

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

(21) **PI0620025-7 A2**



(22) Data de Depósito: 14/12/2006
(43) Data da Publicação: 25/10/2011
(RPI 2129)

(51) *Int.Cl.:*
C07D 401/04
C07D 401/14
C07D 405/14
C07D 409/14
A61K 31/454
A61K 31/506
A61P 25/28

(54) Título: COMPOSTO, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UMA DOENÇA OU TRANSTORNO ASSOCIADO A ATIVIDADE EXCESSIVA DE BACE, MÉTODO PARA MODULAR A ATIVIDADE DE BACE, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DO COMPOSTO

(57) Resumo: COMPOSTO, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UMA DOENÇA OU TRANSTORNO ASSOCIADO A ATIVIDADE EXCESSIVA DE BACE, MÉTODO PARA MODULAR A ATIVIDADE DE BACE, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DO COMPOSTO A presente invenção apresenta um composto de 2-amino-5-piperidinilimidazolona de fórmula 1: A presente invenção também apresenta métodos e composições para a inibição de β B-secretase (BACE) e o tratamento de depósitos p-amilóides e entrelaçamentos neurofibrilares.

(30) Prioridade Unionista: 19/12/2005 US 60/751,678

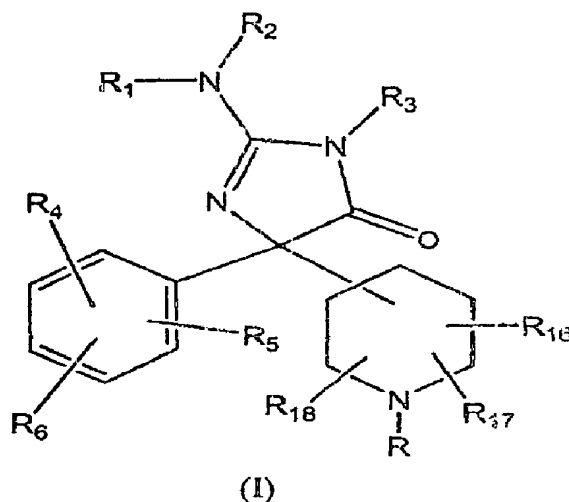
(73) Titular(es): Wyeth

(72) Inventor(es): Derek Cecil Cole, Eric Steven Manas, Pawel Wojciech Nowak, Ping Zhou, Ronald Charles Bernotas, Yanfang Li, Yi Fan, Yinfang Yan

(74) Procurador(es): Trench, Rossi e Watanabe Advogados

(86) Pedido Internacional: PCT US2006047673 de 14/12/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/078813de 12/07/2007



Pr. 0620025-4
Pat. 020080100440
Data - 21/09/08

"COMPOSTO, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UMA DOENÇA OU TRANSTORNO ASSOCIADO A ATIVIDADE EXCESSIVA DE BACE, MÉTODO PARA MODULAR A ATIVIDADE DE BACE, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DO COMPOSTO"

5

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção se refere a compostos de 2-amino-5-piperidinilimidazolona e a métodos de seu uso para modular (e, de preferência, inibir) β -secretase (BACE) e para reduzir depósitos β -amilóides e entrela-
10 çamentos neurofibrilares.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Depósitos β -amilóides e entrelaçamentos neurofibrilares são as duas principais caracterizações patológicas associadas à doença de Alzheimer (AD). Clini-
15 camente, AD se caracteriza pela perda de memória, cognição, raciocínio, julgamento e orientação. Também são afetados, com o progresso da doença, capacidades motoras, sensoriais e lingüísticas, até ocorrer um prejuízo global de múltiplas funções cognitivas. Essas perdas
20 cognitivas ocorrem gradualmente, mas tipicamente levam a um prejuízo grave e, finalmente, morte em 4 a 12 anos.

