30 μ M de amlodipina por 4 horas diminui significativamente a concentração de A β 1-40 comparada a controles (Fig. 1A). Na Figura 1A 2-APB refere-se a 2-aminoetoxidifenilborato e BAPTA-AM refere-se a acetoximetil éster de ácido 1,2-Bis(2-aminofenoxy)etano N,N,N',N'-tetraacético. Tratamento de células com 30 μ M de nilvadipina, 30 μ M de amlodipina, ou 15 ou 30 μ M de SKF 96365 por 24 horas diminui significativamente a concentração de A β 1-40 comparada a controles (Fig. 1B). Tratamento de células plaqueadas em baixa densidade por 24 horas com 30 μ M nilvadipina ou 30 μ M nitrendipina por 24 horas diminui significativamente a concentração de A β 1-40 comparada a controles (Fig. 1C). Tratamento de células por 48 horas plaqueadas em baixa densidade com 30 μ M nilvadipina, 5 ou 30 μ M amlodipina, ou 30 μ M nitrendipina diminui significativamente a concentração de A β 1-40 comparada a controles (Fig. 1D). Como mostrado na Figura 2, 30 μ M SKF 96365, 30 μ M econazol ou 20 μ M tirfostina A9

("TA9" na Figura) diminuem significativamente as concentrações de A β 1-40, A β 1-42 e β -amilóide total comparadas a controles. Como mostrado na Fig. 3, 30 μ M nilvadipina, 30 μ M de nitrendipina ou 30 μ M MRS 1845
5 diminui significativamente a concentrações de A β 1-40 e β -amilóide total comparada a controles. Como mostrado na Fig. 4, 10 ou 30 μ M SR 33805 ou 30 μ M de loperamida diminui significativamente as concentrações de A β 1-40, A β 1-42 e β -amilóide total comparadas a controles, e 20 μ M clotrimazol,
10 5, 10, 20 ou 30 μ M de tetrandina, ou 5 μ M R24571 diminui significativamente as concentrações de A β 1-40 e β -amilóide total comparadas a controles. Na Figura 4, S(-)-Bay refere-se a S(-)-BayK8644; R(+)-Bay refere-se a R(+)-Bay K8644; MRS refere-se a MRS 1845; e FPL refere-se a Flufenazina
15 mostarda (veja a Figura 21).

Exemplo 2- Rastreamento de Compostos de Dihidropiridina

1. Materiais e Métodos

Compostos de dihidropiridina foram obtidos de Maybridge (England). Cada composto foi dissolvido em DMSO.
20 Células CHO 7W WT APP751 que superexpressam APP751 foram plaqueadas em placas de cultura de 96 cavidades em 200 μ L de meio de cultura. Cada composto da biblioteca foi adicionado a células confluentes a uma concentração final de 30 μ M. Depois de 24 horas de tratamento, o meio de
25 cultura foi coletado e dissolvido 10 vezes e 2 vezes para medição do nível de A β 1-40 e A β 1-42, respectivamente. A β 1-40 e A β 1-42 foram determinados com o uso de ELISAs comercialmente disponíveis (Biosource, CA), seguindo as recomendações do fabricante.

30 2. Resultados

Como mostrado na Fig. 5A, tratamento de células CHO 7W WT APP751 com 30 μ M de BTB 14328, CD 04170, HTS 01512 HTS 07578, HTS 10306, JFD 01209, JFD 03282, JFD 03293, JFD 03294, JFD 03305 ou JFD 03318 por 24 horas diminui
5 significativamente a concentração de A β 1-40, A β 1-42 e β -amilóide total (A β 1-40 + A β 1-42) comparada a controles. Tratamento de células CHO 7W WT APP751 com 30 μ M de JFD 03266, JFD 03274, JFD 03292 ou JFD 03311 por 24 horas diminui significativamente a concentração de A β 1-40 e β -
10 amilóide total (A β 1-40 + A β 1-42) comparada a controles. Como mostrado na Fig. 5B, tratamento de células CHO 7W WT APP751 com 30 μ M de PD 00463, RJC 03403 ou RJC 03423 por 24 horas diminui significativamente a concentração de A β 1-40, A β 1-42 e β -amilóide total comparada a controles. Tratamento
15 de células CHO 7W WT APP751 com 30 μ M de RJC 03405, RJC 03413, SEW 02070 ou XBX 00343 por 24 horas diminui significativamente a concentração de A β 1-40 e β -amilóide total (A β 1-40 + A β 1-42) comparada a controles.

Exemplo 3 - Rastreamento de Inibidores da Ativação de NF- κ B

20 1. Materiais e Métodos

A maioria dos compostos rastreados pode ser obtida como produtos de Calbiochem de EMD Biosciences, Inc., La Jolla, California. R- e S- Niguldipina são disponíveis por exemplo, de Tocris Cookson Inc., Ellisville, Missouri. CAPE
25 e Artemisinina são disponíveis, por exemplo, como um produto de Sigma de Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, Missouri.

Cada composto foi dissolvido em DMSO. Células CHO 7W WT APP751 que superexpressam APP751 foram plaqueadas em
30 placas de cultura de 96 cavidades em 200 μ L de meio de

cultura. Cada composto da biblioteca foi adicionado a células confluentes a uma concentração final de 500nM, 1 μ M, 5 μ M, 10 μ M e/ou 30 μ M. Depois de 24 horas de tratamento, o meio de cultura foi coletado e dissolvido 10
 5 vezes e 2 vezes para medição do nível de A β 1-40 e A β 1-42, respectivamente. A β 1-40 e A β 1-42 foram determinados com o uso de ELISAs comercialmente disponíveis (Biosource, CA), seguindo as recomendações do fabricante.

2. Resultados

10 Como mostrado na Figura 6, tratamento de células CHO 7W WT APP751 com 1,5 ou 30 μ M R-niguldipina, 1, 5 ou 30 μ M (S)-(+)-niguldipina, 1 ou 30 μ M artemisinina, 500 nM ou 5 μ M celastrol, 500 nM ou 5 μ M do inibidor da ativação de NF-kb, 6-amino-4-(4-fenoxifeniletilamino)quinazolina, aqui
 15 referida como "quinazolina" nas Figuras, 5 ou 10 μ M isoheleninaa, 10 ou 30 μ M kamebakaurin, ou 500 nM ou 5 μ M de Inibidor IV de IKK-2 por 24 horas diminui significativamente a concentração de A β 1-40, A β 1-42 e β -amilóide total comparada a controles. Resultados adicionais
 20 em passagens adicionais com outros compostos são mostrados nas Figuras 12-15.

Exemplo 4— Ensaio da capacidade de entrada de cálcio

A atividade de CCE foi analisada por medições fluorimétricas de cálcio com o uso de microplacas. Em
 25 particular, células de ovário de hamster da China (células CHO 7W WT APP751) que superexpressam APP cresceram em placas de 96 cavidades (placa preta estéril, fundo claro com tampa, cultura de tecido tratada, Costar ref# 3603) por 24 horas em meio DMEM (Gibco, Invitrogen corporation)
 30 contendo 10% soro. Fluo-4 acetoximetil éster (Fluo-4/AM

éster; grau especial FluoroPure™ com >98% de especificação de pureza de HPLC, Molecular Probes, OR, ref# F-23917) foi dissolvido em DMSO e também solubilizado em meio DMEM a uma concentração de 10 µM. Células CHO confluentes foram então lavadas com DMEM fresco e incubadas com 200 µL de Fluo-4/AM (dissolvido em DMEM) por 30 minutos a 27°C. Depois desse período de incubação, as células foram lavadas com 200 µL de HBSS (145 mM NaCl, 2,5 mM KCl, 1 mM MgCl₂, 20 mM HEPES, 10 mM glicose) contendo 500 µM EGTA e imediatamente lavadas 3 vezes com 200 µL de HBSS, usando uma micropipeta de multicanais. As células foram então incubadas (e protegidas da luz) em 100 µL de HBSS (livre de cálcio) por 30 minutos a 27°C.

Após esse período de incubação, a microplaca contendo as células foi carregada com os diferentes compostos a serem testados e imediatamente inseridas em um espectrofluorômetro (Synergy HTTR (Bio-Tek, VT, USA)) equipado com 2 microinjetores com uma interface de computador e termo-regulado a 27°C. O primeiro microinjetor do espectrofluorômetro foi carregado com HBSS contendo 4,5 µM taspigargin (TG), enquanto o segundo microinjetor foi carregado com HBSS contendo 8 mM CaCl₂. O espectrofluorômetro foi programado para ler cada cavidade da placa com o uso do modo cinético. Cada leitura foi feita pelo uso dos seguintes parâmetros: excitação a 485 nm e emissão a 516 nm. Primeiramente, 11 leituras com um intervalo de 1 minuto e 25 segundos entre cada uma foram realizadas para determinar a fluorescência de base. Então, 50 µL de HBSS contendo 4,5 µM TG (liberação em uma velocidade de 300 µL/segundo) foi adicionado a todas as

cavidades da microplaca (concentração final de TG: 1.5 μ M). Um minuto e 25 segundos depois TG foi adicionado, 11 leituras (com um intervalo de 1 minuto e 25 segundos entre cada leitura) foram realizadas, então 50 μ L de HBSS
5 contendo 8 mM CaCl_2 foi adicionado a cada cavidade (concentração final de cálcio de 2 mM) e 11 leituras (com um intervalo de 1 minuto e 25 segundos entre cada leitura) foram realizadas. A amplitude do pico de CCE foi determinada por subtração do valor fluorescente obtido
10 durante o número de leitura 23 pelo valor fluorescente obtido durante o número de leitura 22.

Para cada composto testado, foram replicados experimentos oito vezes e a amplitude média do pico de CCE foi calculada para cada composto. Para cada placa, 8
15 cavidades foram usadas como controles para determinar a amplitude média do pico de CCE em células não tratadas. A percentagem de inibição de CCE foi calculada de acordo com a seguinte fórmula: $100 \cdot (A-B)/A$, em que A representa a amplitude média do pico de CCE em células não tratadas
20 (controle) e B a amplitude média do pico de CCE em células tratadas.

Compostos que inibiram CCE nas células CHO também inibiram, ou seja, diminuíram, a produção total de $A\beta$ como mostrado na Fig. 7A (um gráfico de correlação para inibição
25 de CCE e inibição total de β -amilóide, Fig. 7B (lista de compostos mostrados na Figura 7A), Fig. 8A (correlação de % de inibição de CCE e % de inibição de $A\beta_{1-40}$) e Fig. 8B (lista de compostos mostrados na Fig. 8A). Com as seguintes exceções, os compostos mostrados na Figura 8B são todos
30 disponíveis, por exemplo, de Maybridge plc, Cornwall,

England. SKF96365 e Econazol são disponíveis, por exemplo, como produtos de Calbiochem de EMD Biosciences, Inc., La Jolla, California. Nilvadipina é disponível, por exemplo, de Fujisawa, Osaka, Japan. Tirfostina A9 é disponível, por exemplo, como um produto de Sigma de Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, Missouri.

Veja também as also Figuras 16-20 em que para os compostos obtidos de Maybridge plc, Cornwall, England o nome de composto Maybridge é usado.

10 Exemplo 5- Rastreamento de Compostos de Dihidropiridina

1. Materiais e Métodos

O rastreamento de compostos de dihidropiridina foi conduzido de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1. Compostos 2-19, 2-32, 2-23, 2-33, 2-27, 2-28, e 2-29, como mostrado na tabela 2, foram testados. Cada composto foi adicionado a células confluentes a uma concentração final de 3, 10, 30 ou 100 μ M e testados. Compostos 3-42, 3-34, 3-23, 3-22, 3-38, 3-37, 3-41, e 3-33, como mostrado na tabela 2, foram também testados. Cada um desses compostos foi adicionado a células confluentes a uma concentração final de 3 μ M (denotada como "C" na Fig. 24) ou 10 μ M (denotada como "B" na Fig. 24).

2. Resultados

Os resultados de tratamento de células CHO 7W WT APP751 com 3, 10, 30 e 100 μ M de cada um dos compostos 2-19, 2-32, 2-23, 2-33, 2-27, 2-28, e 2-29, por 24 horas, sobre a produção de A β 1-40 e A β 1-42 são mostrados nas Figs. 22A, 22B, 23A, 23B. Os compostos diminuíram a concentração de A β 1-40 ou A β 1-42 comparados ao controle.

30 Os resultados de tratamento de células CHO 7W WT

APP751 com 3 e 10 μM de cada um dos compostos 3-42, 3-34, 3-23, 3-22, 3-38, 3-37, 3-41, e 3-33, por 24 horas, sobre a produção de $\text{A}\beta\text{1-40}$ são mostrados na Fig. 24. Os compostos diminuíram a concentração de $\text{A}\beta\text{1-40}$ comparados ao controle.

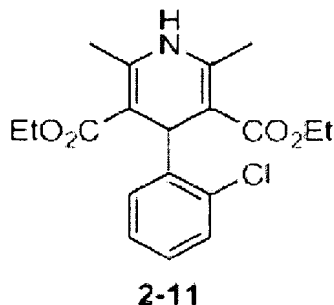
5 Técnicas gerais para os exemplos 6-59

Todas as reações que requerem condições anidras foram conduzidas m aparelho de vidro seco em forno sob uma atmosfera de nitrogênio. Separações cromatográficas preparatórias foram realizadas em Combiflash Companion, Isco Inc.; as reações foram seguidas por análise de TLC com o uso de placas de sílica com indicador fluorescente (254 nm) e visualizadas com UV, ácido fosfomolibdico ou 4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído. Todos os reagentes comercialmente disponíveis foram adquiridos de Aldrich e Acros e foram tipicamente usados como fornecidos.

Os pontos de fusão foram registrados com o uso de tubos capilares abertos em um aparelho de ponto de fusão Barnstead e não foram corrigidos. Espectros de ^1H e ^{13}C RMN são registrados em modo transformado Fourier na força de campo especificada em um espectrômetro Varian AS500. Os espectros foram obtidos em soluções de CDCl_3 em tubos de 5 mm de diâmetro, e a troca química em ppm é citada em relação aos sinais residuais de clorofórmio (δ_{H} 7,25 ppm, ou δ_{C} 77,0 ppm). Multiplicidades no espectro de ^1H RMN são descritas como: s = singleto, d = duplete, t = tripleto, q= quarteto, m = multiplete, br = amplo; as constantes de ligação são relatadas em Hz. Espectros de massa de de baixa resolução (MS) foram medidos em um espectrômetro Micromass Q-Tof API-US utilizando uma fonte de eletrospray Advion Bioscience Nanomate. As proporções de massa/carga de íon

(m/z) são relatadas como valores em unidades de massa atômica.

Exemplo 6 - Dietil 4-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato



Acetoacetato de etila (25,3 mL, 99%, 200 mmol) e 2-clorobenzaldeído (11,3 mL, 99%, 100 mmol) foram retidos em EtOH (20 mL) em temperatura ambiente (rt). NH₄OH (10 mL) foi adicionado, a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, então a mistura foi aquecida a 100°C. Depois de 3 h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, submetida a azeotropia com tolueno e cristalizada de hexano quente para gerar 9,63 g (26%) de dietil 4-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato como um sólido branco: P.F. 120-121°C; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 2,31 (s, 6H), 4,04-4,11 (m, 4H), 5,40 (s, 1H), 5,61 (brs, 1H), 7,04 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,5 Hz, 1H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 14,3, 19,6, 37,5, 59,7, 103,9, 126,7, 127,3, 129,3, 131,6, 132,5, 143,7, 145,6, 167,6; MS (ES) m/z 386 (M+Na)⁺, 364 (M+H)⁺, 318, 291, 272, 252; m/z 363,112 (calc. para C₁₉H₂₂ClNO₄: 363,124).

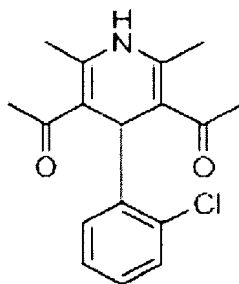
15

20

25

Exemplo 7 - 4-(2-Clorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-di(2-etanona)

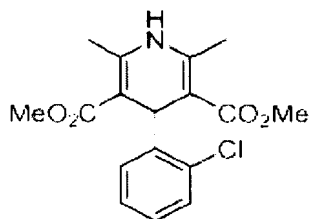
30



2-14

2,4-Pentanediona (1,03 mL, 99%, 10,0 mmol) e 2-clorobenzaldeído (562 L, 99%, 5,00 mmol) foram retidos em
 10 EtOH (1 mL) em temperatura ambiente. NH_4OH (500 μL) foi adicionado, a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, então a mistura foi aquecida a 100°C . Depois de 3 h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, submetida a azeotropia com tolueno e cristalizada
 15 de EtOAc/hexano (2:3) para gerar 231 mg (15%) de 4-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-di(2-etanona) como um sólido amarelo pálido: P.F. $196-197^\circ\text{C}$; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 2,26 (s, 6H), 2,31 (s, 6H), 5,43 (s, 1H), 5,73 (brs, 1H), 7,08 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,14 (t, $J =$
 20 7,5 Hz, 1H), 7,25-7,28 (m, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 19,9, 30,0, 38,5, 113,5, 127,7, 128,2, 129,8, 130,7, 141,3, 143,8, 199,3; MS (ES) m/z 629 (2M+Na) $^+$, 304 (M+H) $^+$, 193; m/z 304,064 (calc, para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClNO}_2$ (M+H) $^+$: 304,110).

Exemplo 8 - Dimetil 4-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-2,6-
 25 dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato



2-17

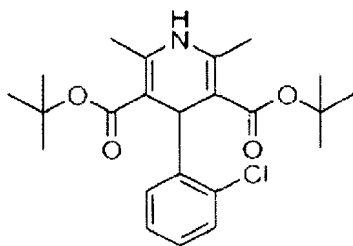
Acetoacetato de metila (1,08 mL, 99+%, 10,0 mmol) e 2-clorobenzaldeído (562 μ L, 99%, 5,00 mmol) foram retidos em EtOH (1 mL) em temperatura ambiente. NH_4OH (500 μ L) foi adicionado, a mistura foi agitada em temperatura ambiente

5 1h, 75°C 1h, então a mistura foi aquecida a 95°C. Depois de 2h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, submetida a azeotropia com tolueno e cristalizada de EtOAc/hexano (1:5) para gerar 760 mg (45%) de dimetil 4-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-

10 dicarboxilato como um sólido branco: P.F. 188-189°C; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 2,32 (s, 6H), 3,61 (s, 6H), 5,40 (s, 1H), 5,65 (brs, 1H), 7,04 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,5 Hz, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 19,4, 37,2, 50,8, 104,0, 126,9, 127,3, 129,3, 131,2, 132,4, 144,0, 145,9, 168,0; MS (ES) m/z 693 ($2\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 358 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 336 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 304, 272, 224; m/z 336,089 (calc, para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClNO}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 336,100)

Exemplo 9 - Di-terc-butil 4-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato

20



2-18

25

Acetoacetato de terc-butila (1,65 mL, 99%, 10,0 mmol) e 2-clorobenzaldeído (562 μ L, 99%, 5,00 mmol) foram retidos em EtOH (1 mL) em temperatura ambiente. NH_4OH (500 μ L) foi adicionado, a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, 75°C por 1h, então a mistura foi aquecida a 95°C.

30

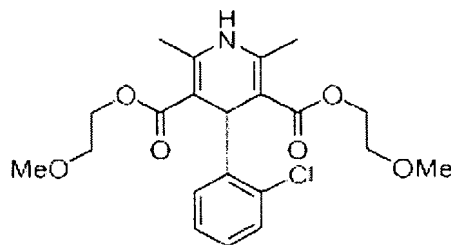
Depois de 2h, a mistura de reação foi resfriada até a

temperatura ambiente, submetida a azeotropia com tolueno e cristalizada de EtOAc/hexano (1:5) para gerar 662 mg (32%) de di-terc-butil 4-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-2,6-

5 P.F. 194-196°C; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,38 (s, 18H), 2,21 (s, 6H), 5,34 (s, 1H), 5,56 (brs, 1H), 7,03-7,07 (m, 1H), 7,09-7,13 (m, 1H), 7,23-7,25 (m, 1H), 7,34-7,36 (m, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 19,2, 28,3, 39,6, 79,9, 104,0, 126,0, 127,3, 129,7, 132,5, 132,8, 142,3, 143,9, 10
167,3; MS (ES) m/z 861 (2M+Na)+, 420 (M+H) +, 364, 290, 196; m/z 420,176 (calc, para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{ClNO}_4$ (M+H) +: 420,194).

Exemplo 10 - Bis(2-metoxietil) 4-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato

15

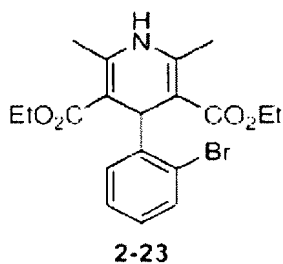
**2-19**

Acetoacetato de 2-metoxietila (1,51 mL, 97%, 10,0
20 mmol) e 2-clorobenzaldeído (562 μL , 99%, 5,00 mmol) foram retidos em EtOH (1 mL) em temperatura ambiente. NH_4OH (500 μL) foi adicionado, a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, então a mistura foi aquecida a 95°C. Depois de 2h, a mistura de reação foi resfriada até a
25 temperatura ambiente, submetida a azeotropia com tolueno e cristalizada de EtOAc/hexano (1:5) para gerar 1,04 g (49%) de dimetil bis(2-metoxietil)4-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato como um sólido branco: P.F. 120-121°C; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 2,29 (s,
30 6H), 3,32 (s, 6H), 3,58- 3,72 (m, 4H), 4,11-4,24 (m, 4H),

5,43 (s, 1H), 5,96 (brs, 1H), 7,02-7,07 (m, 1H), 7,11-7,16 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,38-7,42 (m, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 19,4, 37,7, 58,7, 62,5, 70,4, 103,3, 126,7, 127,3, 129,3, 131,8, 132,4, 144,4, 145,3, 167,5; MS (ES) m/z 847 (2M+H)⁺, 424 (M+H)⁺, 348; m/z 424,122 (calc, para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClNO}_6$ (M+H)⁺: 424,152).

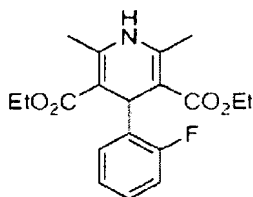
Exemplo 11 - Dietil 4-(2-bromofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato

10



Acetoacetato de etila (1,28 mL, 99%, 10,0 mmol) e 2-bromobenzaldeído (604 μL , 97%, 5,00 mmol) foram retidos em EtOH (1 mL) em temperatura ambiente. NH_4OH (500 μL) foi adicionado, então a mistura foi aquecida a 95°C. Depois de 2h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, submetida a azeotropia com tolueno e cristalizada de EtOAc/hexano (1:9) para gerar 312 mg (15%) de dietil 4-(2-bromofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato como um sólido branco: P.F. 144-145°C; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 2,30 (s, 6H), 4,10 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 5,36 (s, 1H), 5,61 (brs, 1H), 6,93-6,97 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,41-7,44 (m, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 14,4, 19,6, 39,8, 59,7, 104,3, 122,7, 127,4, 127,6, 131,7, 132,7, 143,5, 147,4, 167,6; MS (ES) m/z 839 (2M+2H+Na)⁺, 408 (M+H)⁺, 364, 336, 282, 252; m/z 408,069 (calc, para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{BrNO}_4$ (M+H)⁺: 408,081).

Exemplo 12 - Dietil 4-(2-fluorfenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato

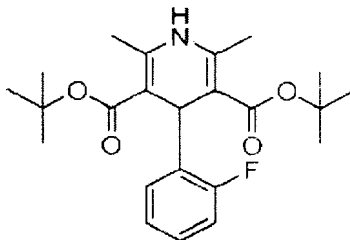


2-27

Acetoacetato de etila (1,28 mL, 99%, 10,0 mmol) e 2-fluorbenzaldeído (547 µL, 97%, 5,00 mmol) foram retidos em EtOH (1 mL) em temperatura ambiente. NH₄OH (500 µL) foi adicionado, então a mistura foi aquecida a 95°C. Depois de 2h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, submetida a azeotropia com tolueno e cristalizada de EtOAc/hexano (1:9) para gerar 1,05 g (61%) de dietil 4-(2-fluorfenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-

dicarboxilato como um sólido branco: P.F. 151-152,5°C; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (t, J= 7,2 Hz, 6H), 2,31 (s, 6H), 3,99-4,11 (m, 4H), 5,24 (s, 1H), 5,71 (brs, 1H), 6,87-6,92 (m, 1H), 6,96-7,01 (m, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 14,0, 19,4, 34,2, 59,7, 103,0, 114,8, 115,0, 123,6, 127,6, 127,7, 131,1, 134,9, 135,0, 144,2, 158,8, 160,8, 167,5; MS (ES) m/z 717 (2M+Na)⁺, 370 (M+Na)⁺, 348 (M+H)⁺, 303, 274, 252; m/z 348,136 (calc, para C₁₉H₂₃FNO₄ (M+H)⁺: 348,161).

Exemplo 13 - Di-terc-butil 4-(2-fluorfenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato

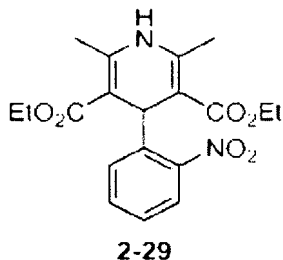


2-28

Acetoacetato de terc-butila (1,65 mL, 99%, 10,0 mmol) e 2-fluorbenzaldeído (547 μ L, 97%, 5,00 mmol) foram retidos em EtOH (1 mL) em temperatura ambiente. NH_4OH (500 μ L) foi adicionado, a reação foi agitada por 1h, então a mistura
 5 foi aquecida a 95°C. Depois de 2h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, submetida a azeotropia com tolueno e cristalizada de EtOAc/hexano (1:9) para gerar 313 mg (16%) de di-terc-butil 4-(2-fluorfenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato como um
 10 sólido branco: P.F. 201-202°C; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,38 (s, 18H), 2,27 (s, 6H), 5,18 (s, 1H), 5,46 (brs, 1H), 6,87-6,92 (m, 1H), 6,96-7,01 (m, 1H), 7,06-7,11 (m, 1H), 7,26-7,31 (m, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 19,4, 28,2, 34,9, 79,7, 104,2, 114,9, 115,0, 123,5, 127,5, 127,6, 131,3, 134,7, 143,0, 167,0; MS (ES) m/z 829 (2M+Na)+, 404 (M+H)+, 348, 274, 196; m/z 404,190 (calc, para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{FNO}_4$ (M+H)+: 404,223).

Exemplo 14 - Dietil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)piridina-3,5-dicarboxilato

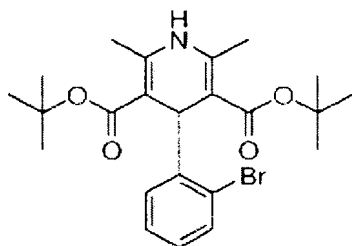
20



25 Acetoacetato de etila (1,28 mL, 99%, 10,0 mmol) e 2-nitrobenzaldeído (759 mg, 99+%, 5,00 mmol) foram retidos em EtOH (1 mL) em temperatura ambiente. NH_4OH (500 μ L) foi adicionado, a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, 75°C por 1h, então a mistura foi aquecida a 95°C.
 30 Depois de 2h, a mistura de reação foi resfriada até a

temperatura ambiente, submetida a azeotropia com tolueno e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em uma coluna de sílica gel (0-10% MeOH/CH₂Cl₂) e cristalizado de EtOAc/hexano (1:9) para gerar 316 mg (17%) de dietil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)piridina-3,5-dicarboxilato como um sólido amarelo pálido: P.F. 120-121°C; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 2,32 (s, 6H), 3,96-4,04 (m, 2H), 4,09-4,16 (m, 2H), 5,75 (brs, 1H), 5,85 (s, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,44-7,48 (m, 1H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 14,1, 19,6, 34,6, 60,0, 103,9, 124,0, 126,9, 131,3, 132,7, 142,6, 144,5, 147,8, 167,2; MS (ES) m/z 787 (2M+K)+, 397 (M+Na)+, 375 (M+H)+, 357, 329, 285, 263; m/z 397,099 (calc, para C₁₉H₂₂N₂NaO₆ (M+Na)+: 397,138).

Exemplo 14 - Di-terc-butil 4-(2-bromofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato

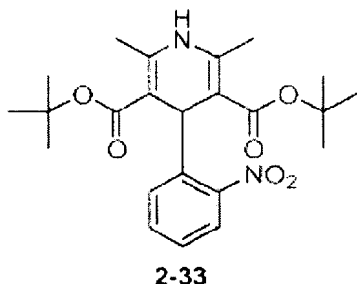


2-32

Acetoacetato de terc-butila (1,65 mL, 99%, 10,0 mmol) e 2-bromobenzaldeído (604 µL, 97%, 5,00 mmol) foram retidos em EtOH (1 mL) em temperatura ambiente. NH₄OH (500 µL) foi adicionado, a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, então a mistura foi aquecida a 95°C. Depois de 2h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e cristalizada de EtOAc/hexano (1:9) para gerar 654 mg (28%) de di-terc-butil 4-(2-bromofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-

dicarboxilato como um sólido branco: P.F. 162-164°C; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,37 (s, 18H), 2,19 (s, 6H), 5,33 (s, 1H), 5,50 (brs, 1H), 6,95-6,99 (m, 1H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,34-7,37 (m, 1H), 7,44-7,46 (m, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 19,3, 28,3, 41,8, 79,9, 104,1, 122,6, 126,5, 127,5, 133,1, 132,2, 141,9, 145,3, 167,3; MS (ES) m/z 951 (2M+2H+Na)+, 464 (M+H)+, 408, 334, 196; m/z 464,129 (calc, para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{BrNO}_4$ (M+H)+: 464,163).

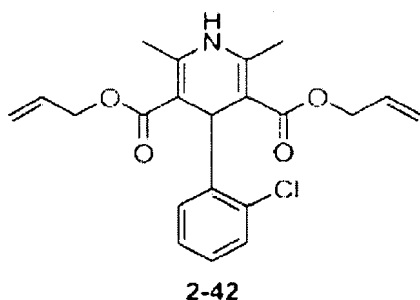
Exemplo 15 - Di-terc-butil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)piridina-3,5-dicarboxilato



Acetoacetato de terc-Butila (1,65 mL, 99%, 10,0 mmol) e 2-nitrobenzaldeído (759 mg, 99+%, 5,00 mmol) foram retidos em EtOH (1 mL) em temperatura ambiente. NH_4OH (500 μL) foi adicionado a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, 80°C por 1h, então a mistura foi aquecida a 95°C. Depois de 2h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e cristalizada de EtOAc/hexano (1:9) para gerar 200 mg (9%) de di-terc-butil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)piridina-3,5-dicarboxilato como um sólido amarelo pálido: P.F. 159-161°C; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,36 (s, 18H), 2,22 (s, 6H), 5,63 (brs, 1H), 5,77 (s, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,65-7,68 (m, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 19,5, 27,3,

28,1, 36,1, 80,3, 104,7, 123,9, 126,7, 131,7, 132,2, 141,9, 142,5, 148,3, 166,9; MS (ES) m/z 453 (M+Na)+, 431 (M+H)+, 413, 397, 357, 319, 301, 257, 239, 227; m/z 431,220 (calc, para C₂₃H₃₁N₂O₆ (M+H)+: 431,218).

5 **Exemplo 16 - Dialil 4-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato**



10 Acetoacetato de alila (1,40 mL, 98%, 10,0 mmol) e 2-clorobenzaldeído (562 µL, 99%, 5,00 mmol) foram retidos em EtOH (1 mL) em temperatura ambiente. NH₄OH (500 µL) foi adicionado, a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, 80°C 1h, então a mistura foi aquecida a 95°C. Depois de 2h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado em uma coluna de sílica gel (0-10% MeOH/CH₂Cl₂) e cristalizado de EtOAc/hexano (1:20) para gerar 392 mg (20%) de dialil 4-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato como um sólido branco: P.F. 98-99°C; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 2,30 (s, 6H), 4,50-4,58 (m, 4H), 5,07-5,10 (m, 2H), 5,10-5,13 (m, 2H) 5,44 (s, 1H), 5,76 (brs, 1H), 5,81-5,90 (m, 2H), 7,01-7,06 (m, 1H), 7,09-7,14 (m, 1H), 7,20- 7,23 (m, 1H), 7,36-7,39 (m, 1H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 19,6, 37,6, 64,5, 103,6, 117,3, 126,7, 127,3, 129,4, 131,6, 132,6, 132,9, 144,2, 145,4, 167,2; MS (ES)

15

20

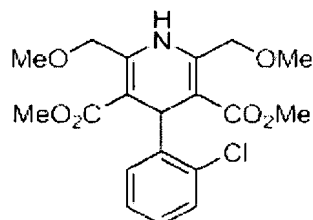
25

30

m/z 410 (M+Na)⁺, 388 (M+H)⁺, 330, 276; m/z 388,104 (calc, para C₂₃H₂₃ClNO₄ (M+H)⁺: 388,131).

Exemplo 17 - Dimetil 4-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-2,6-bis(metoximetil)piridina-3,5-dicarboxilato

5



2-44

10 4-metoxiacetoacetato de metila (1,33 mL, 97%, 10,0 mmol) e 2-clorobenzaldeído (562 µL, 99%, 5,00 mmol) foram retidos em EtOH (1 mL) em temperatura ambiente. NH₄OH (500 µL) foi adicionado, a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, 80°C por 1h, então a mistura foi aquecida

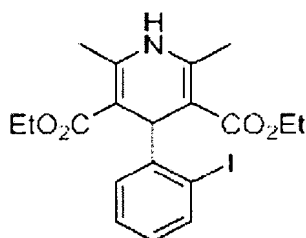
15 a 95°C. Depois de 2h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e cristalizada de EtOAc/hexano (1:9) para gerar 54 mg (3%) de dimetil 4-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-2,6-bis(metoximetil)piridina-3,5-dicarboxilato como um sólido branco: P.F. 137-

20 138°C; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 3,48 (s, 6H), 3,61 (s, 6H), 4,64 (d, J= 16,0 Hz, 2H), 4,73 (d, J = 16,2 Hz, 2H), 5,10-5,13 (m, 2H) 5,45 (s, 1H), 7,03-7,07 (m, 1H), 7,12-7,17 (m, 1H), 7,23-7,26 (m, 1H), 7,37-7,40 (m, 1H), 8,36 (brs, 1H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 36,8, 50,7, 69,0,

25 69,7, 101,5, 127,0, 127,4, 129,2, 131,3, 132,2, 145,3, 145,7, 167,4; MS (ES) m/z 813 (2M+Na)⁺, 418 (M+Na)⁺, 396 (M+H)⁺, 364, 332, 284; m/z 396,098 (calc, para C₁₉H₂₃ClNO₆ (M+H)⁺: 396,121).

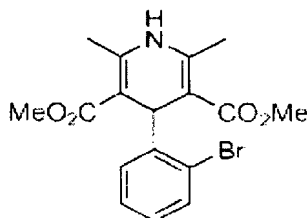
Exemplo 18 - Dietil 1,4-dihidro-4-(2-iodofenil)-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato

30

**3-3**

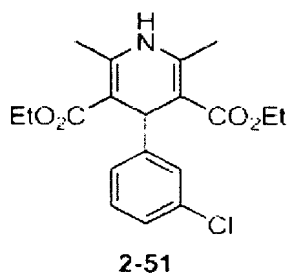
Acetoacetato de etila (511 μL , 99%, 4,00 mmol) e 2-iodobenzaldeído (478 mg, 97%, 2,00 mmol) foram retidos em EtOH (400 μL) em temperatura ambiente. NH_4OH (200 μL) foi
 10 adicionado, a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, então a mistura foi aquecida a 95°C . Depois de 2h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com CH_2Cl_2 , seca sobre Na_2SO_4 e filtrada. Cristalização a partir de CH_2Cl_2 /hexanos (1:9) gerou 495 mg
 15 (54%) de dietil 1,4-dihidro-4-(2-iodofenil)-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato como um sólido branco: P.F. $173-174,5^\circ\text{C}$; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H), 2,30 (s, 6H), 4,12-4,22 (m, 4H), 5,18 (s, 1H), 5,66 (brs, 1H), 6,79 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H);
 20 ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 14,6, 19,6, 43,8, 59,7, 98,6, 104,7, 127,7, 128,4, 130,9, 139,6, 143,2, 150,8, 167,6; MS (ES) m/z 933 ($2\text{M}+\text{Na}$)+, 478 ($\text{M}+\text{Na}$)+, 456 ($\text{M}+\text{H}$)+, 410, 283, 254, 210; m/z 456,056 (calc, para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{INO}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)+: 456,067).

Exemplo 19 - Dimetil 4-(2-bromofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato

**2-47**

Acetoacetato de metila (545 μ L, 99%, 5,00 mmol), 2-bromobenzaldeído (604 μ L, 97%, 5,00 mmol) e metil-3-aminocrotonato (593 mg, 97%, 5,00 mmol) foram retidos em EtOH (3,25 mL) em temperatura ambiente. AcOH (217 μ L) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 95°C. Depois de 3 h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com EtOAc (20 mL), seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. Cristalização a partir de EtOAc/hexanos (1:9) gerou 384 mg (20%) de dimetil 4-(2-bromofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato como um sólido branco: P.F. 164-165°C; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 2,32 (s, 6H), 3,63 (s, 6H), 5,36 (s, 1H), 5,62 (brs, 1H), 7,02-7,07 (m, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,36-7,39 (m, 1H), 7,41-7,44 (m, 1H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 19,5, 39,3, 50,8, 104,3, 122,6, 127,6, 127,7, 131,2, 132,6, 143,9, 147,8, 168,0; MS (ES) m/z 783 (2M+2H+Na)+, 402 (M+Na)+, 380 (M+H)+, 348, 268, 224; m/z 380,032 (calc, para C₁₇H₁₉BrNO₄ (M+H)+: 380,049).

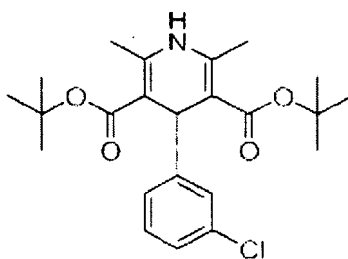
Exemplo 20 - Dietil 4-(3-clorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato



Acetoacetato de etila (1,28 mL, 99%, 10,0 mmol) e 2-clorobenzaldeído (572 μ L, 99%, 5,00 mmol) foram retidos em EtOH (1 mL) em temperatura ambiente. NH₄OH (500 μ L), a

mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, então aquecida a 95°C. Depois de 3 h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com CH₂Cl₂ (10 mL), seca sobre Na₂SO₄, filtrada e hexanos (90 mL) foram adicionados. Cristalização gerou 967 mg (53%) de dietil 4-(3-clorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato como um sólido branco: P.F. 142,5-143,5°C; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 6H), 2,36 (s, 6H), 4,05-4,18 (m, 4H), 4,99 (s, 1H), 5,63 (brs, 1H), 7,10-7,20 (m, 3H), 7,26 (t, J= 1,7 Hz, 1H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 14,2, 19,6, 39,7, 59,8, 103,7, 126,2, 126,3, 128,3, 129,0, 133,6, 144,1, 149,7, 167,3; MS (ES) m/z 749 (2M+2H+Na)+, 386 (M+Na)+, 364 (M+H)+, 318, 272, 252; m/z 364,104 (calc, para C₁₉H₂₃ClNO₄ (M+H)+: 364,131).

Exemplo 21 - Di-terc-butil 4-(3-clorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato

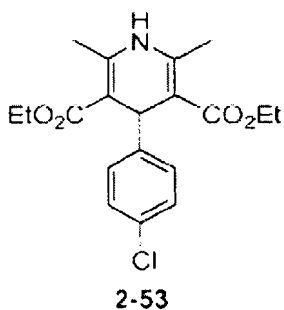


2-52

Acetoacetato de terc-Butila (1,65 mL, 99%, 10,0 mmol) e 3-clorobenzaldeído (572 µL, 99%, 5,00 mmol) foram retidos em EtOH (1 mL) em temperatura ambiente. NH₄OH (500 µL) foi adicionado, a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, então a mistura foi aquecida a 95°C. Depois de 3 h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com CH₂Cl₂ (10 mL) e seca sobre Na₂SO₄. Cristalização a partir de CH₂Cl₂/hexano (1:9) gerou 730 mg

(35%) de di-terc-butil 4-(3-clorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato como um sólido branco: P.F. 189,5-190,5°C; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,42 (s, 18H), 2,31 (s, 6H), 4,90 (s, 1H), 5,51 (brs, 1H), 7,09-7,20 (m, 3H), 7,25-7,27 (m, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 19,5, 28,3, 40,3, 79,8, 104,9, 126,0, 126,2, 128,3, 128,9, 133,4, 143,1, 149,9, 166,8; MS (ES) m/z 861 (2M+Na)+, 442 (M+Na)+, 386, 290, 196; m/z 442,158 (calc, para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NNaO}_4$ (M+Na)+: 442,176).

10 **Exemplo 22 - Dietil 4-(4-clorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato**

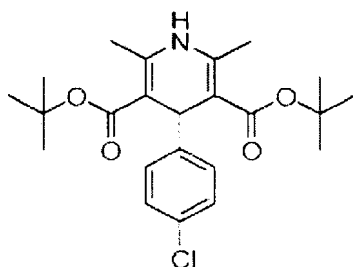


15 Acetoacetato de etila (1,28 mL, 99%, 10,0 mmol) e 4-clorobenzaldeído (714 mg, 98,5%, 5,00 mmol) foram retidos em EtOH (1 mL) em temperatura ambiente. NH_4OH (500 μL), a
20 mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, então aquecida a 95°C. Depois de 3 h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com CH_2Cl_2 (10 mL) e seca sobre Na_2SO_4 . Cristalização a partir de
25 CH_2Cl_2 /hexano (1:9) gerou 1,24 g (68%) de dietil 4-(4-clorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato como um sólido branco: P.F. 151-152°C; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 6H), 2,34 (s, 6H), 4,05-4,16 (m, 4H), 4,98 (s, 1H), 5,68 (brs, 1H), 7,16-7,20 (m, 2H), 7,21-7,24 (m, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 14,2,

30

19,6, 39,2, 59,8, 103,9, 127,9, 129,4, 131,7, 143,9, 146,3, 167,3; MS (ES) m/z 749 (2M+Na)+, 386 (M+Na)+, 364 (M+H)+, 319, 290, 252; m/z 364,112 (calc, para $C_{19}H_{23}ClNO_4$ (M+H)+: 364,131).

5 **Exemplo 23 - Di-terc-butil 4-(4-clorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato**

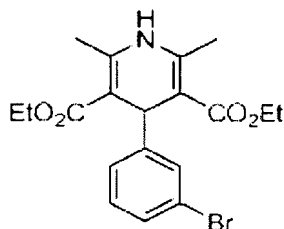


2-54

Acetoacetato de terc-butila (1,65 mL, 99%, 10,0 mmol) e 4-clorobenzaldeído (714 mg, 98,5%, 5,00 mmol) foram retidos em EtOH (1 mL) em temperatura ambiente. NH_4OH (500 μL) foi adicionado, a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, então a mistura foi aquecida a 95°C. Depois de 3 h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com CH_2Cl_2 (10 mL) e seca sobre Na_2SO_4 . O produto bruto foi cristalizado de CH_2Cl_2 /hexano (1:9) para gerar 956 mg (46%) de di-terc-butil 4-(4-clorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato como um sólido branco: P.F. 191,5-192,5°C; ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,41 (s, 18H), 2,30 (s, 6H), 4,90 (s, 1H), 5,45 (brs, 1H), 7,17-7,24 (m, 4H); ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$) δ 24,9, 33,6, 45,1, 85,1, 110,4, 133,1, 134,7, 136,8, 148,2, 151,8, 172,1; MS (ES) m/z 861 (2M+Na)+, 442 (M+Na)+, 386, 290, 224; m/z 442,141 (calc. para $C_{23}H_{30}NNaO_4$ (M+Na)+: 442,176).

30 **Exemplo 24 - Dietil 4-(3-bromofenil)-1,4-dihidro-2,6-**

dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato

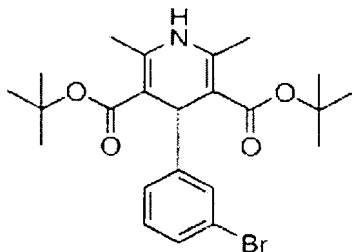


2-55

Acetoacetato de etila (1,28 mL, 99%, 10,0 mmol) e 3-bromobenzaldeído (964 mg, 96%, 5,00 mmol) foram retidos em EtOH (1 mL) em temperatura ambiente. NH_4OH (500 μL), a
 10 mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, então aquecida a 95°C . Depois de 2h, a reação mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com CH_2Cl_2 (10 mL) e seca sobre Na_2SO_4 . Cristalização a partir de CH_2Cl_2 /hexano (1:9) gerou 1,46 g (71%) de dietil 4-(3-bromofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-

dicarboxilato como um sólido branco: P.F. $125-126^\circ\text{C}$; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H), 2,35 (s, 6H), 4,04-4,16 (m, 4H), 4,99 (s, 1H), 5,68 (brs, 1H), 7,09 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,21-7,28 (m, 2H), 7,40-7,42 (m, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 14,2, 19,6, 39,7, 59,8, 103,7, 121,9, 126,8, 129,2, 129,4, 131,2, 144,1, 150,0, 167,3; MS (ES) m/z 839 ($2\text{M}+\text{Na}$)+, 430 ($\text{M}+\text{Na}$)+, 408 ($\text{M}+\text{H}$)+, 364, 315, 252; m/z 408,061 (calc, para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{BrNO}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)+: 408,081).

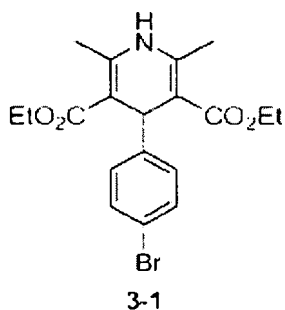
Exemplo 25 - Di-terc-butil 4-(3-bromofenil)-1,4-dihidro-
 25 2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato



2-56

Acetoacetato de terc-butila (1,65 mL, 99%, 10,0 mmol) e 3-bromobenzaldeído (964 mg, 96%, 5,00 mmol) foram retidos em EtOH (1 mL) em temperatura ambiente. NH₄OH (500 µL) foi adicionado, a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, então a mistura foi aquecida a 95°C. Depois de 2h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com CH₂Cl₂ (10 mL) e seca sobre Na₂SO₄. O produto bruto foi cristalizado de CH₂Cl₂/hexano (1:9) para gerar 1,11 g (48%) de di-terc-butil 4-(3-bromofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato como um sólido branco: P.F. 195-196°C; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,42 (s, 18H), 2,31 (s, 6H), 4,89 (s, 1H), 5,49 (brs, 1H), 7,09 (t, J = 7,8 Hz, 4H), 7,20-7,28 (m, 2H), 7,41- 7,43 (m, 1H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 19,5, 28,3, 40,3, 79,9, 104,9, 121,7, 126,7, 128,9, 129,3, 131,2, 143,1, 150,2, 166,8; MS (ES) m/z 951 (2M+Na)⁺, 486 (M+Na)⁺, 430, 334, 196; m/z 486,118 (calc, para C₂₃H₃₀BrNNaO₄ (M+Na)⁺: 486,126).

Exemplo 26 - Dietil 4-(4-bromofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato

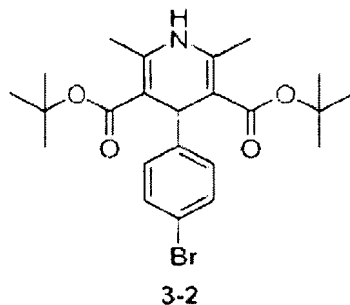


Acetoacetato de etila (1,28 mL, 99%, 10,0 mmol) e 4-bromobenzaldeído (934 mg, 99%, 5,00 mmol) foram retidos em EtOH (2 mL) em temperatura ambiente. NH₄OH (500 µL), a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, então

aquecida a 95°C. Depois de 2h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com CH₂Cl₂ (10 mL) e seca sobre Na₂SO₄. Cristalização a partir de CH₂Cl₂/hexano (1:9) gerou 1,35 g (66%) de dietil 4-(4-bromofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-

dicarboxilato como um sólido branco: P.F. 164-165°C; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 6H), 2,34 (s, 6H), 4,05-4,16 (m, 4H), 4,96 (s, 1H), 5,64 (brs, 1H), 7,15-7,19 (m, 2H), 7,32-7,36 (m, 2H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 14,2, 19,6, 39,3, 59,8, 103,8, 119,8, 129,8, 130,9, 143,9, 146,8, 167,3; MS (ES) m/z 839 (2M+Na)+, 430 (M+Na)+, 408 (M+H)+, 364, 334, 252; m/z 408,061 (calc, para C₁₉H₂₃BrNO₄ (M+H)+: 408,081).

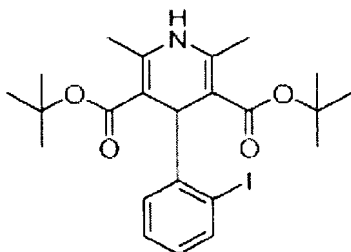
Exemplo 27 - Di-terc-butil 4-(4-bromofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato



Acetoacetato de terc-butila (1,65 mL, 99%, 10,0 mmol) e 3-bromobenzaldeído (934 mg, 99%, 5,00 mmol) foram retidos em EtOH (2 mL) em temperatura ambiente. NH₄OH (500 µL) foi adicionado, a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, então a mistura foi aquecida a 95°C. Depois de 2h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com CH₂Cl₂ (10 mL) e seca sobre Na₂SO₄. O produto bruto foi cristalizado de CH₂Cl₂/hexano (1:9) para gerar 863 mg (37%) de di-terc-butil 4-(4-bromofenil)-1,4-

dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato como um sólido branco: P.F. 206-207 °C; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,41 (s, 18H), 2,30 (s, 6H), 4,89 (s, 1H), 5,49 (brs, 1H), 7,15-7,18 (m, 2H), 7,32-7,36 (m, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 19,5, 28,3, 39,8, 79,8, 105,0, 119,6, 129,8, 130,7, 142,9, 147,0, 166,8; MS (ES) m/z 486 (M+Na)+, 464 (M+H)+, 352, 334, 196; m/z 464,137 (calc, para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{BrNO}_4$ (M+H)+: 464,143).

Exemplo 28 - Di-terc-butil 1,4-dihidro-4-(2-iodofenil)-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato

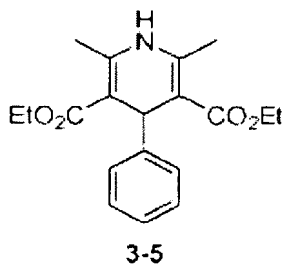


3-4

Acetoacetato de terc-butila (659 !IL, 99%, 4,00 mmol) e 2-iodobenzaldeído (478 mg, 99%, 2,00 mmol) foram retidos em EtOH (400 μL) em temperatura ambiente. NH_4OH (200 μL) foi adicionado, a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, então a mistura foi aquecida a 95°C. Depois de 2h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com CH_2Cl_2 (10 mL) e seca sobre Na_2SO_4 . O produto bruto foi purificado em uma coluna de sílica gel (0-10% MeOH/ CH_2Cl_2 como eluente) e cristalizado de CH_2Cl_2 /hexano (1:9) para gerar 46 mg (4%) de di-terc-butil 1,4-dihidro-4-(2-iodofenil)-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato como um sólido branco: P.F. 184- 185°C; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,37 (s, 18H), 2,18 (s, 6H), 5,25 (s, 1H), 5,42 (brs, 1H), 6,79-6,84 (m, 1H), 7,19-7,24 (m, 1H), 7,33-7,36 (m, 1H), 7,79-7,82 (m,

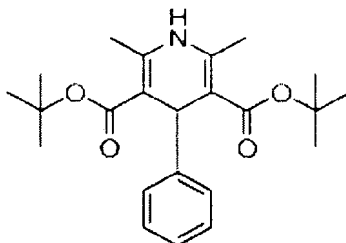
1H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 19,3, 28,3, 45,4, 80,0, 97,1, 104,2, 127,1, 127,7, 133,4, 140,5, 141,5, 147,7, 167,2; MS (ES) m/z 1045 (2M+Na)+, 534 (M+Na)+, 512 (M+H)+, 478, 382, 294, 255; m/z 512,115 (calc, para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{INO}_4$ (M+H)+: 512,129).