Placas amiloidogênicas e angiopatia amilóide vascular também caracterizam os cérebros de pacientes

com trissomia do 21 (Síndrome de Down), Hemorragia Cerebral Hereditária com Amiloidose do tipo Holandês (HCHWA-D) e outros transtornos neurodegenerativos. Entrelaçamentos neurofibrilares também ocorrem em outros

5 transtornos neurodegenerativos, incluindo transtornos indutores de demência (Varghese, J., et al, Journal of Medicinal Chemistry, 2003, 46, 4625-4630).

Depósitos β -amilóides são predominantemente um agregado de peptídeo $A\beta$, que, por sua vez, é um produto da proteólise de proteína precursora de amiloide

10 (APP). Mais especificamente, o peptídeo $A\beta$ resulta da clivagem de APP na terminação C por uma ou mais γ -secretases e na terminação N pela enzima β -secretase (BACE), também conhecida como aspartil protease, como

15 parte da via β -amiloidogênica.

A atividade de BACE está diretamente correlacionada à geração de peptídeo $A\beta$ a partir de APP (Sinha, et al, Nature, 1999, 402, 537-540), e estudos indicam que a inibição de BACE inibe a produção de peptí-

20 dio $A\beta$ (Roberds, S. L., et al, Human Molecular Genetics, 2001, 10, 1317-1324).

Conseqüentemente, é um objetivo desta invenção apresentar compostos que sejam inibidores da β -

secretase e que sejam utilizáveis como agentes terapêuticos no tratamento, prevenção ou melhora de uma doença ou transtorno caracterizado por depósitos β -amilóides ou níveis de β -amilóide elevados em um paciente.

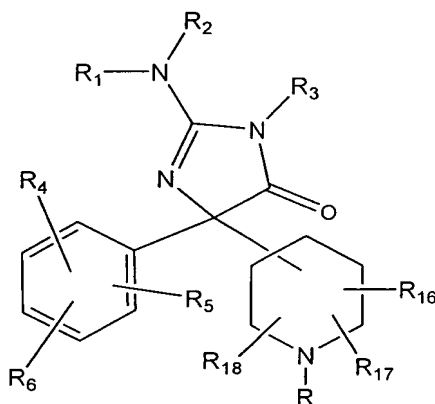
É outro objetivo desta invenção apresentar métodos terapêuticos e composições farmacêuticas para o tratamento, prevenção ou melhora de uma doença ou transtorno caracterizado por depósitos β -amilóides ou níveis de β -amilóide elevados em um paciente.

É uma característica desta invenção que os compostos apresentados também possam ser úteis em estudos adicionais e para elucidar a atividade da enzima β -secretase.

Esses e outros objetivos e características da invenção ficarão claros com a descrição detalhada apresentada abaixo.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção apresenta um composto de fórmula I:



(I)

em que:

R é H, COR₇, CO₂R₇, CONR₈R₉, SO₂NR₈R₉, SO_mR₁₀, ou um grupo alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído;

R₁, R₂ e R₃ são, cada um independentemente, H ou um grupo alquila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído, ou R₁ e R₂ podem ser tomados com o átomo ao qual estão ligados para formar um anel de 5 a 7 elementos opcionalmente substituído e opcionalmente interrompido por um heteroátomo adicional selecionando de O, N ou S;

R₄, R₅, e R₆ são, cada um independentemente, H, halogênio, NO₂, CN, OR₁₁, COR₁₁, CO₂R₁₁, CONR₁₂R₁₃, NR₁₂R₁₃, NR₁₂COR₁₄, NR₁₂SO₂R₁₄, SO₂NR₁₂R₁₃, SO_nR₁₄ ou um grupo alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila ou heteroarila, cada um opcionalmente

substituído, ou, quando ligados a átomos de carbono adjacentes, R_4 e R_5 ou R_5 e R_6 podem ser tomados com os átomos de carbono aos quais estão ligados para formar um anel de 5 a 7 elementos opcionalmente substituído e
 5 opcionalmente interrompido por um, dois ou três heteroátomos selecionados de O, N ou S;

m e n são, cada um independentemente, 0, 1 ou 2;

R_7 e R_{11} são, cada um independentemente, H ou
 10 um grupo alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído;