Exemplo 29 - Dietil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-fenilpiridina-3,5-dicarboxilato



Acetoacetato de etila (1,28 mL, 99%, 10,0 mmol) e benzaldeído (508 μL , 99,5%, 5,00 mmol) foram retidos em EtOH (1 mL) em temperatura ambiente. NH_4OH (500 μL), a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, então aquecida a 95°C . Depois de 2h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com CH_2Cl_2 (10 mL) e seca sobre Na_2SO_4 . Cristalização a partir de CH_2Cl_2 /hexano (1:9) gerou 1,02 g (62%) de dietil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-fenilpiridina-3,5-dicarboxilato como um sólido branco: P.F. $158-159^\circ\text{C}$; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H), 2,33 (s, 6H), 4,05-4,16 (m, 4H), 5,01 (s, 1H), 5,86 (brs, 1H), 7,11-7,16 (m, 1H), 7,20-7,24 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 14,2, 19,5, 39,6, 59,7, 104,0, 126,0, 127,8, 127,9, 143,9, 147,7, 167,6; MS (ES) m/z 681 (2M+Na)+, 352 (M+Na)+, 330 (M+H)+, 284, 256; m/z 330,152 (calc, para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ (M+H)+: 330,170).

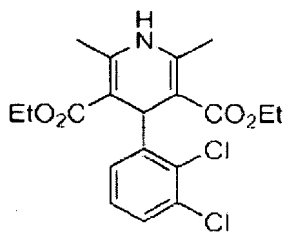
Exemplo 30 - Di-terc-butil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-

fenilpiridina-3,5-dicarboxilato**3-6**

5

Acetoacetato de terc-butila (1,65 mL, 99%, 10,0 mmol) e 3-bromobenzaldeído (508 μ L, 99,5%, 5,00 mmol) foram retidos em EtOH (1 mL) em temperatura ambiente. NH_4OH (500 μ L) foi adicionado, a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, então a mistura foi aquecida a 95°C. Depois de 2h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com CH_2Cl_2 (10 mL) e seca sobre Na_2SO_4 . O produto bruto foi cristalizado de CH_2Cl_2 /hexano (1:9) para gerar 448 mg (23%) de di-terc-butil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-fenilpiridina-3,5-dicarboxilato como um sólido branco: P.F. 187-188°C; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,41 (s, 18H), 2,29 (s, 6H), 4,93 (s, 1H), 5,59 (brs, 1H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,19-7,24 (m, 2H), 7,26-7,30 (m, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 19,4, 28,2, 40,2, 79,6, 105,3, 125,8, 127,7, 127,9, 128,0, 142,8, 147,9, 167,1; MS (ES) m/z 793 (2M+Na)+, 408 (M+Na)+, 386 (M+H)+, 352, 256, 196; m/z 386,215 (calc, para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{NO}_4$ (M+H)+: 386,233).

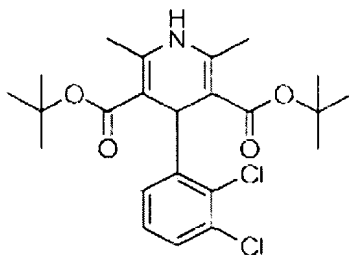
Exemplo 31 - Dietil 4-(2,3-diclorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato

**3-7**

30

Acetoacetato de etila (1,28 mL, 99%, 10,0 mmol) e 2,3-diclorobenzaldeído (854 mg, 99%, 5,00 mmol) foram retidos em EtOH (2 mL) em temperatura ambiente. NH_4OH (500 μL), a
 5 mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, então aquecida a 95°C. Depois de 2h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com CH_2Cl_2 (10 mL) e seca sobre Na_2SO_4 . Purificação em uma coluna de sílica gel (0-10% MeOH/ CH_2Cl_2 como eluente) e cristalização
 10 a partir de CH_2Cl_2 /hexano (1:9) gerou 409 mg (21%) de dietil 4-(2,3-diclorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato como um sólido branco: P.F. 125-126°C; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 6H), 2,31 (s, 6H), 4,09 (q, J = 7,21 Hz, 4H), 5,48 (s, 1H), 5,73 (brs, 1H), 7,08 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 1,5, 7,9 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 1,5, 7,8 Hz, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 14,3, 19,6, 38,8, 59,8, 103,6, 126,9, 128,2, 129,9, 131,0, 132,7, 144,0, 148,0, 167,4; MS (ES) m/z 819 (2M+Na)+, 420 (M+Na)+, 398 (M+H)+, 352, 324, 252;
 15 m/z 398,061 (calc, para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ (M+H)+: 398,092).

Exemplo 32 - Di-terc-butil 4-(2,3-diclorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato

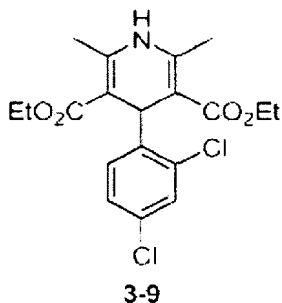


3-8

Acetoacetato de terc-butila (1,65 mL, 99%, 10,0 mmol) e 2,3-clorobenzaldeído (884 mg, 99%, 5,00 mmol) foram
 30 retidos em EtOH (2 mL) em temperatura ambiente. NH_4OH (500

5 μL) foi adicionado, a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, então a mistura foi aquecida a 95°C . Depois de 2h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com CH_2Cl_2 (10 mL) e seca sobre Na_2SO_4 . O produto bruto foi cristalizado de CH_2Cl_2 /hexano (1:9) para gerar 221 mg (10%) de di-terc-butil 4-(2,3 -diclorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato como um sólido branco: P.F. $144-145^\circ\text{C}$; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,39 (s, 18H), 2,23 (s, 6H), 5,41 (s, 1H), 5,57 (brs, 1H), 7,08 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,26-7,33 (m, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 19,4, 28,3, 40,7, 80,1, 103,7, 126,3, 128,2, 130,9, 131,4, 133,0, 142,6, 146,2, 167,0; MS (ES) m/z 454 (M+H)+, 398, 324, 196; m/z 454,104 (calc, para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ (M+H)+: 454,155).

Exemplo 33 - Dietil 4-(2,4-diclorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato

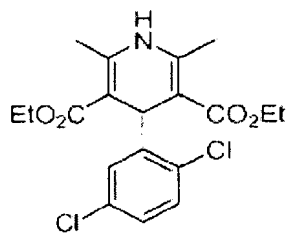


25 Acetoacetato de etila (1,28 mL, 99%, 10,0 mmol) e 2,4-diclorobenzaldeído (893 mg, 98%, 5,00 mmol) foram retidos em EtOH (2 mL) em temperatura ambiente. NH_4OH (500 μA), a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, então aquecida a 95°C . Depois de 2h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com CH_2Cl_2 (10 mL) e seca sobre Na_2SO_4 . Cristalização a partir de CH_2Cl_2 /hexano (1:9) gerou 1,01 g (51%) de dietil 4-(2,4-

30

diclorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato como um sólido branco: P.F. 148-149°C; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 6H), 2,30 (s, 6H), 4,04- 4,14 (m, 4H), 5,36 (s, 1H), 5,89 (brs, 1H), 7,11 (dd, J = 2,1, 8,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,0 Hz, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 14,3, 19,5, 37,3, 59,8, 103,4, 127,0, 128,8, 132,1, 132,5, 133,1, 144,2, 144,3, 167,4; MS (ES) m/z 819 ($2\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 420 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 398 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 352, 324, 252; m/z 398,077 (calc, para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 398,092).

Exemplo 34 - Dietil 4-(2,5-diclorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato

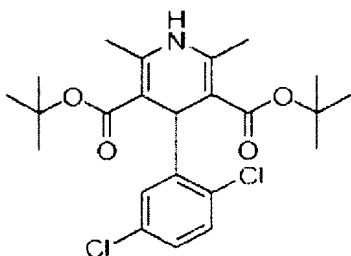


3-11

Acetoacetato de etila (640 μL , 99%, 5,00 mmol) e 2,5-diclorobenzaldeído (446 mg, 98%, 2,50 mmol) foram retidos em EtOH (500 μL) em temperatura ambiente. NH_4OH (250 μL), a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, então aquecida a 95°C. Depois de 3 h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com CH_2Cl_2 (10 mL) e seca sobre Na_2SO_4 . Cristalização a partir de CH_2Cl_2 /hexano (1:9) gerou 546 mg (55%) de dietil 4-(2,5-diclorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato como um sólido branco: P.F. 166,5-167,5°C; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 6H), 2,34 (s, 6H), 4,10 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 5,36 (s, 1H), 5,65 (brs, 1H), 7,04 (dd, J = 2,6, 8,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz,

1H), 7,33 (d, J = 2,5 Hz, 1H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 14,3, 19,7, 38,1, 59,8, 103,3, 127,4, 130,4, 131,0, 131,6, 132,2, 144,2, 147,1, 167,3; MS (ES) m/z 819 (2M+Na)+, 420 (M+Na)+, 398 (M+H)+, 352, 324, 252; m/z 398,077 (calc, para C₁₉H₂₂Cl₂NO₄ (M+H)+: 398,092).

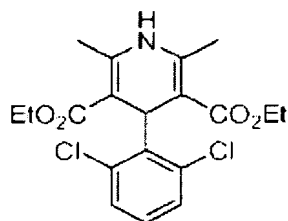
Exemplo 35 - Di-terc-butil 4-(2,5-diclorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato



3-12

Acetoacetato de terc-butila (825 µL, 99%, 5,00 mmol) e 2,3-clorobenzaldeído (446 mg, 98%, 2,50 mmol) foram retidos em EtOH (500 µL) em temperatura ambiente. NH₄OH (250 µL) foi adicionado, a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, então a mistura foi aquecida a 95°C. Depois de 2h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com CH₂Cl₂ (10 mL) e seca sobre Na₂SO₄. O produto bruto foi cristalizado de CH₂Cl₂/hexano (1:9) para gerar 134 mg (12%) de di-terc-butil 4-(2,5-diclorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato como um sólido branco: P.F. 181-183°C; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,40 (s, 18H), 2,24 (s, 6H), 5,27 (s, 1H), 5,59 (brs, 1H), 7,06 (dd, J = 2,4, 8,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 19,4, 28,3, 40,4, 80,0, 103,1, 127,3, 131,0, 131,5, 131,6, 132,8, 143,1, 145,2, 166,9; MS (ES) m/z 476 (M+Na)+, 454 (M+H)+, 420, 196; m/z 454,147 (calc, para C₂₃H₃₀Cl₂NO₄ (M+H)+: 454,155).

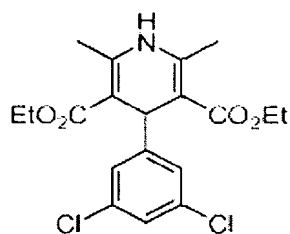
Exemplo 36 - Dietil 4-(2,6-diclorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato



3-13

Acetoacetato de etila (1,28 mL, 99%, 10,0 mmol) e 2,6-diclorobenzaldeído (884 mg, 99%, 5,00 mmol) foram retidos em EtOH (1 mL) em temperatura ambiente. NH_4OH (500 μL), a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, então aquecida a 95°C . Depois de 2h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com CH_2Cl_2 (10 mL) e seca sobre Na_2SO_4 . Purificação em uma coluna de sílica gel (0-10% MeOH/ CH_2Cl_2 como eluente) e cristalização a partir de CH_2Cl_2 /hexano (1:9) gerou 89 mg (4%) de dietil 4-(2,6-diclorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato como um sólido branco: P.F. $134-135^\circ\text{C}$; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,09-1,14 (m, 6H), 2,23-2,25 (m, 6H), 4,02-4,08 (m, 4H), 5,73 (s, 1H), 5,92 (brs, 1H), 6,97-7,03 (m, 1H), 7,23-7,26 (m, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 14,2, 19,7, 37,8, 59,5, 100,4, 127,2, 137,2, 139,9, 145,0, 167,6; MS (ES) m/z 819 ($2\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 396 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$, 352, 252; m/z 396,774 (calc, para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ ($\text{M}-\text{H}$): 396,077).

Exemplo 37 - Dietil 4-(3,5-diclorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato



3-20

Acetoacetato de etila (640 μ L, 99%, 5,00 mmol) e 3,5-diclorobenzaldeído (451 mg, 997%, 2,50 mmol) foram retidos em EtOH (500 μ L) em temperatura ambiente. NH_4OH (250 μ L), a
 5 mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, então aquecida a 95°C. Depois de 3 h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com CH_2Cl_2 (5 mL) e seca sobre Na_2SO_4 . Cristalização a partir de CH_2Cl_2 /hexano (1:9) gerou 275 mg (28%) de dietil 4-(3,5-
 10 diclorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato como um sólido branco: P.F. 102-104°C; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 6H), 2,36 (s, 6H), 4,05-4,20 (m, 4H), 4,96 (s, 1H), 5,66 (brs, 1H), 7,13-7,16 (m, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 14,5, 19,9, 40,1, 60,2,
 15 103,5, 126,5, 127,0, 134,4, 144,7, 151,2, 167,3.

Exemplo 38 - Dietil 4-(2,3-difluorfenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato

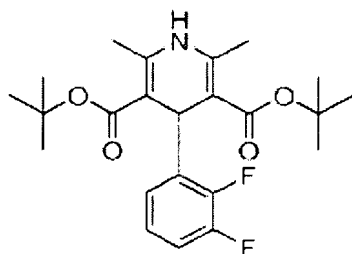


3-22

Acetoacetato de etila (766 μ L, 99%, 6,00 mmol) e 2,3-difluorobenzaldeído (335 μ L, 98%, 3,00 mmol) foram retidos em EtOH (600 μ L) em temperatura ambiente. NH_4OH (300 μ L), a
 25 mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, então aquecida a 95°C. Depois de 3 h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com CH_2Cl_2 (10 mL) e seca sobre Na_2SO_4 . Cristalização a partir de
 30 CH_2Cl_2 /hexano (1:9) gerou 758 mg (69%) de dietil 4-(2,3-

difluorfenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-
 dicarboxilato como um sólido branco: P.F. 161-162°C; ^1H RMN
 (500 MHz, CDCl_3) δ 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H), 2,34 (s, 6H),
 4,02-4,13 (m, 4H), 5,28 (s, 1H), 5,72 (brs, 1H), 6,90-6,96
 5 (m, 2H), 7,05-7,10 (m, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 14,0,
 19,4, 34,3, 59,8, 102,7, 114,5, 114,6, 123,1, 123,2, 125,6,
 125,7, 137,6, 144,5, 167,3.

Exemplo 39 - Di-terc-butil 4-(2,3-difluorfenil)-1,4-
dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato

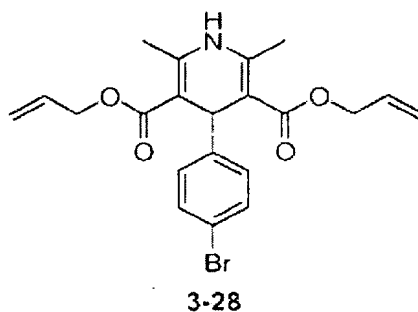


3-23

15 Acetoacetato de terc-butila (988 μL , 99%, 6,00 mmol) e
 2,3-difluorbenzaldeído (335 μL , 98%, 3,00 mmol) foram
 retidos em EtOH (600 μL) em temperatura ambiente. NH_4OH .
 (300 μL) foi adicionado, a mistura foi agitada em
 temperatura ambiente por 1h, então a mistura foi aquecida a
 20 95°C. Depois de 3 h, a mistura de reação foi resfriada até
 a temperatura ambiente, diluída com CH_2Cl_2 (5 mL) e seca
 sobre Na_2SO_4 . Cristalização a partir de CH_2Cl_2 /hexano (1:9)
 gerou 644 mg (51%) de di-tertbutil 4-(2,3-difluorfenil)-
 1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato como um
 25 sólido branco: P.F. 192-194°C; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ
 1,40 (s, 18H), 2,28 (s, 6H), 5,21 (s, 1H), 5,58 (brs, 1H),
 6,90-6,96 (m, 2H), 7,05-7,09 (m, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz,
 CDCl_3) δ 19,4, 28,2, 35,1, 79,9, 103,8, 114,4, 114,5,
 123,0, 123,1, 125,9, 137,2, 137,3, 143,4, 166,8.

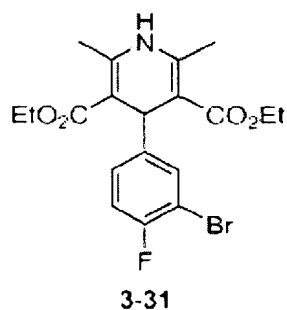
30 **Exemplo 40 - Dialil 4-(4-bromofenil)-1,4-dihidro-2,6-**

dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato



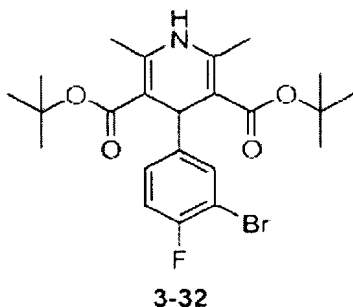
Acetoacetato de alila (1,40 mL, 98%, 10,0 mmol) e 4-bromobenzaldeído (934 mg, 99%, 5,00 mmol) foram retidos em EtOH (1 mL) em temperatura ambiente. NH_4OH (500 μL), a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, então aquecida a 95°C . Depois de 2h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com CH_2Cl_2 (10 mL) e seca sobre Na_2SO_4 . Purification em uma coluna de sílica gel (0-10% MeOH/ CH_2Cl_2 como eluente) e cristalização a partir de CH_2Cl_2 /hexano (1:9) gerou 188 mg (9%) de dialil 4-(4-bromofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato como um sólido branco: P.F. $130-131^\circ\text{C}$; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 2,35 (s, 6H), 4,53-4,61 (m, 4H), 5,04 (s, 1H), 5,17- 5,25 (m, 4H), 5,78 (brs, 1H), 5,85-5,93 (m, 2H), 7,16-7,19 (m, 2H), 7,32-7,35 (m, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 19,7, 39,1, 64,6, 103,6, 117,6, 120,0, 129,7, 131,0, 132,6, 144,4, 146,5, 166,9.

Exemplo 41 - Dietil 4-(3-bromo-4-fluorfenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato



Acetoacetato de etila (1,28 mL, 99%, 10,0 mmol) e 3-bromo-4-fluorbenzaldeído (1,03 g, 99%, 5,00 mmol) foram retidos em EtOH (1 mL) em temperatura ambiente. NH_4OH (500 μL) foi adicionado, a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, então a mistura foi aquecida a 95°C . Depois de 3 h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com CH_2Cl_2 (10 mL) e seca sobre Na_2SO_4 . Purification em uma coluna de sílica gel (0-10% MeOH/ CH_2Cl_2 como eluente) e cristalização a partir de CH_2Cl_2 /hexano (1:9) gerou 440 mg (21%) de dietil 4-(3-bromo-4-fluorfenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato como um sólido branco: P.F. $118-119^\circ\text{C}$; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H), 2,36 (s, 6H), 4,05- 4,18 (m, 4H), 4,96 (s, 1H), 5,61 (brs, 1H), 6,97 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,43- 7,46 (m, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 14,2, 19,7, 39,1, 59,9, 103,7, 115,5, 115,7, 128,5, 128,6, 133,0, 144,0, 167,2.

Exemplo 42 - Di-terc-butil 4-(3-bromo-4-fluorfenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato

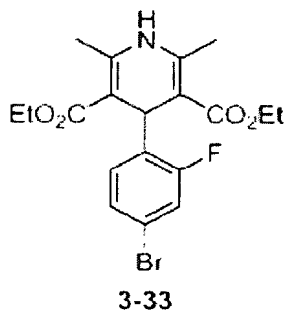


Acetoacetato de terc-butila (1,65 mL, 99%, 10,0 mmol) e 3-bromo-4-fluorbenzaldeído (1,03 g, 99%, 5,00 mmol) foram retidos em EtOH (1 mL) em temperatura ambiente. NH_4OH (500 μL) foi adicionado, a mistura foi agitada em temperatura

ambiente por 1h, então a mistura foi aquecida a 95°C. Depois de 2h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com CH₂Cl₂ (10 mL) e seca sobre Na₂SO₄. Cristalização a partir de CH₂Cl₂/hexano (1:9) gerou 830 mg (34%) de di-terc-butil 4-(3-bromo-4-fluorfenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-

dicarboxilato como um sólido branco: P.F. 171-172°C; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,43 (s, 18H), 2,32 (s, 6H), 4,88 (s, 1H), 5,44 (brs, 1H), 6,95-7,00 (m, 1H), 7,17-7,21 (m, 1H), 7,44-7,48 (m, 1H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 19,6, 28,3, 39,7, 80,0, 104,9, 115,5, 115,6, 128,4, 128,5, 133,0, 143,0, 166,7.

Exemplo 43 - Dietil 4-(4-bromo-2-fluorfenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato

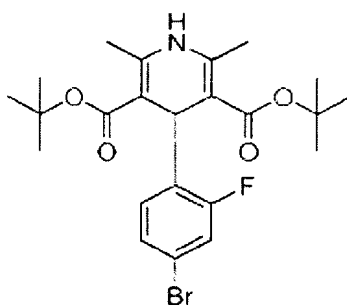


Acetoacetato de etila (1,28 mL, 99%, 10,0 mmol) e 2-flúor-4-bromobenzaldeído (1,06 g, 96%, 5,00 mmol) foram retidos em EtOH (1 mL) em temperatura ambiente. NH₄OH (500 µL) foi adicionado, a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, então a mistura foi aquecida a 95°C. Depois de 2h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com CH₂Cl₂ (10 mL) e seca sobre Na₂SO₄. Cristalização a partir de CH₂Cl₂/hexano (1:9) gerou 1,24 g (58%) de dietil 4-(4-bromo-2-fluorfenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato como um

sólido branco: P.F. 154-155°C; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H), 2,34 (s, 6H), 4,04-4,11 (m, 4H), 5,21 (s, 1H), 5,61 (brs, 1H), 7,09-7,22 (m, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 14,0, 19,5, 34,2, 59,8, 102,7, 118,4, 118,6, 119,7, 119,8, 126,9, 132,3, 132,4, 134,2, 134,3, 144,3, 167,2.

Exemplo 44 - Di-terc-butil 4-(4-bromo-2-fluorfenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato

10



3-34

15

Acetoacetato de terc-butila (1,65 mL, 99%, 10,0 mmol) e 2-flúor-4-bromobenzaldeído (1,06 g, 96%, 5,00 mmol) foram retidos em EtOH (1 mL) em temperatura ambiente. NH_4OH (500 μL) foi adicionado, a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, então a mistura foi aquecida a 95°C. Depois de 2h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com CH_2Cl_2 (10 mL) e seca sobre Na_2SO_4 . Cristalização a partir de CH_2Cl_2 /hexano (1:9) gerou 672 mg (28%) de di-terc-butil 4-(4-bromo-2-fluorfenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-

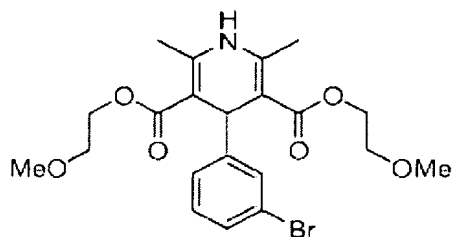
20

25

dicarboxilato como um sólido branco: P.F. 187-188°C; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,41 (s, 18H), 2,29 (s, 6H), 5,15 (s, 1H), 5,47 (brs, 1H), 7,10-7,22 (m, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 19,5, 28,2, 34,8, 79,9, 103,8, 118,4, 118,6, 126,8, 132,4, 132,5, 143,3, 166,8.

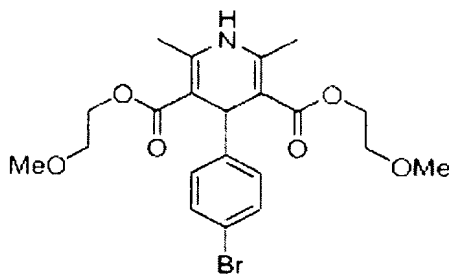
30

Exemplo 45 - Bis(2-metoxietil) 4-(3-bromofenil)-1,4-

dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato**3-37**

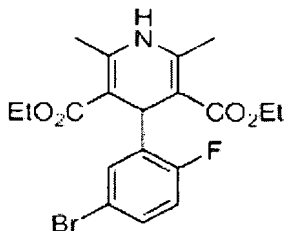
Acetoacetato de 2-metoxietila (1,51 mL, 97%, 10,0 mmol) e 3-bromobenzaldeído (610 μ L, 96%, 5,00 mmol) foram retidos em EtOH (1 mL) em temperatura ambiente. NH_4OH (500 μ L) foi adicionado, a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, então a mistura foi aquecida a 95°C. Depois de 3 h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com CH_2Cl_2 (10 mL) e seca sobre Na_2SO_4 . Cristalização a partir de CH_2Cl_2 /hexano (1:9) para gerar 1,79 g (76%) de bis(2-metoxietil)4-(3-bromofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato como um sólido branco: P.F. 124,5-125,5°C; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 2,36 (s, 6H), 3,39 (s, 6H), 3,55-3,59 (m, 4H), 4,13-4,19 (m, 2H), 4,21-4,26 (m, 2H), 5,01 (s, 1H), 5,67 (brs, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 7,25-7,29 (m, 2H), 7,43-7,46 (m, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 19,7, 39,6, 58,9, 62,9, 70,5, 103,6, 121,9, 126,9, 129,2, 129,5, 131,2, 144,5, 149,9, 167,1.

Exemplo 46 - Bis(2-metoxietil) 4-(4-bromofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato

**3-38**

Acetoacetato de 2-metoxietila (1,51 mL, 97%, 10,0 mmol) e 4-bromobenzaldeído (934 mg, 99%, 5,00 mmol) foram retidos em EtOH (1 mL) em temperatura ambiente. NH₄OH (500 μ L) foi adicionado, a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, então a mistura foi aquecida a 95°C. Depois de 3 h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com CH₂Cl₂ (10 mL) e seca sobre Na₂SO₄. Cristalização a partir de CH₂Cl₂/hexano (1:9) para gerar 1,50 g (64%) de bis(2-metoxietil)4-(4-bromofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato como um sólido branco: P.F. 116-117°C; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 2,35 (s, 6H), 3,37 (s, 6H), 3,51-3,60 (m, 4H), 4,14-4,19 (m, 2H), 4,20-4,26 (m, 2H), 5,01 (s, 1H), 5,62 (brs, 1H), 7,19-7,23 (m, 2H), 7,32-7,36 (m, 1H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 19,7, 39,3, 58,8, 62,8, 70,6, 103,7, 119,9, 129,9, 130,9, 144,2, 146,6, 167,2.

Exemplo 47 - Dietil 4-(5-bromo-2-fluorfenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato



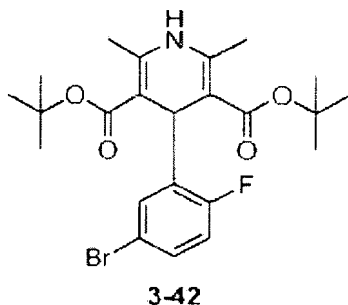
3-41

Acetoacetato de etila (1,28 mL, 99%, 10,0 mmol) e 2-flúor-5-bromobenzaldeído (615 μ L, 97%, 5,00 mmol) foram retidos em EtOH (1 mL) em temperatura ambiente. NH₄OH (500 μ L) foi adicionado, a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, 80°C por 1h, então a mistura foi aquecida a 95°C. Depois de 1,5 h, a mistura de reação foi resfriada

até a temperatura ambiente, diluída com CH_2Cl_2 (10 mL) e seca sobre Na_2SO_4 . Cristalização a partir de CH_2Cl_2 /hexano (1:9) gerou 1,01 g (47%) de dietil 4-(5-bromo-2-fluorfenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-

dicarboxilato como um sólido branco: P.F. 118-119°C; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,20-1,25 (m, 6H), 2,34-2,36 (m, 6H), 4,02-4,14 (m, 4H), 5,21 (s, 1H), 5,69 (brs, 1H), 6,81-6,84 (m, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,37-7,41 (m, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 14,0, 14,1, 19,5, 22,6, 31,6, 34,5, 59,8, 102,5, 116,0, 116,7, 116,9, 130,5, 130,6, 134,0, 137,1, 137,2, 144,6, 158,0, 160,0, 167,2.

Exemplo 48 - Di-terc-butil 4-(5-bromo-2-fluorfenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato



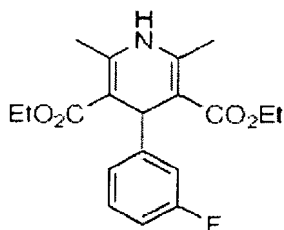
Acetoacetato de terc-butila (1,65 mL, 99%, 10,0 mmol) e 2-flúor-5-bromobenzaldeído (615 μL , 97%, 5,00 mmol) foram retidos em EtOH (1 mL) em temperatura ambiente. NH_4OH (500 μL) foi adicionado, a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, 80°C por 1h, então a mistura foi aquecida a 95°C. Depois de 2h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com CH_2Cl_2 (10 mL) e seca sobre Na_2SO_4 . Cristalização a partir de CH_2Cl_2 /hexano (1:9) gerou 51 mg (2%) de di-terc-butil 4-(5-bromo-2-fluorfenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-

dicarboxilato como um sólido branco: P.F. 173-174°C; ^1H RMN

(500 MHz, CDCl_3) δ 1,40-1,43 (m, 18H), 2,29-2,31 (m, 6H), 5,11-5,13 (m, 1H), 5,54 (brs, 1H), 6,80-6,86 (m, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,38-7,42 (m, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 19,5, 28,2, 35,6, 79,9, 103,5, 115,8, 116,8, 117,0, 130,4, 134,2, 134,3, 136,6, 136,8, 143,6, 158,2, 160,2, 166,7.

Exemplo 49 - Dietil 4-(3-fluorfenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato

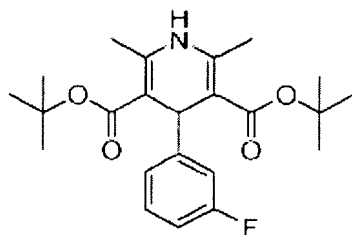
10



3-46

Acetoacetato de etila (1,28 mL, 99%, 10,0 mmol) e 3-fluorbenzaldeído (542 μL , 97%, 5,00 mmol) foram retidos em EtOH (1 mL) em temperatura ambiente. NH_4OH (500 μL) foi adicionado, a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, então a mistura foi aquecida a 95°C. Depois de 3 h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com CH_2Cl_2 (10 mL) e seca sobre Na_2SO_4 . Cristalização a partir de CH_2Cl_2 /hexano (1:9) gerou 1,22 g (70%) de dietil 4-(3-fluorfenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato como um sólido branco: P.F. 149-150°C; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H), 2,35 (s, 6H), 4,05-4,17 (m, 4H), 4,98 (s, 1H), 5,66 (brs, 1H), 6,87-6,92 (m, 2H), 7,23-7,27 (m, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 14,2, 19,6, 39,0, 59,8, 104,2, 114,4, 114,6, 129,4, 129,5, 143,6, 143,7, 160,4, 162,3, 167,5.

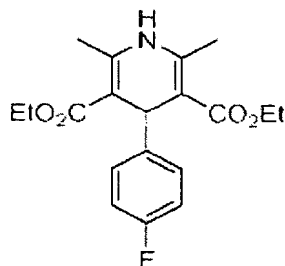
Exemplo 50 - Di-terc-butil 4-(3-fluorfenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato



3-47

Acetoacetato de terc-butila (1,65 mL, 99%, 10,0 mmol) e 3-fluorbenzaldeído (542 μ L, 97%, 5,00 mmol) foram retidos em EtOH (1 mL) em temperatura ambiente. NH_4OH (500 μ L) foi adicionado, a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, então a mistura foi aquecida a 95°C. Depois de 3 h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com CH_2Cl_2 (10 mL) e seca sobre Na_2SO_4 . Cristalização a partir de CH_2Cl_2 /hexano (1:9) gerou 368 mg (21%) de di-tercbutil 4-(3-fluorfenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato como um sólido branco: P.F. 178-179°C; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,42 (s, 18H), 2,31 (s, 6H), 4,94 (s, 1H), 5,52 (brs, 1H), 6,80-6,86 (m, 1H), 6,95-7,01 (m, 1H), 7,06-7,10 (m, 1H), 7,14-7,20 (m, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 19,5, 28,3, 40,1, 79,8, 104,9, 112,6, 112,8, 114,6, 114,8, 123,5, 123,6, 128,9, 143,0, 150,4, 150,5, 161,7, 163,7, 166,8.

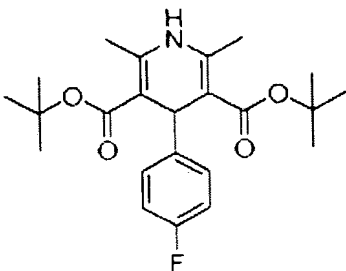
Exemplo 51 - Dietil 4-(4-fluorfenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato



3-48

Acetoacetato de etila (1,28 mL, 99%, 10,0 mmol) e 4-fluorbenzaldeído (551 μ L, 98+%, 5,00 mmol) foram retidos em EtOH (1 mL) em temperatura ambiente. NH_4OH (500 μ L) foi adicionado, a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, então a mistura foi aquecida a 95°C. Depois de 3 h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com CH_2Cl_2 (10 mL) e seca sobre Na_2SO_4 . Cristalização a partir de CH_2Cl_2 /hexano (1:9) gerou 1,21 g (58%) de dietil 4-(4-fluorfenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato como um sólido branco: P.F. 150-151°C; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 6H), 2,34 (s, 6H), 4,05-4,17 (m, 4H), 4,98 (s, 1H), 5,72 (brs, 1H), 6,88-6,92 (m, 2H), 7,22-7,27 (m, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 14,2, 19,6, 39,0, 59,8, 104,1, 114,4, 114,6, 129,4, 129,5, 143,6, 143,7, 143,8, 160,4, 162,3, 167,5.

Exemplo 52 - Di-terc-butil 4-(4-fluorfenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato



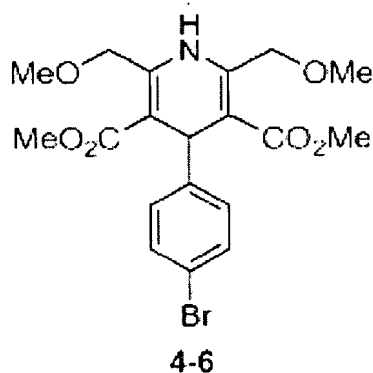
3-49

Acetoacetato de terc-butila (1,65 mL, 99%, 10,0 mmol) e 4-fluorbenzaldeído (551 μ L, 98+%, 5,00 mmol) foram retidos em EtOH (1 mL) em temperatura ambiente. NH_4OH (500 μ L) foi adicionado, a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, então a mistura foi aquecida a 95°C. Depois de 3 h, a mistura de reação foi resfriada até a

temperatura ambiente, diluída com CH_2Cl_2 (10 mL) e seca sobre Na_2SO_4 . Cristalização a partir de CH_2Cl_2 /hexano (1:9) gerou 658 mg (38%) de di-tertbutil 4-(4-fluorfenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato como um

5 sólido branco: P.F. 149-150°C; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,41 (s, 18H), 2,30 (s, 6H), 4,91 (s, 1H), 5,48 (brs, 1H), 6,88-6,93 (m, 2H), 7,22-7,27 (m, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 19,5, 28,3, 39,6, 79,7, 105,4, 114,2, 114,4, 129,4, 142,7, 143,8, 160,3, 162,2, 166,9.

10 **Exemplo 53 - Dimetil 4-(4-bromofenil)-1,4-dihidro-2,6-bis(metoximetil)piridina-3,5-dicarboxilato**



4-metoxiacetoacetato de metila (4,14 mL, 97%, 30,0

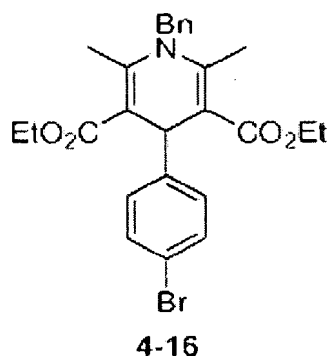
20 mmol) e 4-bromobenzaldeído (1,87 g, 99%, 10,0 mmol) foram retidos em EtOH (5 mL) em temperatura ambiente. NH_4OH (1,5 mL) foi adicionado, a mistura foi agitada em temperatura ambiente 30 min, 50°C 1,5h, então a mistura foi aquecida a 95°C. After 24h, a mistura de reação foi resfriada até a

25 temperatura ambiente, diluída com CH_2Cl_2 (20 mL) e seca sobre Na_2SO_4 . Cristalização a partir de EtOAc/hexano (1:9) para gerar 2,32 g (53%) de dimetil 4-(4-bromofenil)-1,4-dihidro-2,6-bis(metoximetil)piridina-3,5-dicarboxilato como um sólido branco: P.F. 162-163°C; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ

30 3,49 (s, 6H), 3,65 (s, 6H), 4,64 (d, $J = 16,1$ Hz, 2H), 4,73

(d, $J = 16,1$ Hz, 2H), 4,97 (s, 1H), 7,13-7,17 (m, 2H), 7,33-7,37 (m, 2H), 8,40 (brs, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 38,9, 51,0, 59,1, 69,8, 101,1, 120,1, 129,5, 131,1, 145,4, 146,3, 167,3.

5 **Exemplo 54 - Dietil 1-benzil-4-(4-bromofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato**



Dietil 4-(4-bromofenil)-1,4-dihidro-2,6-

15 dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato [CML-3-1] (400 mg, 0,980 mmol) foi adicionado a uma suspensão em agitação de NaH (59 mg, 60% dispersão em óleo mineral, 1,5 eq.) em DMF (15 mL). Depois de 30 minutos em temperatura ambiente sob N_2 , cloreto de benzila (567 mL, 5,98 mmol) foi adicionado em

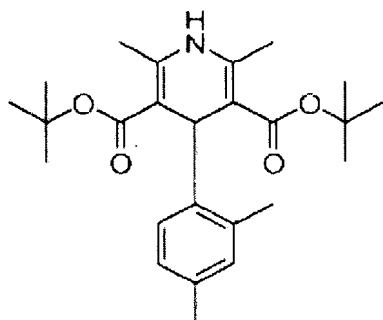
20 gotas via seringa e a mistura foi agitada em temperatura ambiente sob N_2 . Depois de 18h, a mistura de reação foi adicionada a um funil de separação junto com 50% NH_4Cl aquoso (25 mL). A suspensão aquosa foi extraída com EtOAc (30 mL) e o extrato orgânico foi lavado com água (2 x 20

25 mL), seco sobre Na_2SO_4 , filtrado e concentrado sob pressão reduzida. Purificação em uma coluna de sílica gel (0-10% EtOAc/hexano como eluente) e cristalização a partir de EtOAc/hexano (1:9) gerou 17 mg (4%) de dietil 1-benzil-4-(4-bromofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-

30 dicarboxilato como um sólido branco: P.F. 168-169°C; ^1H RMN

(500 MHz, CDCl₃) δ 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 6H), 2,46 (s, 6H), 4,18 (q, J= 7,1 Hz, 4H), 4,87 (s, 2H), 5,32 (s, 1H), 6,93-6,97 (m, 2H), 7,05-7,08 (m, 2H), 7,25-7,28 (m, 4H), 7,30-7,33 (m, 2H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 14,3, 16,8, 38,0, 49,4, 60,1, 106,7, 119,8, 126,0, 127,5, 128,8, 129,2, 130,9, 137,6, 145,6, 148,8, 168,0.

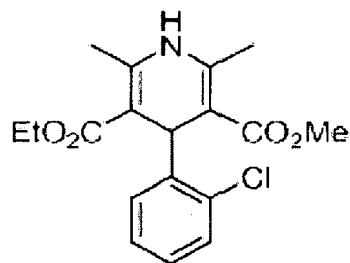
Exemplo 55 - Di-terc-butil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2,4-dimetilfenil)piridina-3,5-dicarboxilato



4-21

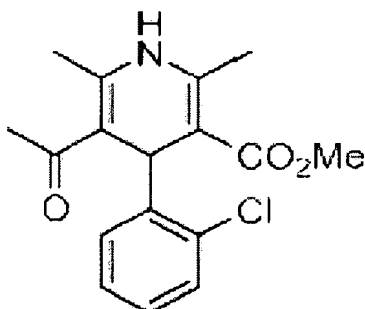
Acetoacetato de terc-butila (988 µL, 99%, 6,00 mmol) e 2,4-dimetilbenzaldeído (271 mg, 99%, 2,00 mmol) foram retidos em EtOH (1 mL) em temperatura ambiente. NH₄OH (300 µL) foi adicionado, a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1h, 50°C por 1h, então a mistura foi aquecida a 95°C. Depois de 16h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com CH₂Cl₂ (10 mL) e seca sobre Na₂SO₄. Cristalização a partir de CH₂Cl₂/hexano (1:9) gerou 158 mg (19%) de di-terc-butil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2,4-dimetilfenil)piridina-3,5-dicarboxilato como um sólido branco: P.F. 197-198°C; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,40 (s, 18H), 2,24 (s, 9H), 2,46 (s, 3H), 5,12 (s, 1H), 5,39 (brs, 1H), 6,83-6,873 (m, 2H), 7,11-7,15 (m, 1H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 19,6, 19,8, 20,9, 28,3, 37,1, 79,7, 105,9, 126,3, 129,8, 130,8, 135,1, 141,2, 143,2, 167,5.

Exemplo 56 - 3-Etil 5-metil 4-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-

2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato**2-37**

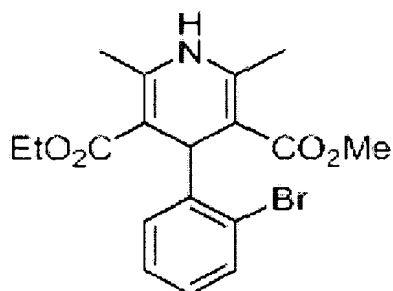
Acetoacetato de etila (638 μL , 99%, 5,00 mmol), 2-clorobenzaldeído (562 μL , 99%, 5,00 mmol) e metil-3-aminocrotonato (593 mg, 97%, 5,00 mmol) foram retidos em EtOH (3,25 mL) em temperatura ambiente. AcOH (217 μL) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 95°C. Depois de 3 h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com EtOAc (20 mL), seca sobre Na_2SO_4 e cristalizado de EtOAc/hexano (1:9) para gerar 451 mg (26%) de 3-etil 5-metil 4-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato como um sólido branco: P.F. 125-127°C; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,20 (t, J= 7,0 Hz, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,61-3,62 (m, 3H), 4,05-4,10 (m, 4H), 5,40 (s, 1H), 5,70-5,74 (m, 1H), 7,02-7,06 (m, 1H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 7,35-7,39 (m, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 14,3, 19,4, 19,5, 19,6, 37,2, 37,3, 37,6, 50,8, 50,9, 59,8, 103,8, 103,9, 104,1, 126,7, 126,8, 126,9, 127,3, 129,3, 131,2, 131,4, 131,6, 132,4, 143,9, 144,0, 144,1, 145,6, 145,8, 145,9, 167,6, 167,7, 168,0, 168,1; MS (ES) m/z 372 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 350 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 318, 304, 272, 238; m/z 350.098 (calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClNO}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 350,115).

Exemplo 57 - Metil 5-acetil-4-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3-carboxilato

**2-46**

2,4-Pentanediona (519 μL , 99+%, 5,00 mmol), 2-
 10 clorobenzaldeído (562 μL , 99%, 5,00 mmol) e metil-3-
 aminocrotonato (593 mg, 97%, 5,00 mmol) foram retidos em
 EtOH (3,25 mL) em temperatura ambiente. AcOH (217 μL) foi
 adicionado e a mistura foi aquecida a 95°C. Depois de 3 h,
 a mistura de reação foi resfriada até a temperatura
 15 ambiente, retida em EtOAc (20 mL), seca sobre Na_2SO_4 e
 cristalizado de EtOAc/hexano (1:9) para gerar 176 mg (11%)
 de metil 5-acetil-4-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-2,6-
 dimetilpiridina-3-carboxilato como um sólido branco: P.F.
 183-184°C; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 2,25-2,27 (m, 3H),
 20 2,29-2,32 (m, 6H), 3,60-3,67 (m, 3H), 5,39-5,44 (m, 1H),
 5,77-5,92 (m, 1H), 7,01-7,09 (m, 1H), 7,10- 7,16 (m, 1H),
 7,21-7,27 (m, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz,
 CDCl_3) δ 19,4, 20,1, 29,9, 37,2, 37,8, 50,8, 50,9, 103,9,
 104,1, 112,9, 126,9, 127,3, 127,4, 127,8, 129,2, 129,6,
 25 131,2, 131,3, 132,4, 142,3, 143,7, 144,1, 144,9, 145,9,
 168,0, 199,7; MS (ES) m/z 358 ($\text{M}+\text{K}$)+, 318 ($\text{M}-\text{H}$)', 304 ($\text{M}-$
 CH_3), 290, 272, 224; m/z 358,063 (calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClKNO}_3$
 ($\text{M}+\text{K}$)+: 358,061).

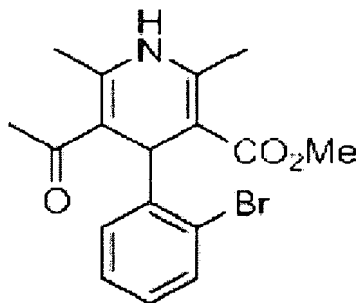
Exemplo 58 - 3-Etil 5-metil 4-(2-bromofenil)-1,4-dihidro-
 30 2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato

**2-48**

Acetoacetato de etila (638 μ L, 99%, 5,00 mmol), 2-
 10 bromobenzaldeído (604 μ L, 97%, 5,00 mmol) e metil-3-
 aminocrotonato (593 mg, 97%, 5,00 mmol) foram retidos em
 EtOH (3,25 mL) em temperatura ambiente. AcOH (217 μ L) foi
 adicionado e a mistura foi aquecida a 95°C. Depois de 3 h,
 a mistura de reação foi resfriada até a temperatura
 15 ambiente, retida em EtOAc (20 mL), seca sobre Na₂SO₄ e
 cristalizado de EtOAc/hexano (1:9) para gerar 584 mg (30%)
 de 3-etil 5-metil 4-(2-bromofenil)-1,4-dihidro-2,6-
 dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato como um sólido branco:
 P.F. 134,5-135,5°C; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,20 (t, J =
 20 7,1 Hz, 3H), 2,28-2,32 (m, 6H), 3,62-3,64 (m, 3H), 4,05-
 4,16 (m, 2H), 5,36 (s, 1H), 5,71 (brs, 1H), 6,93- 6,97 (m,
 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 7,36-7,40 (m, 1H), 7,41-7,44 (m,
 1H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 14,4, 19,4, 19,5, 39,4,
 39,5, 39,8, 50,8, 59,7, 59,8, 104,1, 104,2, 104,3, 104,5,
 25 122,6, 127,4, 127,6, 127,7, 131,2, 131,4, 131,6, 132,6,
 132,7, 143,6, 143,7, 143,8, 143,9, 147,4, 147,7, 147,9,
 167,6, 167,7, 168,0, 168,1; MS (ES) m/z 416 (M+Na)⁺, 394
 (M-H)⁺, 380, 364, 347, 317, 282, 268; m/z 394,052 (calc,
 para C₁₈H₂₁BrNO₄ (M+H)⁺: 394,065).

30 **Exemplo 59 - Metil 5-acetil-4-(2-bromofenil)-1,4-dihidro-**

2,6-dimetilpiridina-3- carboxilato



2-50

2,4-Pentanediona (519 μL , 99+%, 5,00 mmol), 2-
 10 bromobenzaldeído (604 μL , 97%, 5,00 mmol) e metil-3-
 aminocrotonato (593 mg, 97%, 5,00 mmol) foram retidos em
 EtOH (3,25 mL) em temperatura ambiente. AcOH (217 μL) foi
 adicionado e a mistura foi aquecida a 95°C. Depois de 3 h,
 a mistura de reação foi resfriada até a temperatura
 15 ambiente, retida em EtOAc (20 mL) e seca sobre Na_2SO_4 . O
 resíduo foi purificado em uma coluna de sílica gel (0-10%
 MeOH/ CH_2Cl_2) e cristalizado de CH_2Cl_2 /hexano (1:20) para
 gerar 121 mg (7%) de metil 5-acetil-4-(2-bromofenil)-1,4-
 dihidro-2,6-dimetilpiridina-3-carboxilato como um sólido
 20 amarelo pálido: P.F. 146-148°C; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ
 2,24-2,32 (m, 6H), 3,63 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 5,35-5,38
 (m, 1H), 5,73-5,83 (m, 1H), 6,93-7,00 (m, 1H), 7,15-7,20
 (m, 1H), 7,337,39 (m, 1H), 7,41-7,45 (m, 1H); ^{13}C RMN (125
 MHz, CDCl_3) δ 19,3, 19,4, 20,0, 30,4, 39,3, 40,0, 50,8,
 25 50,9, 104,2, 104,3, 113,4, 121,5, 122,6, 127,5, 127,7,
 128,1, 131,2, 131,2, 132,6, 133,0, 141,9, 143,5, 144,0,
 146,8, 147,9, 168,0, 199,9; MS (ES) m/z 386 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 364
 ($\text{M}-\text{H}$) $^+$, 348, 332, 252, 224, 208; m/z 364,034 (calc, para
 $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrNO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 364,054).

Células 7W que superexpressam APP foram tratadas por 24 horas com diferentes compostos na dose indicada nas Figuras 25, 26 e 27. β -amilóide 1-40 e β -amilóide 1-42 foram avaliados por ELISAs (Biosource, CA) como percentagem de controle. Os compostos foram dissolvidos em DMSO e as cavidades de controle receberam o mesmo volume de DMSO que as amostras do composto. Foram identificados os compostos que em combinação diminuíram, de modo sinérgico, a produção de β -amilóide.

Em particular as seguintes combinações foram testadas medindo a produção de β -amilóide 1-40 e 1-42 como um percentual de controle:

100 nM SR33805 e 100nM nilvadipina;
 100 nM SR33805 e 100 nM amlodipina;
 100 nM nilvadipina e 100 nM amlodipina;
 100 nM HTS 01512 e 100 nM SR33085;
 100 nM HTS01512 e 100 nM nilvadipina; e
 100 nM HTS01512 e 100 nM amlodipina.

As seguintes combinações foram testadas medindo a produção de β -amilóide 1-40 como um percentual de controle:

50 nM nilvadipina e 50 nM amlodipina;
 50 nM nilvadipina e 50 nM RJC03403;
 50 nM nilvadipina e 50 nM HTS01512;
 50 nM nilvadipina e 50 nM SR33805;
 50 nM nilvadipina e 50 nM nitrendipina;
 50 nM amlodipina e 50 nM RJC03403;
 50 nM amlodipine e 50 nM HTS01512;
 50 nM amlodipina e 50 nM SR33805;
 50 nM amlodipina e 50 nM nitrendipina;
 50 nM RJC03403 e 50 nM HTS01512;

50 nM RJC03403 e 50 nM SR33805;
50 nM RJC03403 e 50 nM nitrendipina;
50 nM HTS01512 e 50 nM SR33805;
50 nM HTS01512 e 50 nM nitrendipina; e
5 50 nM SR33805 e 50 nM nitrendipina.