R_8 , R_9 , R_{12} e R_{13} são, cada um independentemente, H, OR_{15} , COR_{15} , CO_2R_{15} ou um grupo alquila, alcenila,
 15 alcinila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído, ou R_8 e R_9 ou R_{12} e R_{13} podem ser tomados juntamente com o átomo ao qual estão ligados para formar um anel de 5 a 7 elementos opcionalmente substituído e opcionalmente interrompido por um heteroátomo adicional selecionando de O,
 20 N ou S;

R_{10} e R_{14} são, cada um independentemente, um grupo alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila ou heteroarila, cada um opcional-

mente substituído;

R₁₅ é H ou um grupo alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído;

5 R₁₆, R₁₇ e R₁₈ são, cada um independentemente, H, halogênio, CN, OR₁₉ ou um grupo alquila, cicloalquila, cicloetereoalquila, arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído; e

R₁₉ é H ou um grupo alquila, cicloalquila,
10 cicloetereoalquila, arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído; ou

seu tautômero, seu estereoisômero ou seu sal farmacêuticamente aceitável.

A presente invenção também se refere ao uso
15 de compostos de 2-amino-5-piperidinil-imidazolona para o tratamento de depósitos β -amilóides e entrelaçamentos neurofibrilares. Esses compostos são particularmente úteis no tratamento de doença de Alzheimer, prejuízo cognitivo, Síndrome de Down, HCHWA-D, declínio cogniti-
20 vo, demência senil, angiopatia amilóide cerebral, demência degenerativa ou outros transtornos neurodegenerativos.

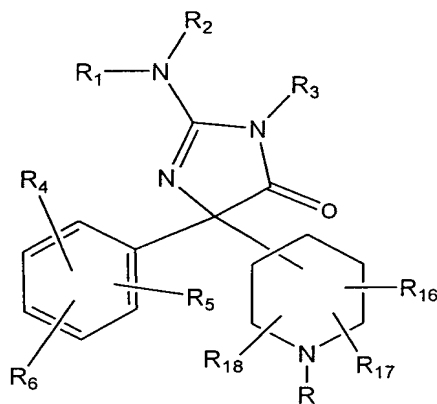
DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A doença de Alzheimer (AD) é uma importante doença degenerativa do cérebro, que se apresenta clinicamente por perda progressiva da memória, cognição, raciocínio, julgamento e estabilidade emocional e que leva gradualmente a uma profunda deterioração mental e à morte. A causa exata de AD é desconhecida, mas evidências crescentes indicam que o peptídeo amilóide beta (A-beta) desempenha um papel central na patogênese da doença. (D. B. Schenk; R. E. Rydel *et al*, Journal of Medicinal Chemistry, 1995, 21, 4141, e D. J. Selkoe, Physiology Review, 2001, 81, 741). Pacientes com AD exibem marcadores neuropatológicos característicos, como placas neuríticas (e, na angiopatia β -amilóide, depósitos em vasos sanguíneos cerebrais), assim como entrelaçamentos neurofibrilares detectados no cérebro com a autópsia. A-beta é um importante componente de placas neuríticas de cérebros com AD. Além disso, depósitos β -amilóides e angiopatia β -amilóide vascular também caracterizam indivíduos com Síndrome de Down, Hemorragia Cerebral Hereditária com Amiloidose do tipo Holandês e outros transtornos neurodegenerativos e indutores de demência. Uma superexpressão da proteína precursora de amilóide (APP), clivagem alterada de APP em A-beta ou

uma diminuição na depuração de A-beta do cérebro do paciente podem aumentar os níveis de formas solúveis ou fibrilares de A-beta no cérebro. A enzima de clivagem de APP no sítio β , BACE1, também chamada de memapsina-2 ou Asp-2, foi identificada em 1999 (R. Vassar, B. D. Bennett, *et al*, Nature, 1999, 402, 537). BACE1 é uma protease aspártica ligada a membrana com todas as propriedades e características funcionais conhecidas da β -secretase. Inibidores de baixo peso molecular, não peptídicos e não relacionados ao substrato de BACE1 ou β -secretase são intensamente buscados tanto como um auxiliar no estudo da enzima β -secretase, quanto como agentes terapêuticos em potencial.