Deve-se compreender que as modalidades aqui descritas
são para objetivos de ilustração apenas e que várias
modificações ou mudanças em vista dessas serão sugeridas
para pessoas habilitadas na técnica e devem ser incluídas
10 dentro do espírito e extensão desse pedido.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de dois ou mais de SKF96365, econazol, clotrimazol, SR 33805, loperamida, tetrandrina, R24571, amlodipina, MRS 1845, tirfostina A9, BTB 14328, CD 04170, HTS 01512, HTS 07578, HTS 10306, JFD 01209, JFD 03266, JFD 03274, JFD 03282, JFD 03292, JFD 03293, JFD 03294, JFD 03305, JFD 03311, JFD 03318, PD 00463, RJC 03403, RJC 03405, RJC 03413, RJC 03423, SEW 02070, XBX 00343, R-niguldipina, (S)-(+)-niguldipina, artemisinina, celastrol, quinazolina, isohelenina, kamebakaurin, partenolida, Inibidor IV de IKK-2 ou um sal, derivado ou pró-fármaco destes caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença associada com acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer, ou para o tratamento de um dano cerebral traumático

2. Uso de uma combinação de dois compostos ou sal, éster ou pró-fármaco destes, em que os referidos dois compostos são: SR33805 e nilvadipina; SR33805 e amlodipina; nilvadipina e amlodipina; HTS 01512 e SR33085; HT S01512 e nilvadipina; ou HT S01512 e amlodipina, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença associada com acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer, ou para o tratamento de um dano cerebral traumático

3. Uso de uma combinação de dois compostos ou um sal éster ou pró-fármaco desse, em que os referidos dois compostos são: nilvadipina e RJC03403; nilvadipina e nitrendipina; amlodipina e RJC03403; amlodipina e nitrendipina; RJC03403 e HTS01512; RJC03403 e SR33805; RJC03403 e nitrendipina; HTS01512 e nitrendipina; ou

SR33805 e nitrendipina caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença associada com acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer, ou para o tratamento de um dano cerebral traumático.

4. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizado pelo fato de que cada composto é independentemente administrado em uma quantidade de dosagem de cerca de 0,02 a 1.000 mg.

5. Uso, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a quantidade de dosagem para cada composto é independentemente cerca de 0,1 a 500 mg.

6. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizado pelo fato de que pelo menos um dos compostos diminui a capacidade de entrada de cálcio em pelo menos cerca de 10% em um ensaio celular *in vitro* em relação a culturas de controle.

7. Uso, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que as células são células de mamífero.

8. Uso, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que as células superexpressam APP ou um fragmento desse.

9. Uso, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que as células superexpressam APP ou um fragmento desse.

10. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizado pelo fato de que a via de administração dos compostos ao referido indivíduo é parenteral ou oral.

11. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizado pelo fato de que os compostos são administrados por via oral em uma forma de dosagem unitária selecionada do grupo que consiste em 5 cápsulas de gelatina de casca macia ou dura, comprimidos, pastilhas, sachês, losangos, elixires, suspensões, xaropes, wafers, pós, grânulos, soluções ou emulsões.

12. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizado pelo fato de que a 10 referida administração é intravenosa; intramuscular; intersticial; intra-arterial; subcutânea; intra-ocular; intracraniana; intraventricular; intra-sinovial; intraperitoneal; transepitelial; tópica ou inalação nasal.

13. Uso, de acordo com a reivindicação 12, 15 caracterizado pelo fato de que a administração é administração transepitelial que é transdérmica, pulmonar via inalação, oftálmica, sublingual ou bucal.

14. Uso, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que a referida administração é 20 administração tópica que é oftálmica, dérmica, ocular, retal ou inalação nasal.

15. Uso, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que a referida administração é inalação nasal via insuflação or nebulização.

25 16. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizado pelo fato de que os compostos são administrados por um dia, cerca de uma a seis semanas; ou cerca de seis meses a dois anos, e em que os compostos são opcionalmente administrados diariamente 30 durante o tratamento.

17. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, ou 3, caracterizado pelo fato de que o referido método também compreende a administração de uma terapia para o tratamento ou melhoria de uma doença associada com o acúmulo de β -amilóide.

18. Uso, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que a referida terapia é uma vacina.

19. Uso, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que a referida vacina é uma vacina passiva.

20. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizado pelo fato de que o referido indivíduo é um ser humano.

21. Composição farmacêutica caracterizada por compreender (i) uma quantidade terapeuticamente eficaz de dois ou mais de SKF96365, econazol, clotrimazol, SR 33805, loperamida, tetrandrina, R24571, amlodipina, MRS 1845, tirfostina A9, BTB 14328, CD 04170, HTS 01512, HTS 07578, HTS 10306, JFD 01209, JFD 03266, JFD 03274, JFD 03282, JFD 03292, JFD 03293, JFD 03294, JFD 03305, JFD 03311, JFD 03318, PD 00463, RJC 03403, RJC 03405, RJC 03413, RJC 03423, SEW 02070, XBX 00343, R-niguldipina, (S)-(+)-niguldipina, artemisinina, celastrol, quinazolina, isohelenina, kamebakaurin, partenolida, Inibidor IV de IKK-2 ou um sal, derivado ou pró-fármaco destes; e (ii) um veículo farmaceuticamente aceitável.

22. Composição farmacêutica caracterizada por compreender (i) uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma combinação de dois compostos ou sal, éster ou pró-

fármaco destes, em que os referidos dois compostos são SR33805 e nilvadipina, SR33805 e amlodipina, nilvadipina e amlodipina, HTS 01512 e SR33085, HTS01512 e nilvadipina, HTS01512 e amlodipina, nilvadipina e RJC03403, nilvadipina e nitrendipina, amlodipina e RJC03403, amlodipina e nitrendipina, RJC03403 e HTS01512, RJC03403 e SR33805, RJC03403 e nitrendipina, HTS01512 e nitrendipina ou SR33805 e nitrendipina; e (ii) um veículo farmacêuticamente aceitável.

4 Horas de Tratamento

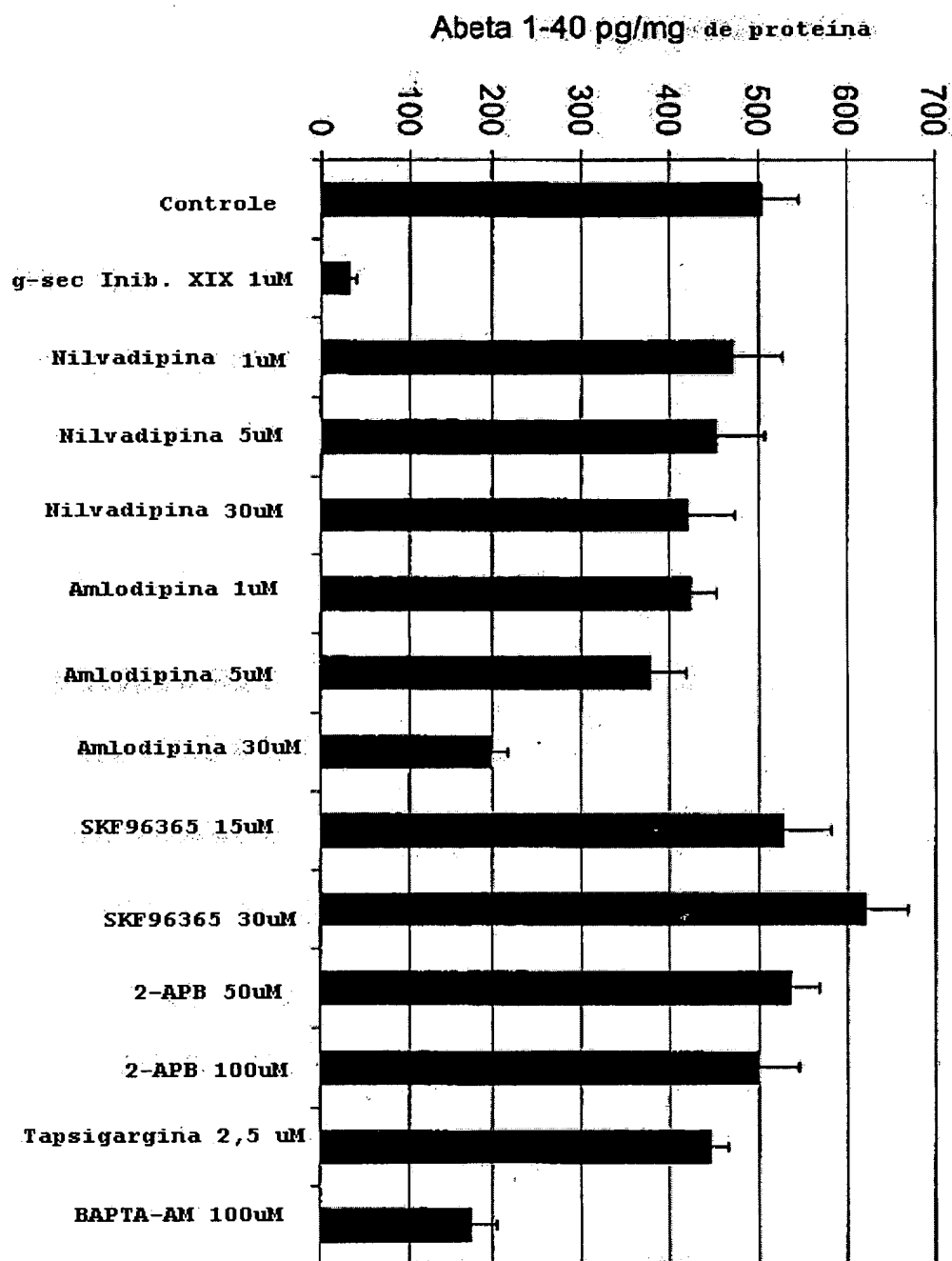


FIGURA 1A

24 Horas de Tratamento

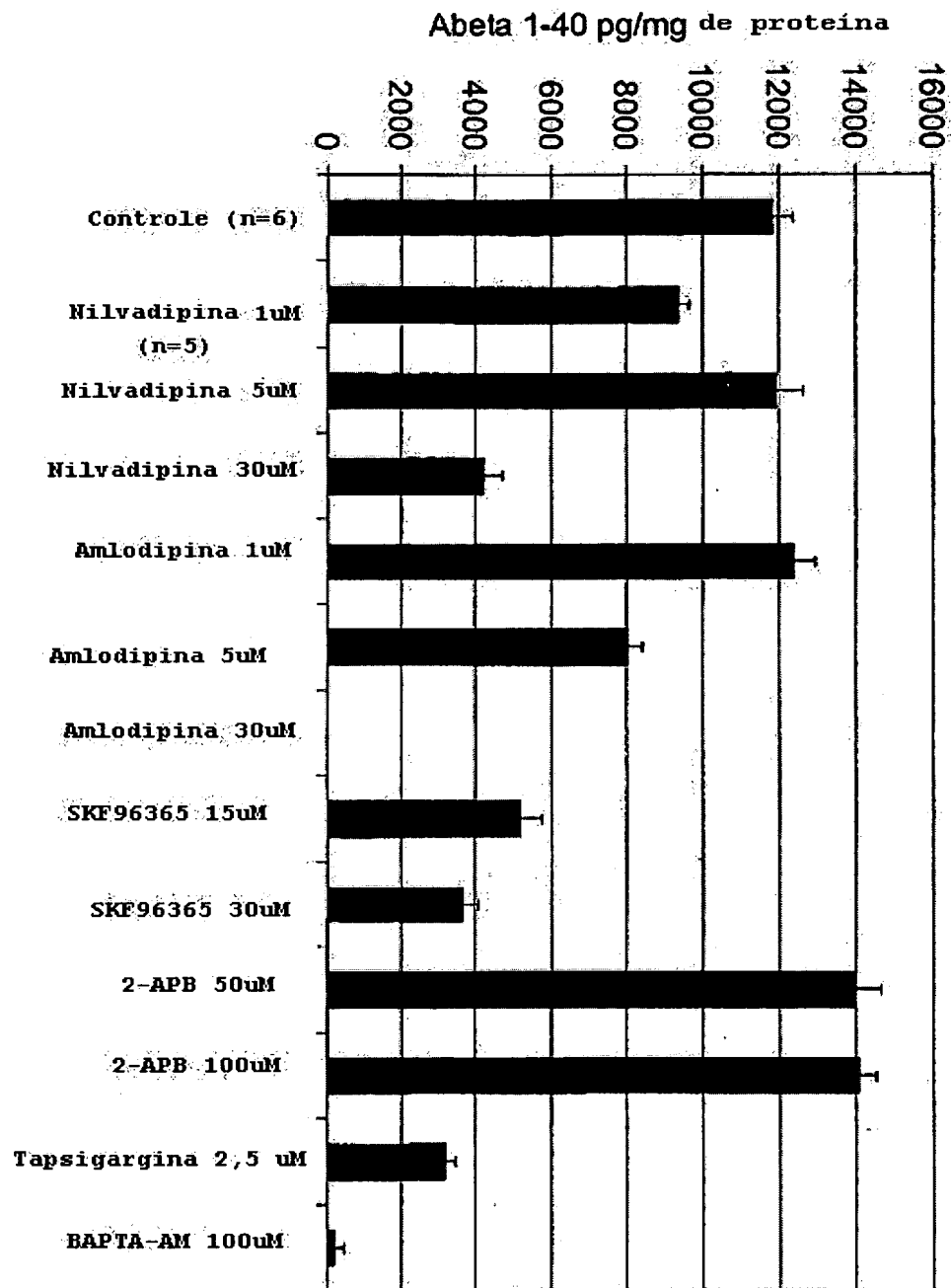


FIGURA 1B

24 Horas de Tratamento
(células plaqueadas em baixa densidade)

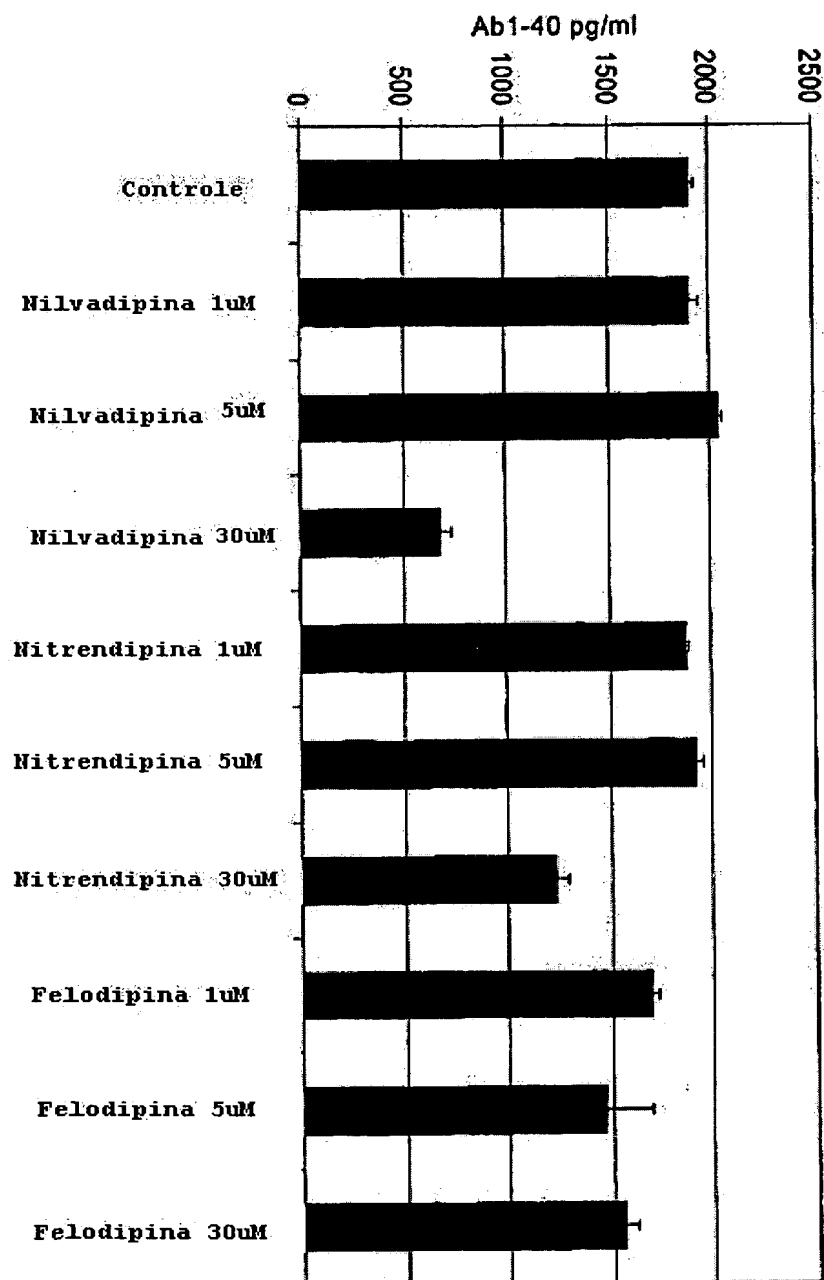


FIGURA 1C

48 Horas de Tratamento
(células plaqueadas em baixa densidade)

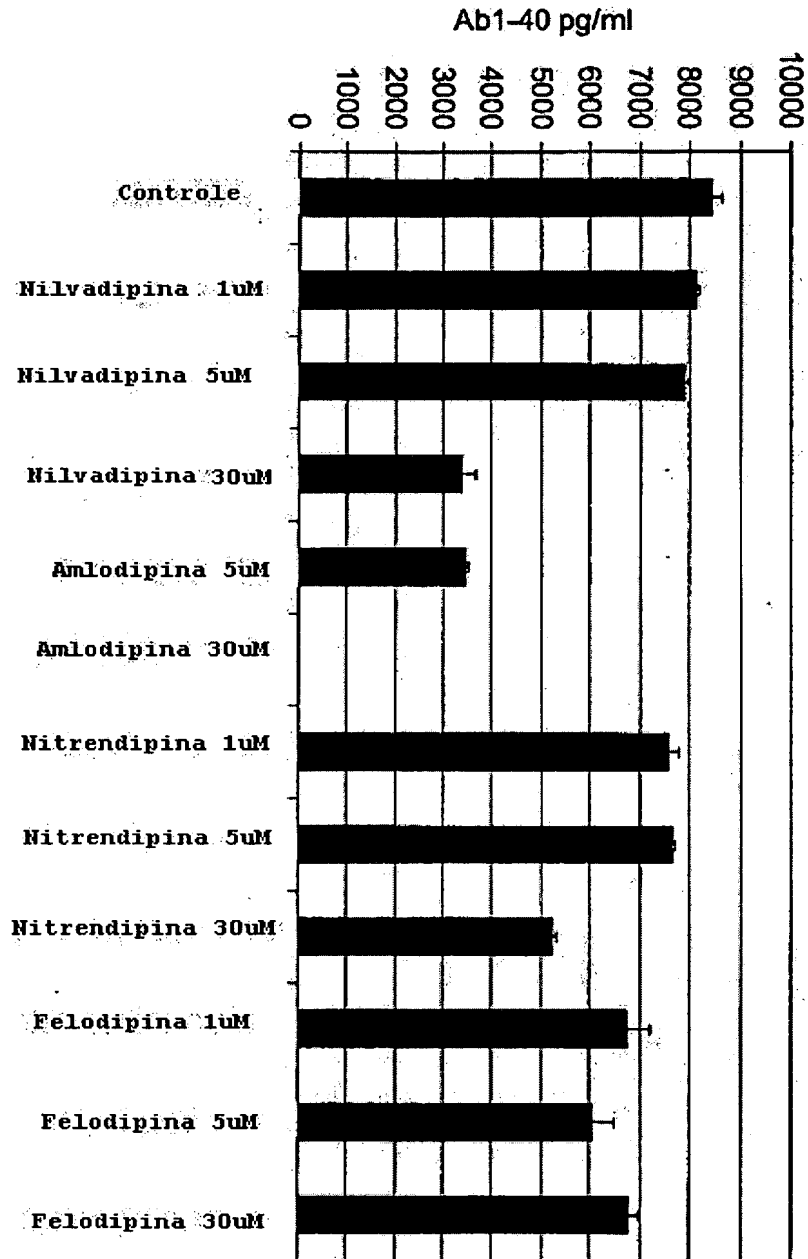


FIGURA 1D

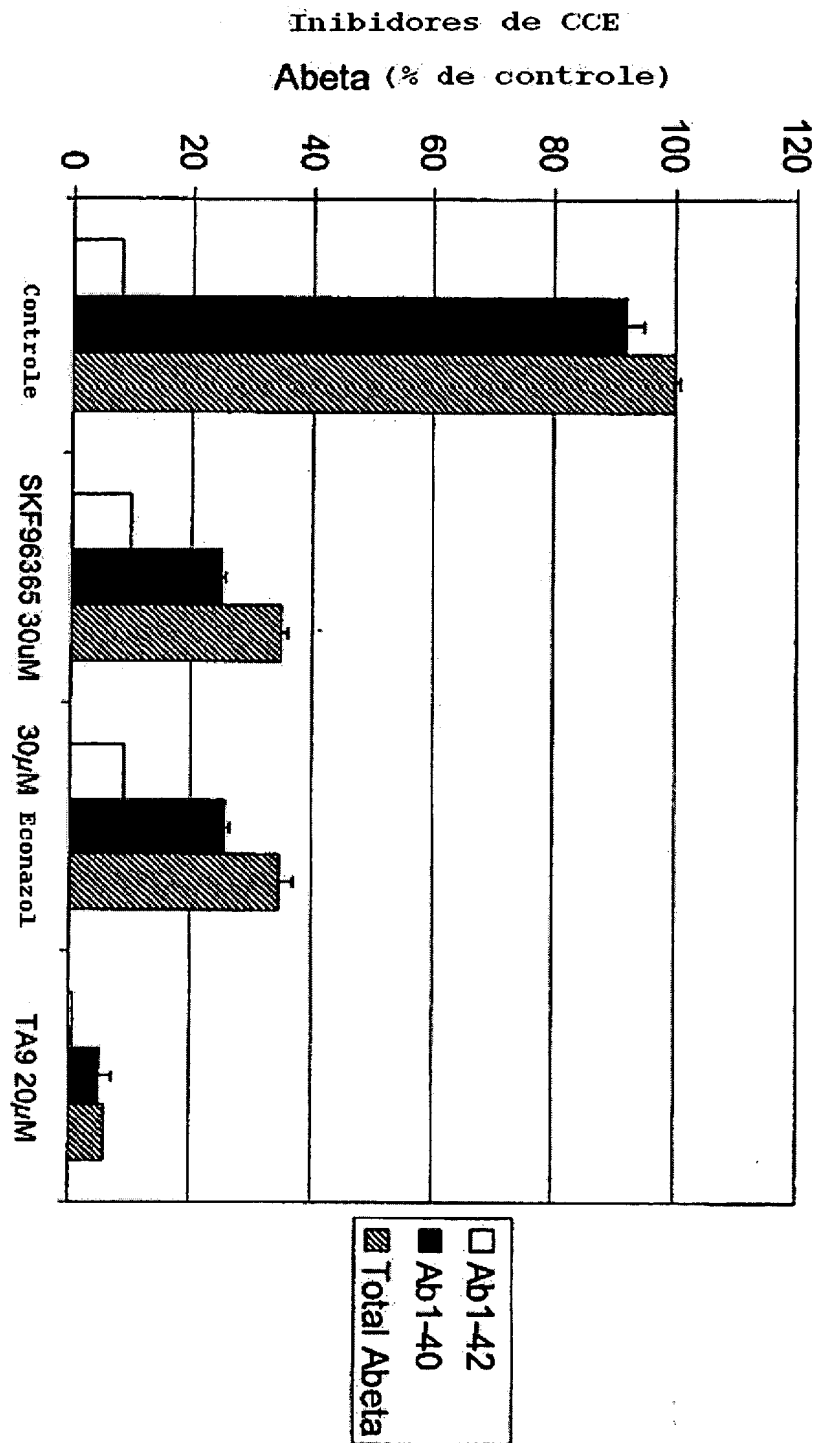


FIGURA 2

Efeitos de compostos de dihidropiridina
sobre a produção de A β

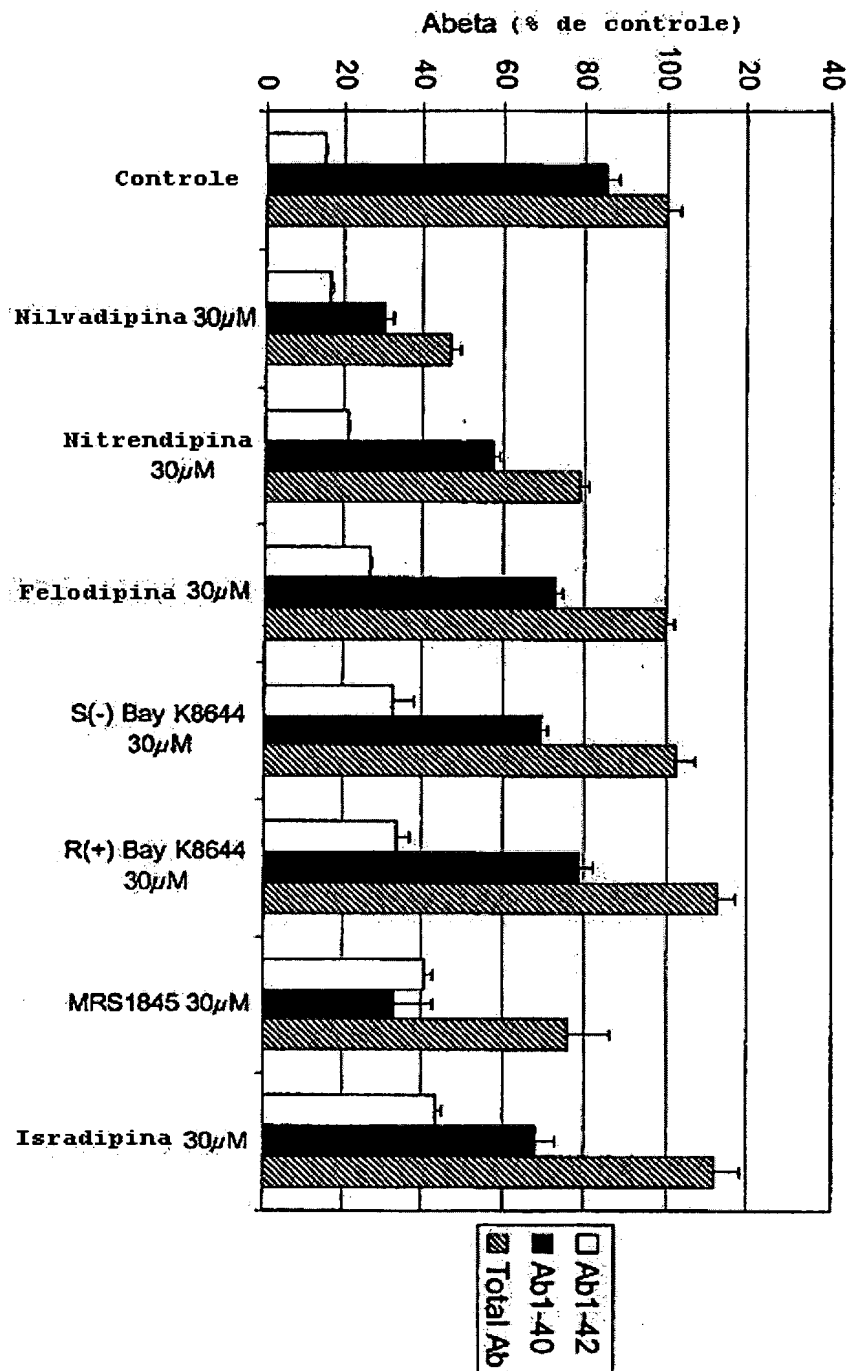


FIGURA 3

Compostos em diferentes doses

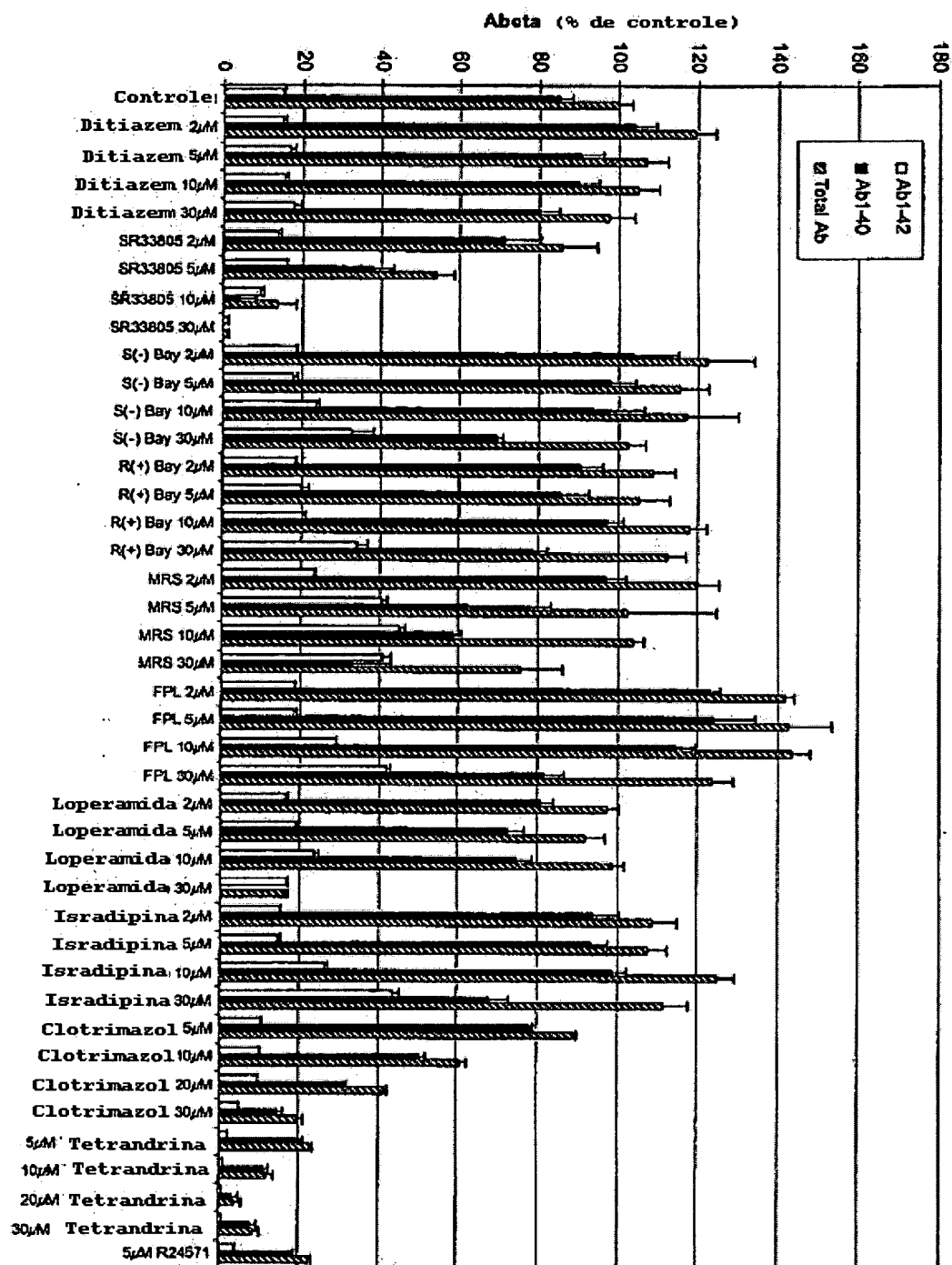


FIGURA 4

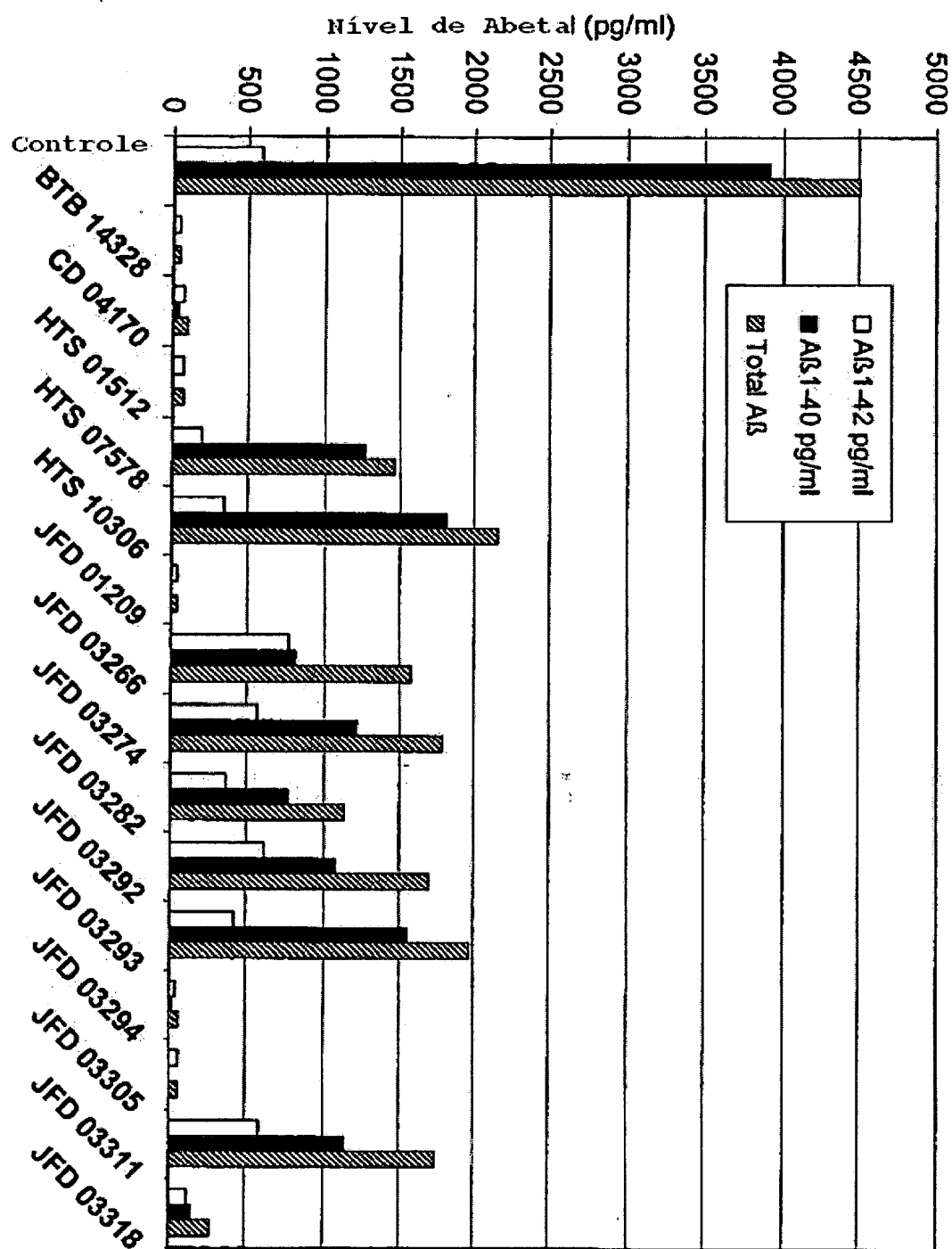


FIGURA 5A

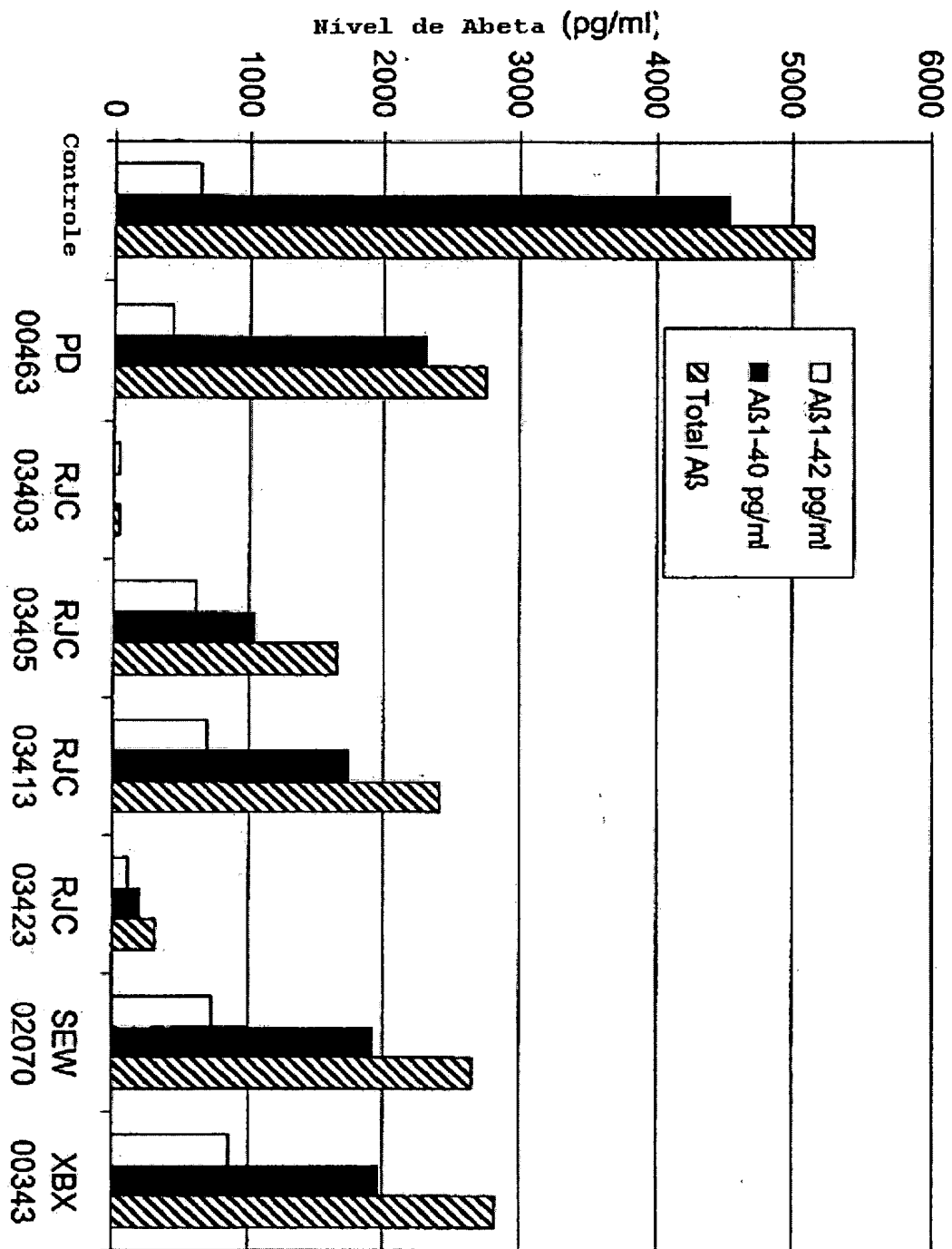


FIGURA 5B

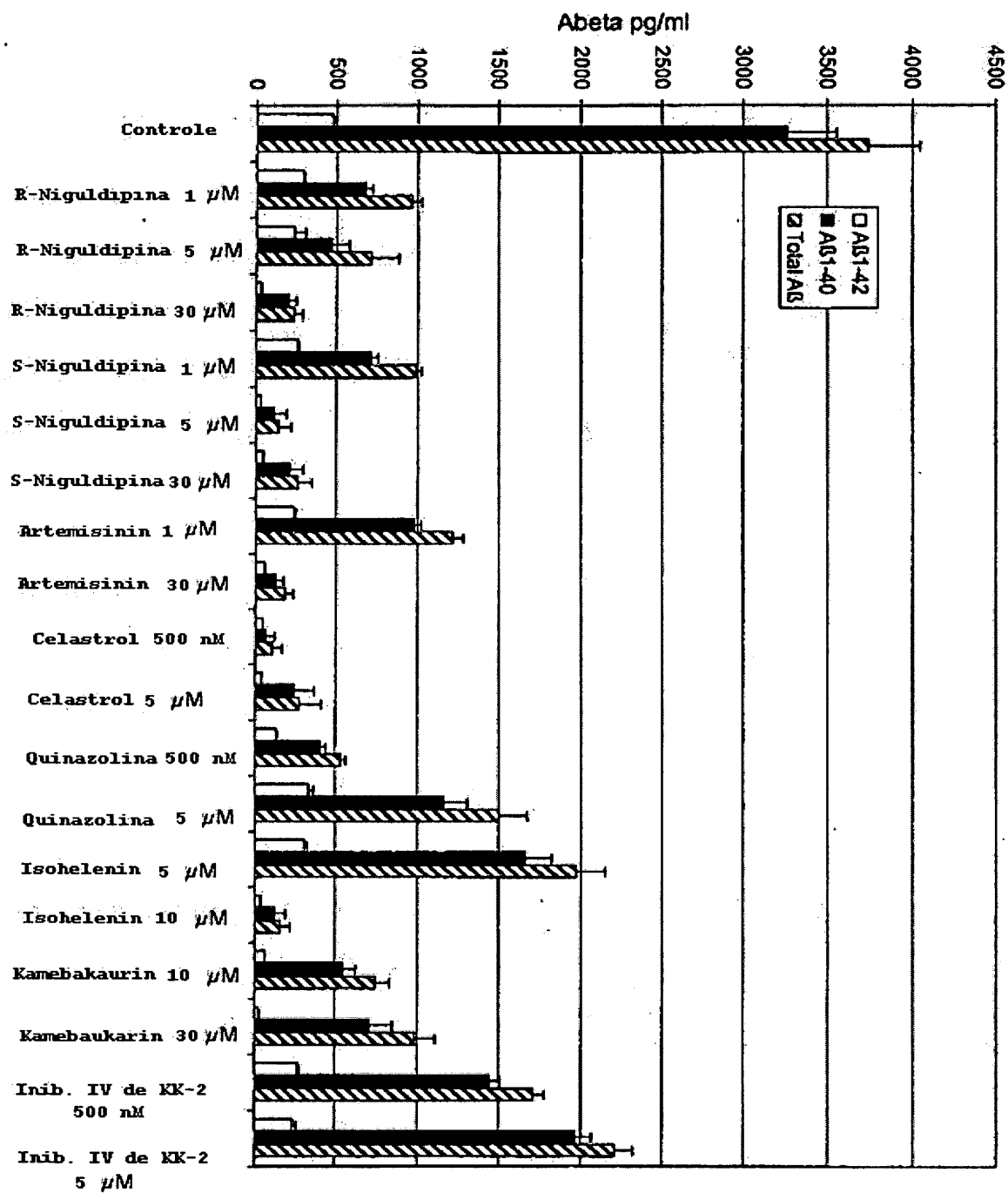
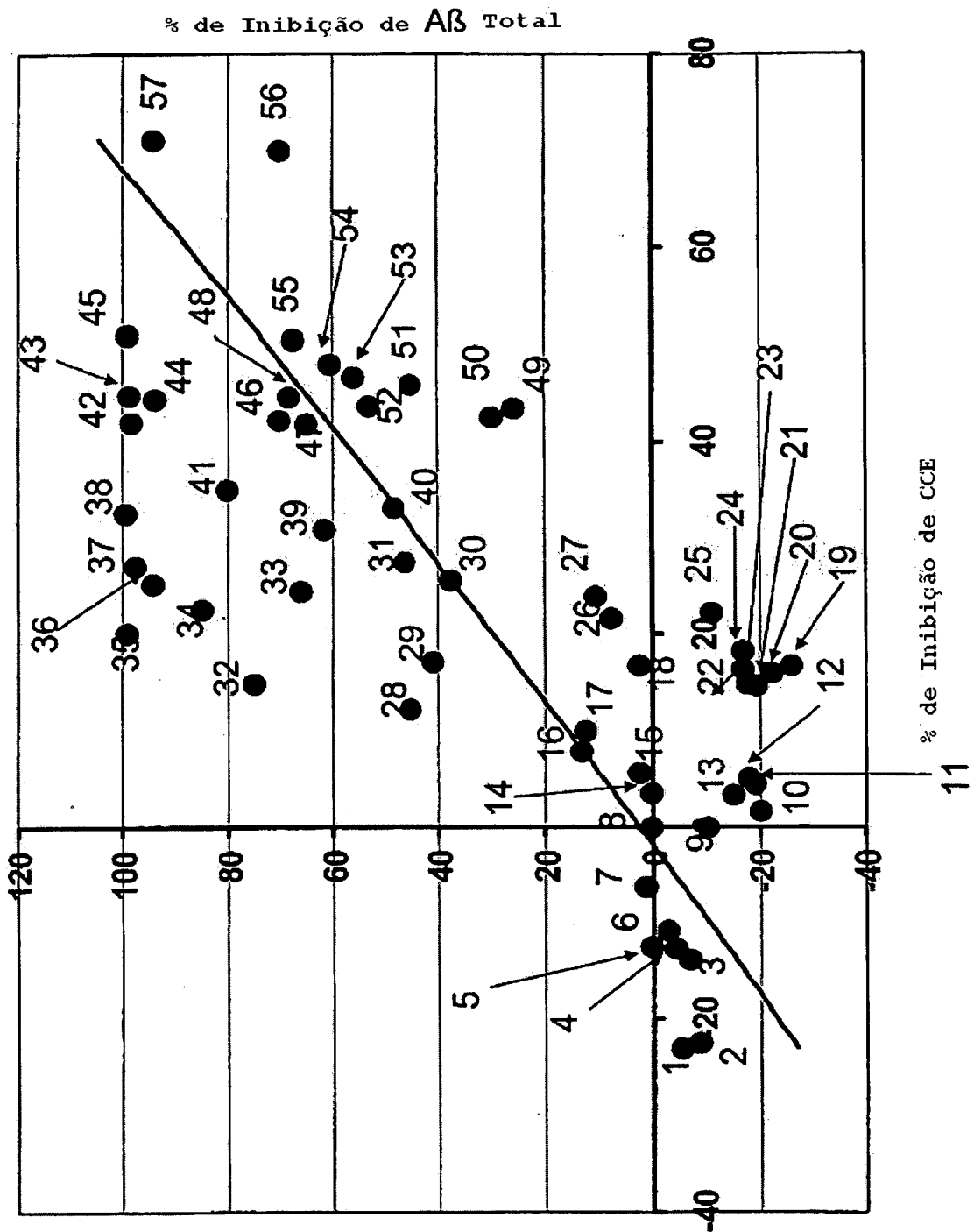


FIGURA 6



Número do Composto	Nome do Composto	Número do Composto	Nome do Composto	Número do Composto	Nome do Composto
1	HTS10308 30µM	21	BTB09160 30µM	41	SKF9635 30µM
2	JFD3267 30µM	22	HTS00599 30µM	42	HTS1512 30µM
3	HTS10310 30µM	23	RF04777 30µM	43	JFD03294 30µM
4	JFD3295 30µM	24	HC00065 30µM	44	RJC3423 30µM
5	BTB14330 30µM	25	SEW02066 30µM	45	JFD01209 30µM
6	JFD3265 30µM	26	RJC3424 30µM	46	Nilvadipina 30µM
7	JFD3273 30µM	27	BTB3160 30µM	47	JFD03266 30µM
8	JFD03307 30µM	28	CD4170 10µM	48	RJC03405 30µM
9	RJC3437 30µM	29	JFD03269 30µM	49	RJC3416 30µM
10	RJC03427 30µM	30	PD00088 30µM	50	RJC3419 30µM
11	RJC3418 30µM	31	BTB14328 10µM	51	XBX343 30µM
12	RJC3410 30µM	32	JFD03282 30µM	52	RJC3413 30µM
13	BTB03173 30µM	33	HTS7578 10µM	53	JFD03293 30µM
14	HTS9043 30µM	34	HTS1512 10µM	54	JFD03274 30µM
15	JFD3312 30µM	35	BTB14328 30µM	55	HTS7578 30µM
16	BTB09261 30µM	36	JFD03318 30µM	56	Econazol 30µM
17	BTB09214 30µM	37	CD4170 30µM	57	Tirfostin A9 20µM
18	JFD3268 30µM	38	RJC03403 30µM		
19	RJC03342 30µM	39	JFD03311 30µM		
20	BTB14332 30µM	40	SEW2070 30µM		

FIGURA 7B

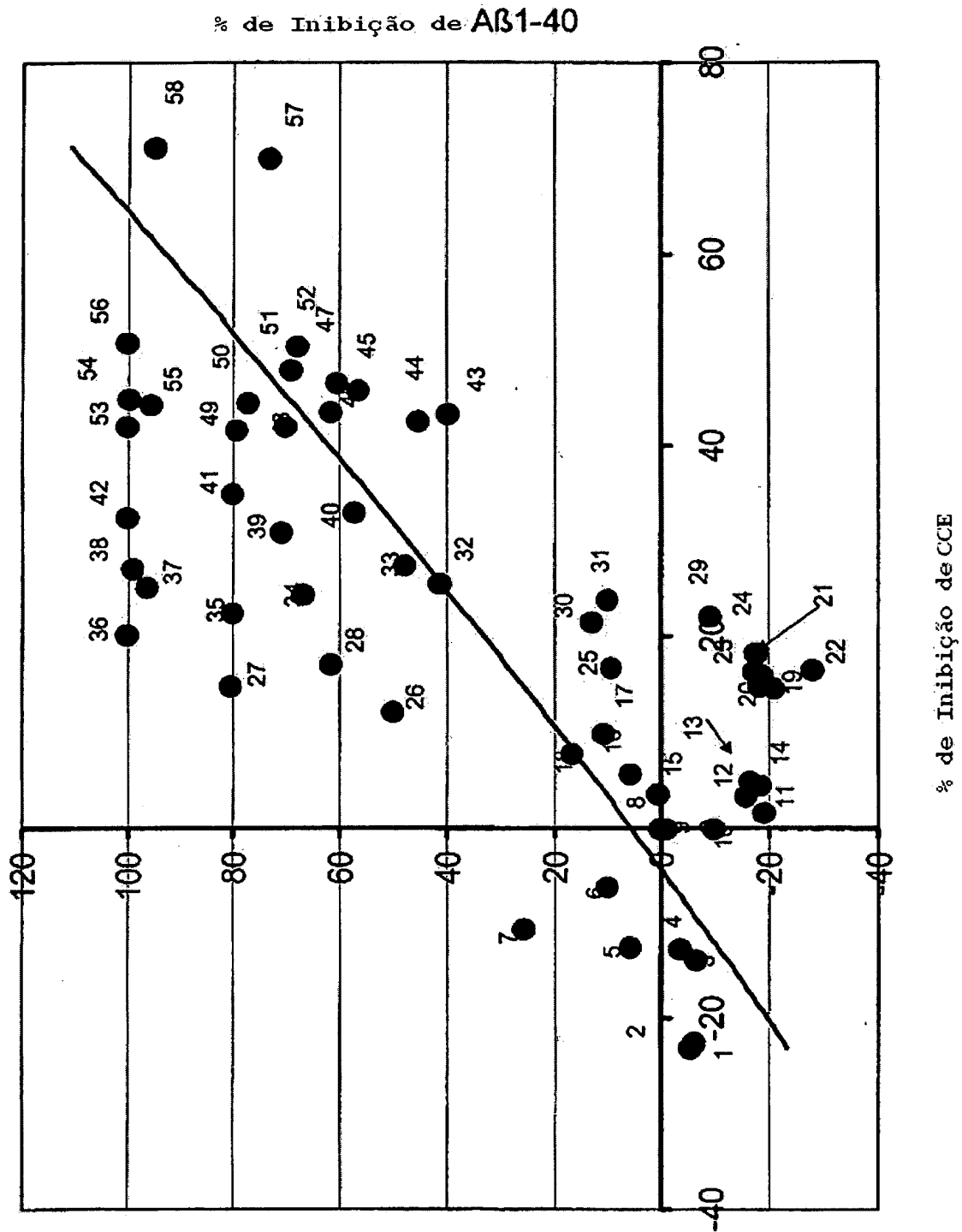
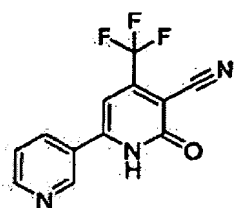


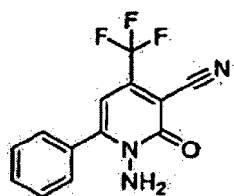
FIGURA 8A

Número do Composto	Nome do Composto	Número do Composto	Nome do Composto	Número do Composto	Nome do Composto
1	HTS10308 30µM	21	BTB14332 30µM	41	SKF9835 30µM
2	JFD3267 30µM	22	RJC03342 30µM	42	RJC03403 30µM
3	HTS10310 30µM	23	RF04777 30µM	43	RJC3416 30µM
4	JFD3295 30µM	24	HC00065 30µM	44	RJC3419 30µM
5	BTB14330 30µM	25	JFD3268 30µM	45	XBX343 30µM
6	JFD3273 30µM	26	CD4170 10µM	46	RJC3413 30µM
7	JFD3265 30µM	27	JFD03282 30µM	47	JFD03293 30µM
8	Controle	28	JFD03269 30µM	48	Nilvadipina 30µM
9	JFD03307 30µM	29	SEW02066 30µM	49	JFD03266 30µM
10	RJC3437 30µM	30	RJC3424 30µM	50	RJC03405 30µM
11	RJC03427 30µM	31	BTB3160 30µM	51	JFD03274 30µM
12	BTB03173 30µM	32	PD00088 30µM	52	HTS7578 30µM
13	RJC3410 30µM	33	BTB14328 10µM	53	HTS1512 30µM
14	RJC3418 30µM	34	HTS7578 10µM	54	JFD03294 30µM
15	HTS9043 30µM	35	HTS1512 10µM	55	RJC3423 30µM
16	JFD3312 30µM	36	BTB14328 30µM	56	JFD01209 30µM
17	BTB09214 30µM	37	JFD03318 30µM	57	Econazol 30µM
18	BTB09261 30µM	38	CD4170 30µM	58	Tirfostin A9 20µM
19	BTB09160 30µM	39	JFD03311 30µM		
20	HTS00599 30µM	40	SEW2070 30µM		

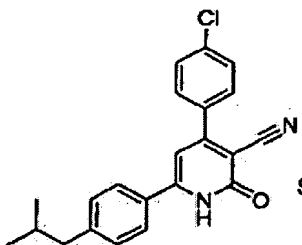
FIGURA 8B



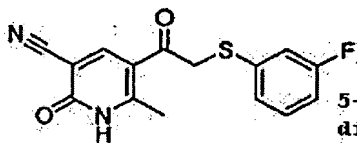
RH 02165
2-oxo-6-piridin-3-il-4-(trifluormetil)-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrila



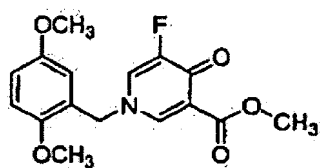
RH 02186
1-amino-2-oxo-6-fenil-4-(trifluormetil)-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrila



S 14471
4-(4-clorofenil)-6-(4-isobutilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrila

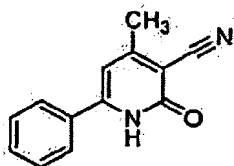


BTB 09261
5-(2-[(3-fluorfenil)tio]acetil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrila

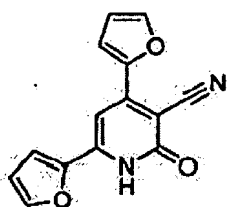


HC 00063
metil 1-(2,5-dimetoxibenzil)-5-flúor-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato

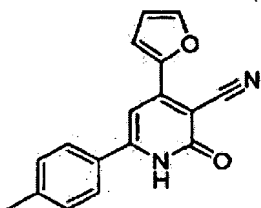
FIGURA 9



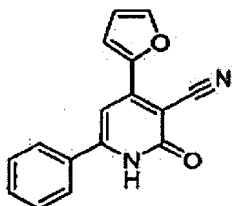
HTS 09043 4-metil-2-oxo-6-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrila



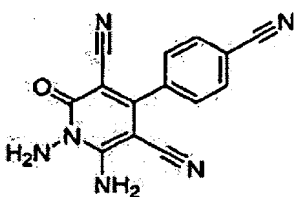
HTS 10308 4,6-di(2-furil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridina carbonitrila



HTS 10309 4-(2-furil)-6-(4-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrila

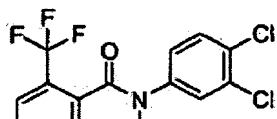


HTS 10310 4-(2-furil)-2-oxo-6-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrila

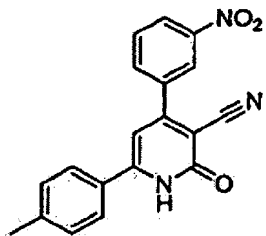


P 00086
1,6-diamino-4-(4-cianofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3,5-piridinadicarbonitrila

FIGURA 10

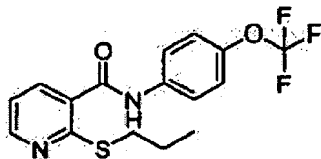


RF 04781 N-(3,4-diclorofenil)-N,1-dimetil-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxamida



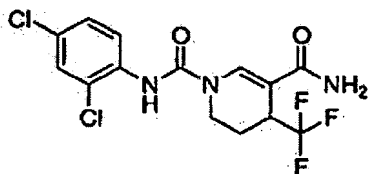
PD 00090

6-(4-metilfenil)-4-(3-nitrofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrila



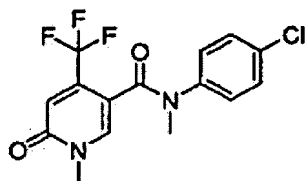
PD 00700

2-(propiltio)-N-[4-(trifluormetoxi)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



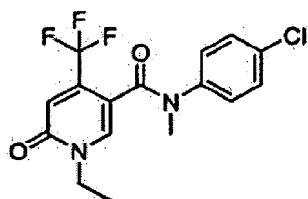
RF 04555

N-1~-(2,4-diclorofenil)-4-(trifluormetil)-5,6-dihidropiridina-1,3(4H)-dicarboxamida



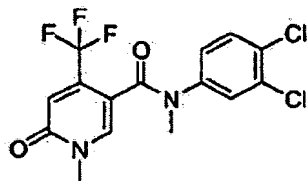
RF 04777

N-(4-clorofenil)-N,1-dimetil-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxamida



RF 04780

N-(4-clorofenil)-1-etil-N-metil-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



RF 04781 N-(3,4-diclorofenil)-N,1-dimetil-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxamida

FIGURA 11

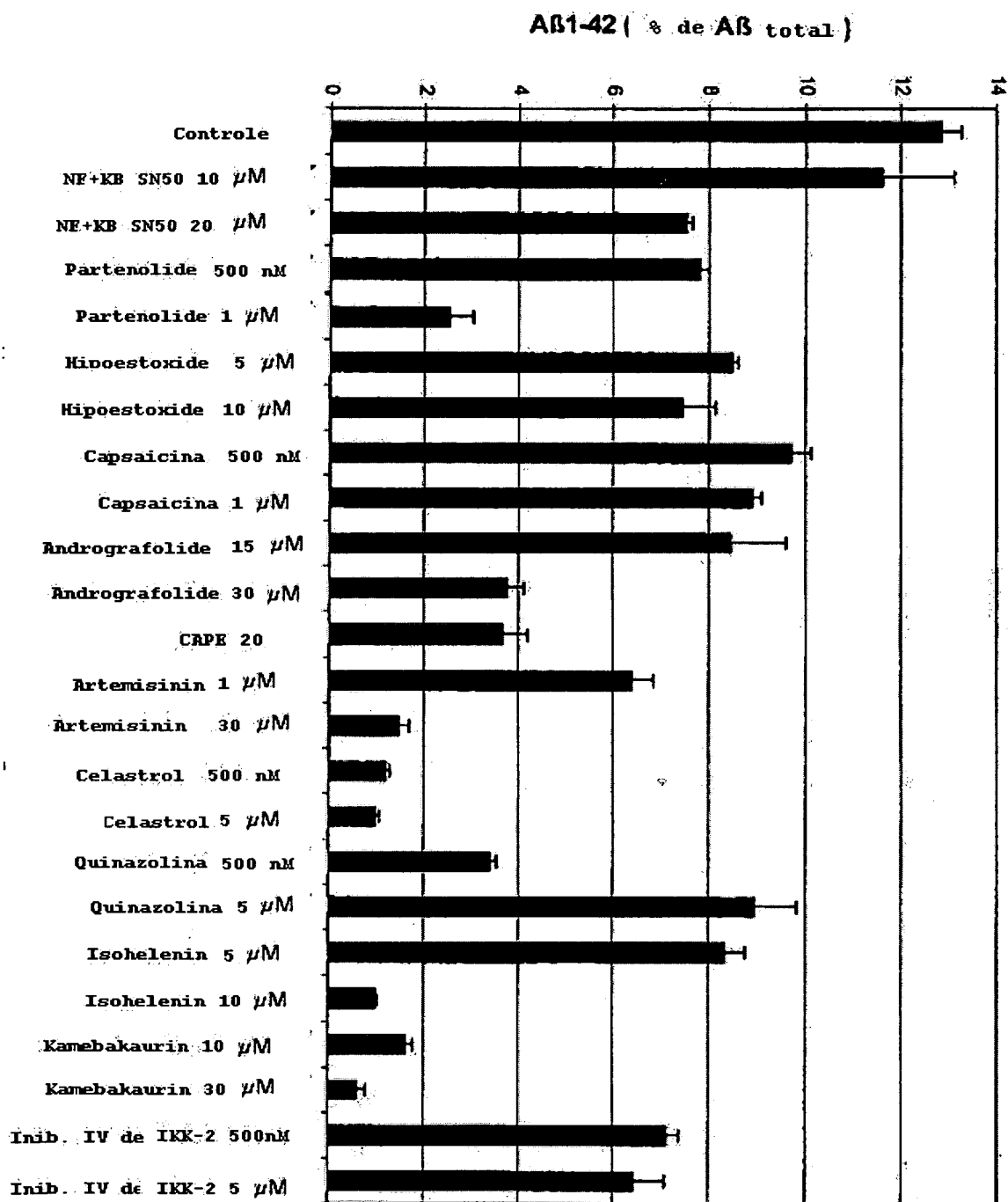


FIGURA 12

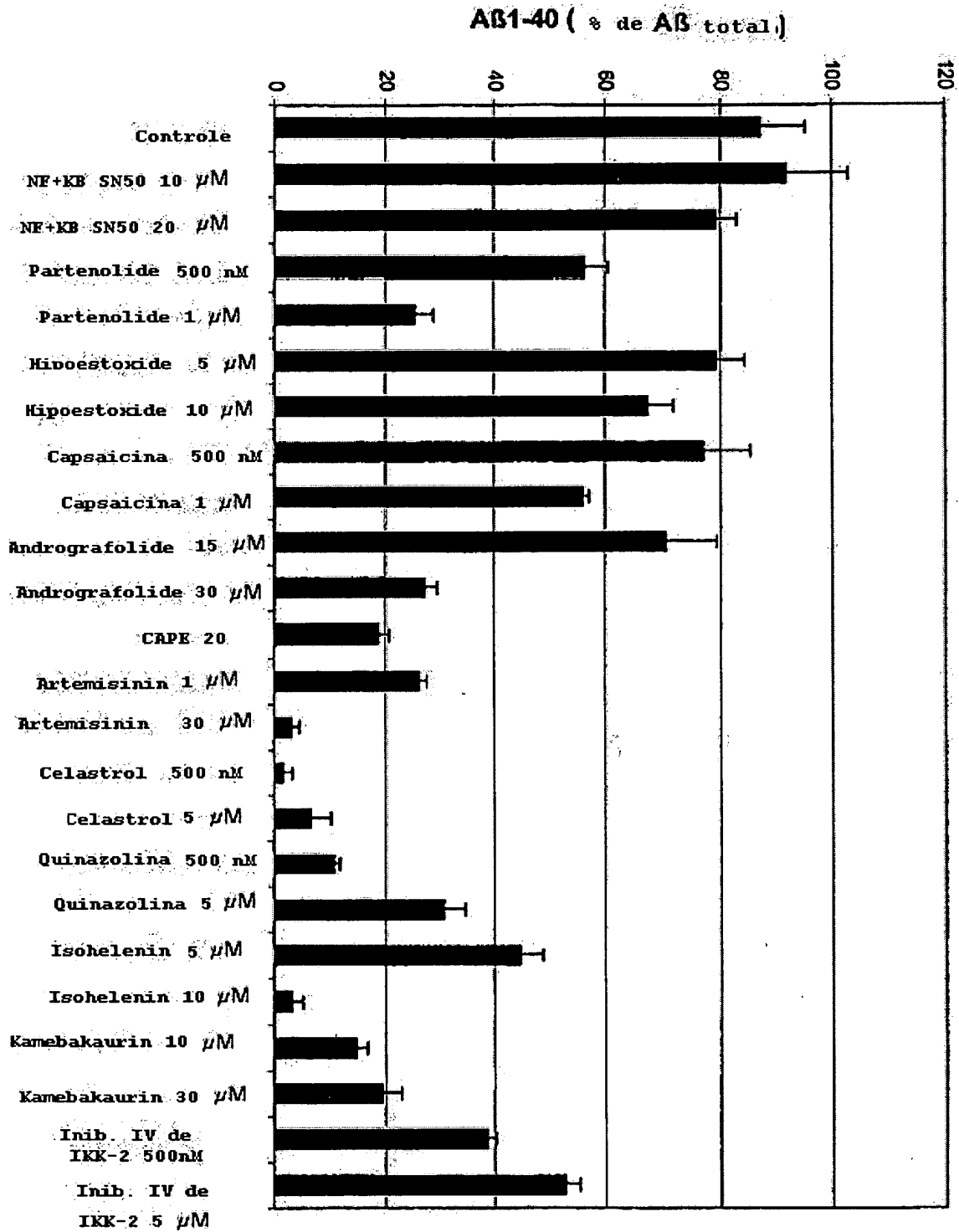


FIGURA 13

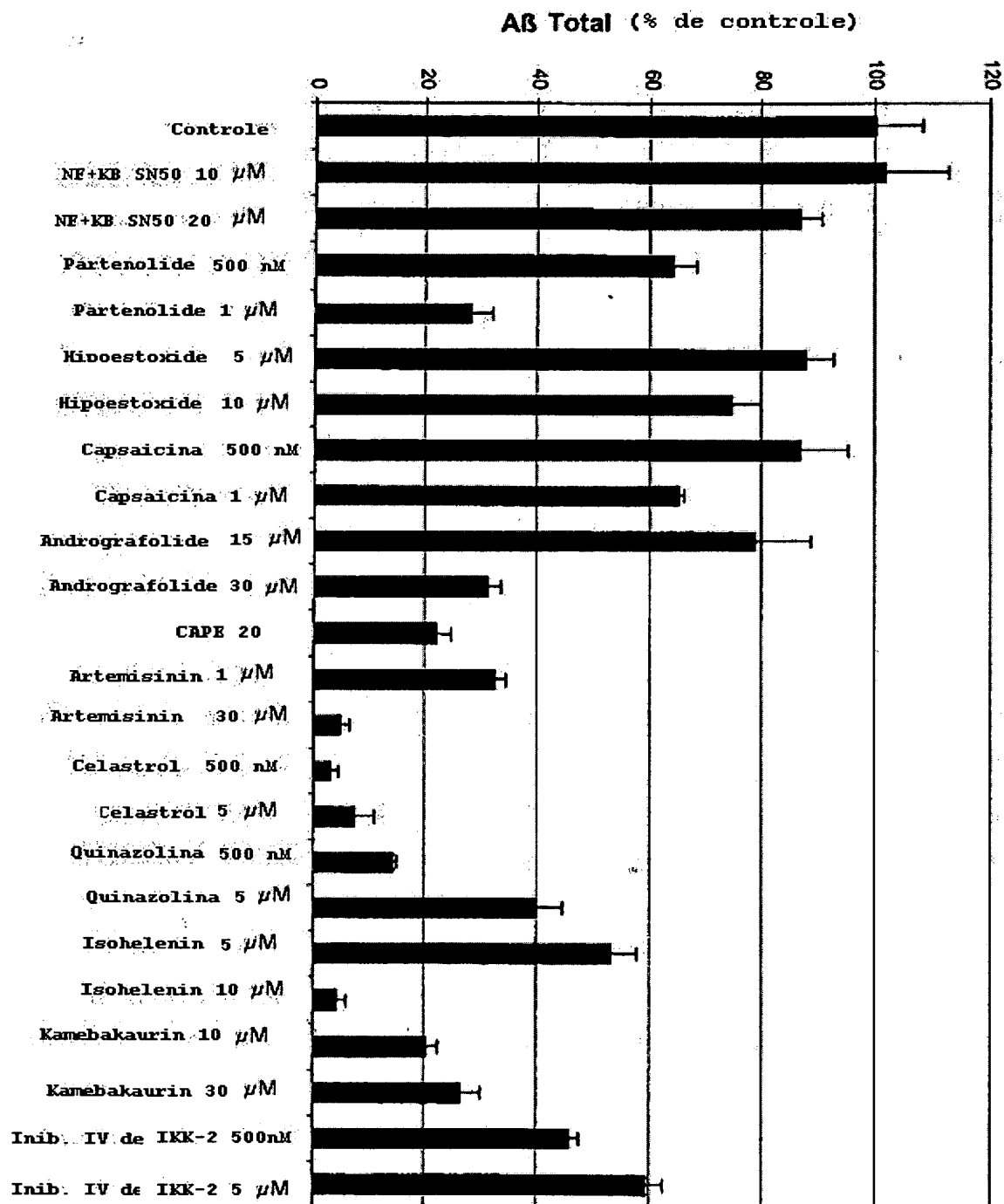


FIGURA 14

% de Inibição Média

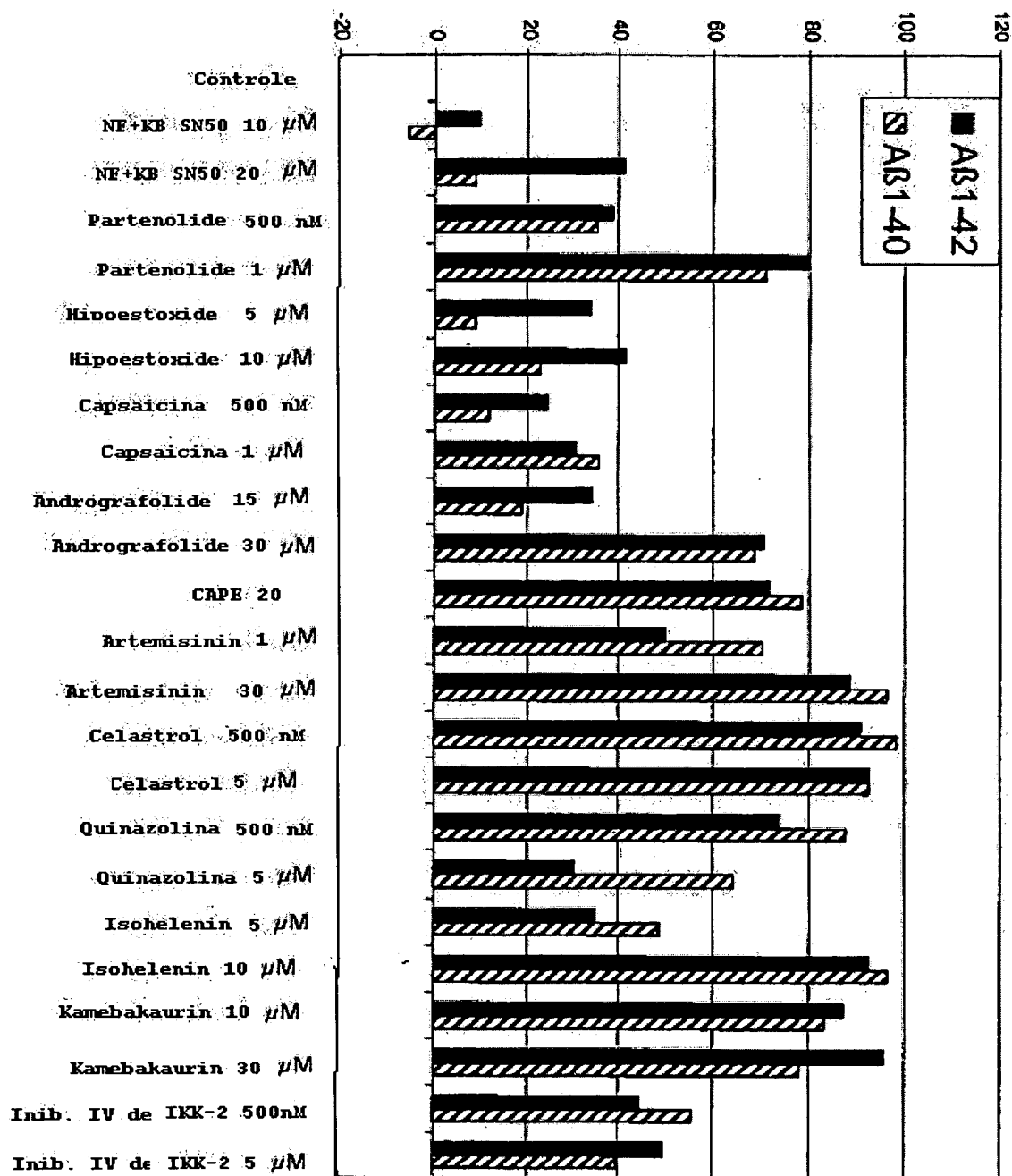
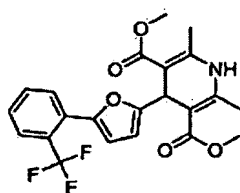
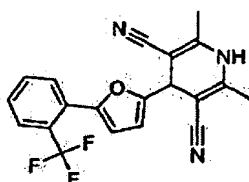


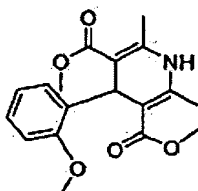
FIGURA 15



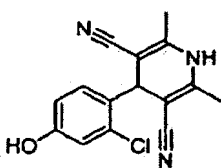
RJC 03416 dimetil 2,6-dimetil-4-(5-[2-(trifluormetil)fenil]-2-furil)-1,4-dihidro-3,5-piridinadicarboxilato



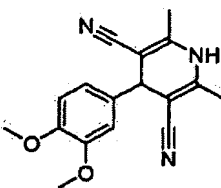
RJC 03419 2,6-dimetil-4-(5-[2-(trifluormetil)fenil]-2-furil)-1,4-dihidro-3,5-piridinadicarbonitrila



RJC 03418; dimetil 4-(2-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidro-3,5-piridinadicarboxilato

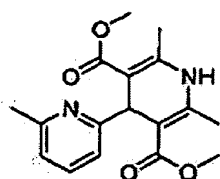


RJC 03424; 4-(2-cloro-4-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidro-3,5-piridinadicarbonitrila

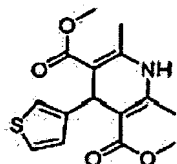


RJC 03427; 4-(3,4-dimetoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidro-3,5-piridinadicarbonitrila

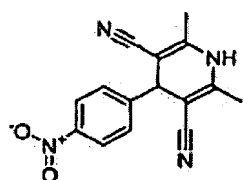
FIGURA 16



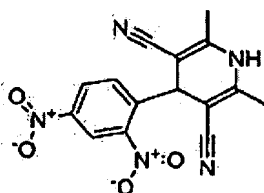
RJC 03437; dimetil 2,6-dimetil-4-(6-metil-2-piridil)-
1,4-dihidro-3,5-piridinadicarboxilato



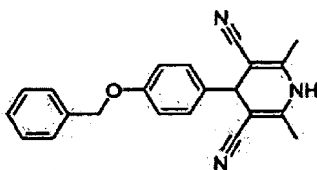
SEW 02066; dimetil 2,6-dimetil-4-(3-tienil)-
1,4-dihidro-3,5-piridinadicarboxilato



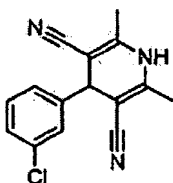
JFD 03265; 6-dimetil-4-(4-nitrofenil)-1,4-
dihidropiridina-3,5-dicarbonitrila



JFD 03267; 4-(2,4-dinitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-
dihidropiridina-3,5-dicarbonitrila

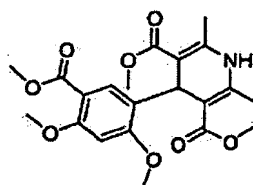


JFD 03268; 4-[4-(benziloxi)fenil]-2,6-dimetil-
1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrila

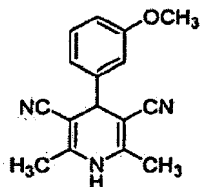


JFD 03273; 4-(3-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-
dihidropiridina-3,5-dicarbonitrila

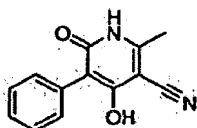
FIGURA 17



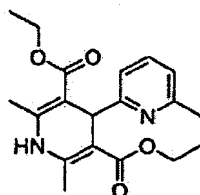
JFD 03295; dimetil 4-[2,4-dimetoxi-5-(metoxicarbonil)-fenil]-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato



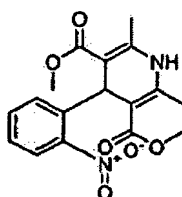
JFD 03312 4-(3-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrila



RJC 03342; 4-hidroxi-2-metil-6-oxo-5-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carbonitrila

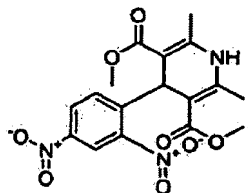


RJC 03410; dietil 2,6-dimetil-4-(6-metil-2-piridil)-1,4-dihidro-3,5-piridinadicarboxilato

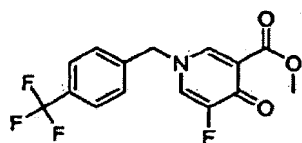


JFD 03307; dimetil 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato

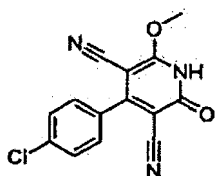
FIGURA 18



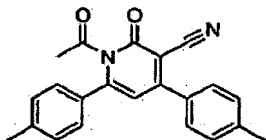
JFD 03269 dimetil - (2,4-dinitrofenil) - 2,6-dimetil -
1,4-dihidropiridina - 3,5-dicarboxilato



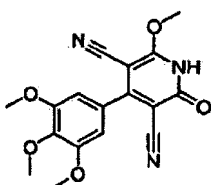
HC 00065 metil 5-fluor-4-oxo-1-[4-(trifluormetil)benzil] -
1,4-dihidropiridina-3-carboxilato



BTB 03160 4-(4-clorofenil) - 6-metoxi-2-oxo-1,2-
dihidropiridina - 3,5-dicarbonitrila

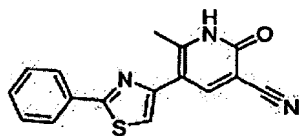


PD 00088 1-acetil-4,6-di(4-metilfenil) - 2-oxo-1,2-
dihidropiridina-3-carbonitrila

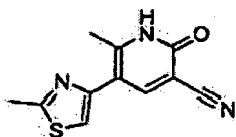


BTB 03173; 6-metoxi-2-oxo-4-(3,4,5-trimetoxifenil) -
1,2-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrila

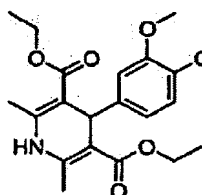
FIGURA 19



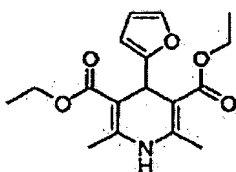
BTB 09160; 6-metil-2-oxo-5-(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrila



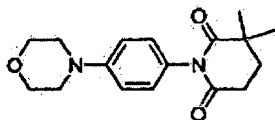
BTB 09214; 6-metil-5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrila



BTB 14330; dietil 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato

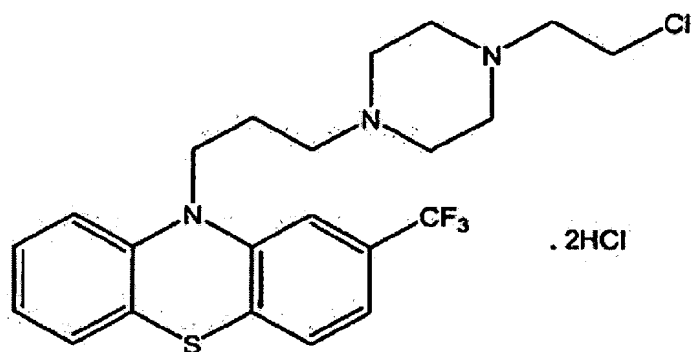


BTB 14332; dietil -(2-furil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato

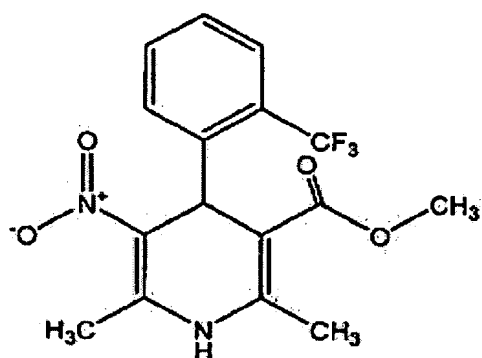


HTS 00599; 3,3-dimetil-1-(4-morfolinofenil)-dihidropiridina-2,6(1H,3H)-diona

FIGURA 20

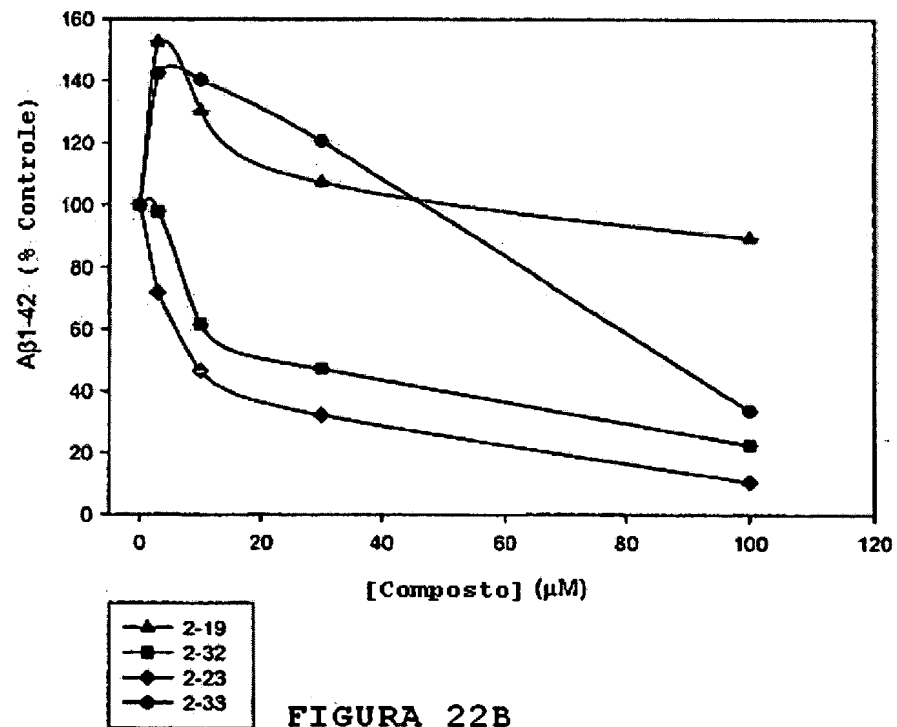
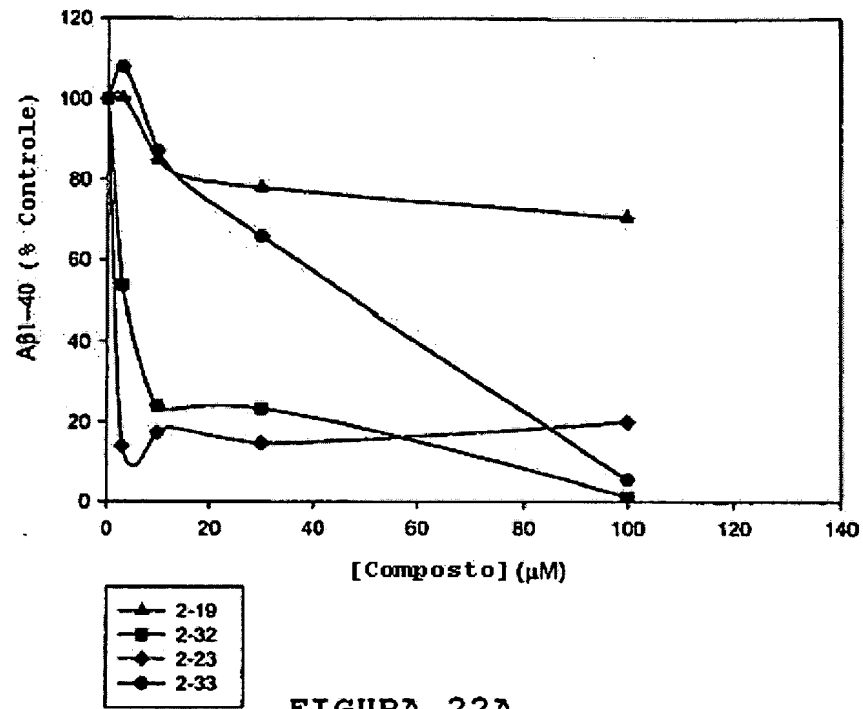


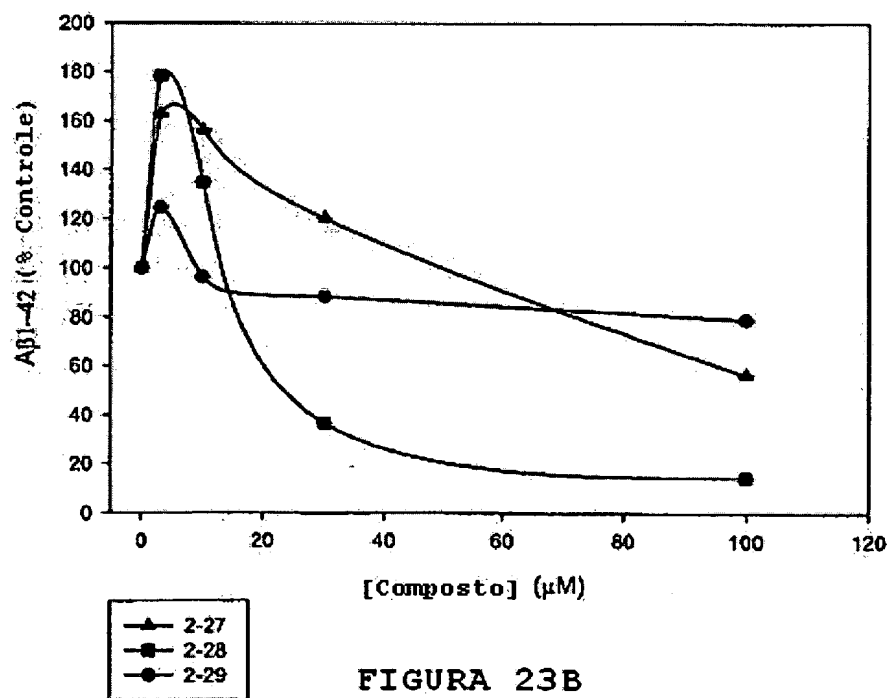
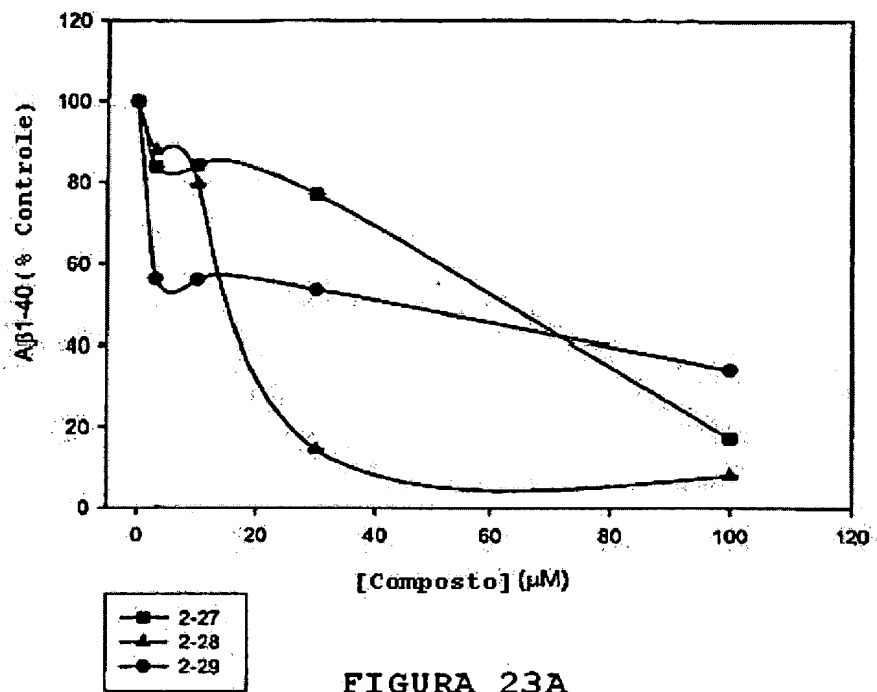
FPL Flufenazina-N-2-cloroetano, cloridrato.
 Sinônimos: Flufenazina mostarda; SKF 717A, HCl



(+)-Bay K 8644 éster metílico de ácido 1,4-Dihidro-2,6-dimetil-
 -5-nitro- 4-[2'-(trifluormetil)fenil]-3-piridinacarboxílico

FIGURA 21





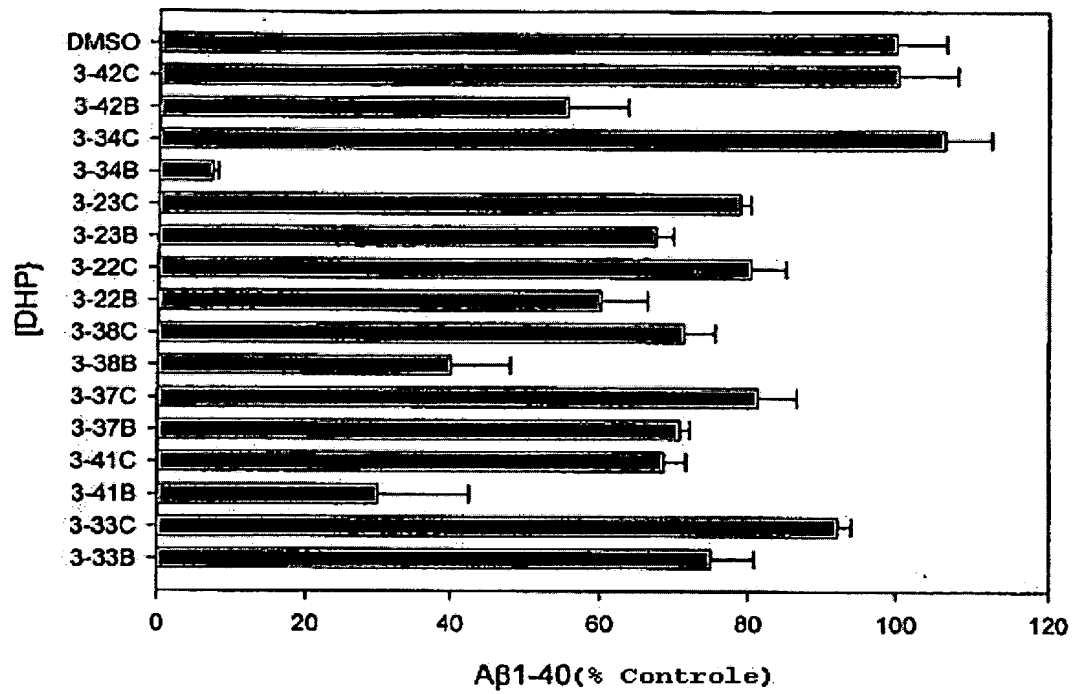


FIGURA 24

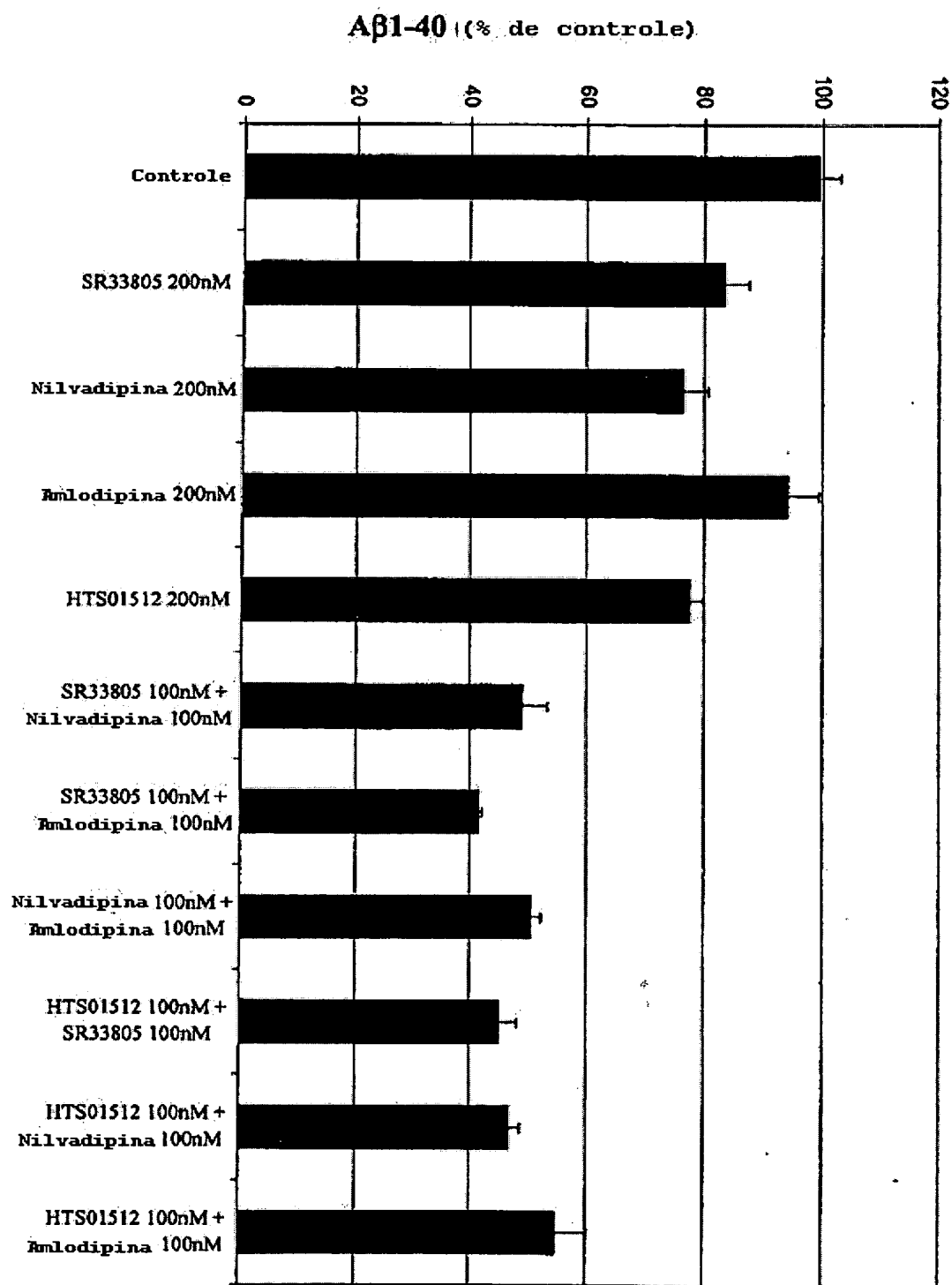


FIGURA 25

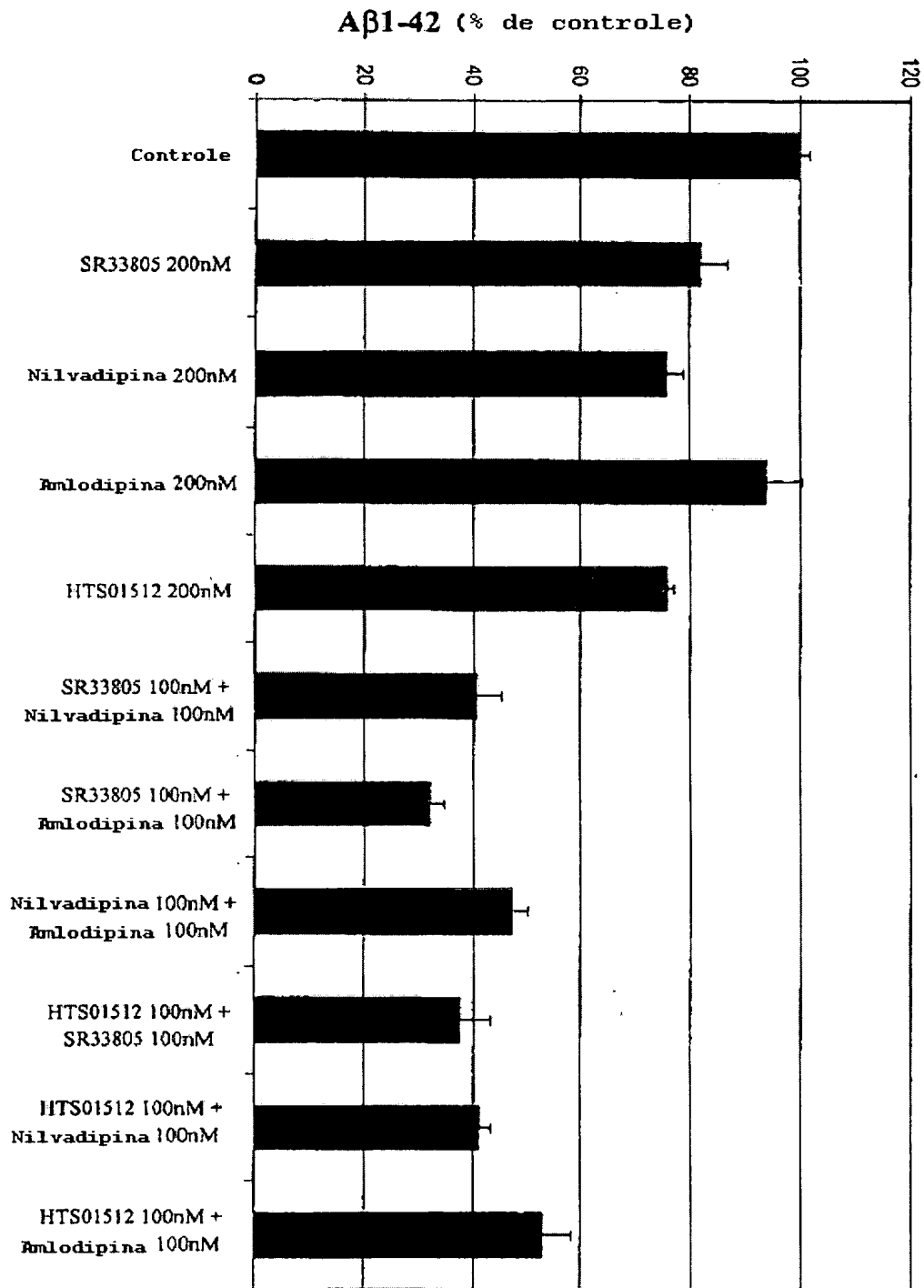


FIGURA 26

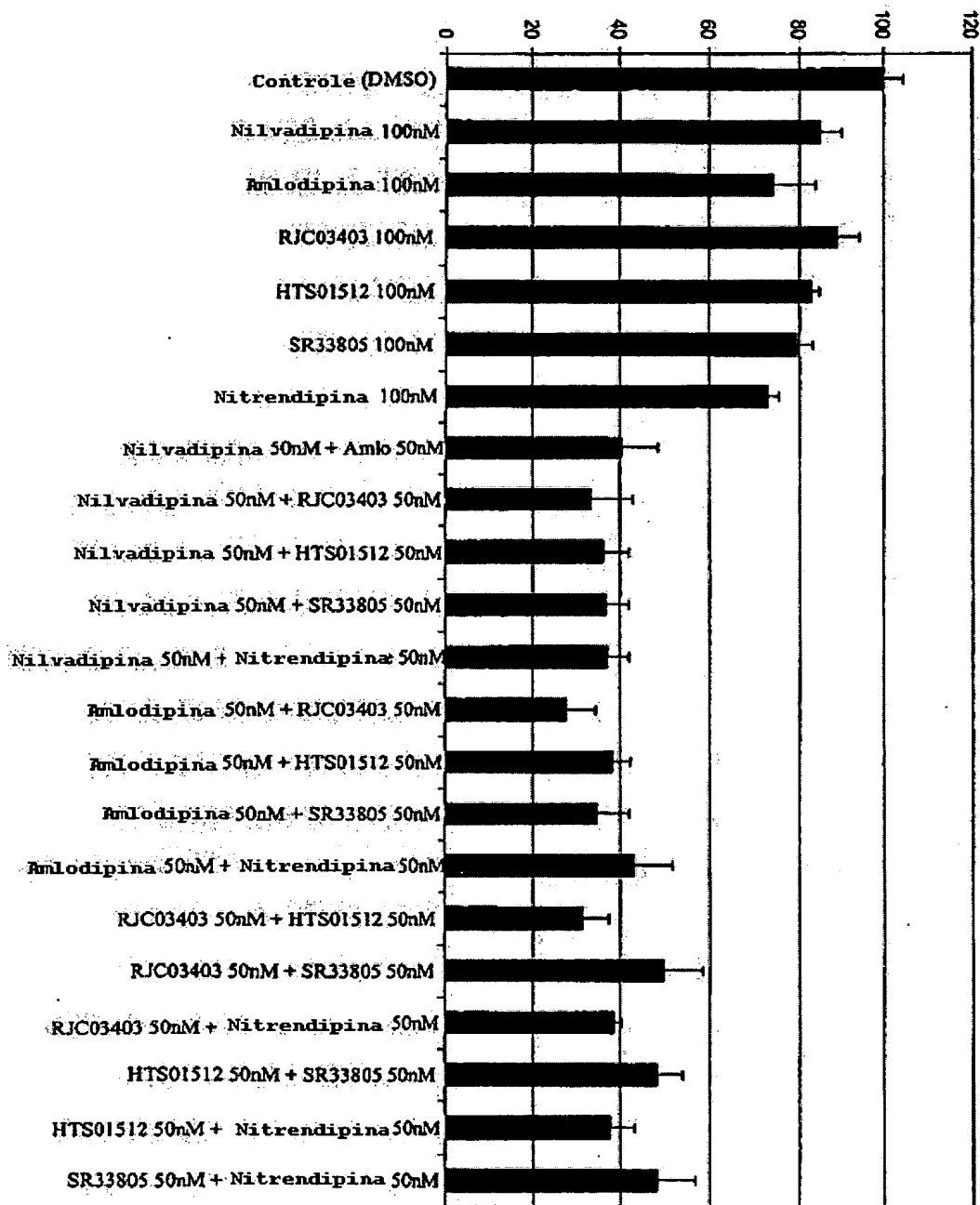
A β 1-40 (% de controle)

FIGURA 27

COMPOSTOS E COMBINAÇÕES DESTES PARA A INIBIÇÃO DA PRODUÇÃO
DE BETA-AMILÓIDE E MÉTODOS DE USO DOS MESMOS

São fornecidos compostos que podem ser usados em combinação para o tratamento de doenças associadas com uma
5 condição associada com o acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer, como doença de Alzheimer. Também são fornecidos métodos de tratamento ou de redução do risco de desenvolvimento de produção de β -amilóide, depósito de β -amilóide, neurotoxicidade de β -amilóide (incluindo
10 hiperfosforilação anormal de tau) e microgliose associadas com acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer por administração de quantidades terapeuticamente eficazes de compostos que em combinação podem diminuir a produção de β -amilóide e a capacidade de entrada de cálcio em células.
15 Também são fornecidos métodos para o diagnóstico de doenças associadas com acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer em animais ou humanos por administração de quantidades diagnosticamente eficazes dos compostos.