Surpreendentemente, descobriu-se agora que compostos de 2-amino-5-piperidinilimidazolona de fórmula I demonstram inibição de β -secretase e inibição seletiva de BACE1. Vantajosamente, os ditos compostos de piperidinilimidazolona podem ser usados como agentes terapêuticos eficazes para o tratamento, prevenção ou melhora de uma doença ou transtorno caracterizado por depósitos β -amilóides ou níveis de β -amilóide elevados em um paciente. Portanto, a presente invenção apresenta

um composto de 2-amino-5-piperidinil-imidazolona de fórmula I:



(I)

em que:

5 R é H, COR₇, CO₂R₇, CONR₈R₉, SO₂NR₈R₉, SO_mR₁₀, ou um grupo alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído;

10 R₁, R₂ e R₃ são, cada um independentemente, H ou um grupo alquila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído, ou R₁ e R₂ podem ser tomados com o átomo ao qual estão ligados para formar um anel de 5 a 7 elementos opcionalmente substituído e opcionalmente interrompido
15 por um heteroátomo adicional selecionando de O, N ou S;

R₄, R₅, e R₆ são, cada um independentemente, H, halogênio, NO₂, CN, OR₁₁, COR₁₁, CO₂R₁₁, CONR₁₂R₁₃, NR₁₂R₁₃, NR₁₂COR₁₄, NR₁₂SO₂R₁₄, SO₂NR₁₂R₁₃, SO_nR₁₄ ou um grupo

alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila, cicloetero-
 alquila, arila ou heteroarila, cada um opcionalmente
 substituído, ou, quando ligados a átomos de carbono ad-
 jacentes, R_4 e R_5 ou R_5 e R_6 podem ser tomados com os
 5 átomos de carbono aos quais estão ligados para formar
 um anel de 5 a 7 elementos opcionalmente substituído e
 opcionalmente interrompido por um, dois ou três hetero-
 átomos selecionados de O, N ou S;

m e n são, cada um independentemente, 0, 1 ou
 10 2;

R_7 e R_{11} são, cada um independentemente, H ou
 um grupo alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila, ci-
 cloeteroalquila, arila ou heteroarila, cada um opcio-
 nalmente substituído;

15 R_8 , R_9 , R_{12} e R_{13} são, cada um independentemen-
 te, H, OR_{15} , COR_{15} , CO_2R_{15} ou um grupo alquila, alcenila,
 alcinila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila ou he-
 teroarila, cada um opcionalmente substituído, ou R_8 e
 R_9 ou R_{12} e R_{13} podem ser tomados juntamente com o átomo
 20 ao qual estão ligados para formar um anel de 5 a 7 ele-
 mentos opcionalmente substituído e opcionalmente inter-
 rompido por um heteroátomo adicional selecionando de O,
 N ou S;

R_{10} e R_{14} são, cada um independentemente, um

grupo alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila, cicloetereoalquila, arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído;

5 R_{15} é H ou um grupo alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila, cicloetereoalquila, arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído;

R_{16} , R_{17} e R_{18} são, cada um independentemente, H, halogênio, CN, OR_{19} ou um grupo alquila, cicloalquila, cicloetereoalquila, arila ou heteroarila, cada um
10 opcionalmente substituído; e

R_{19} é H ou um grupo alquila, cicloalquila, cicloetereoalquila, arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído; ou

seu tautômero, seu estereoisômero ou seu sal
15 farmacologicamente aceitável.

Em uma modalidade, R_5 é um grupo heteroarila opcionalmente substituído. Grupos heteroarila representativos incluem piridina, tiofeno, tiazol, tiadiazol, furano, oxazol, oxadiazol, pirrol, pirazol, imidazol,
20 triazol, oxatriazol, isoxazol, oxazol, oxatriazol, dioxazol, oxatiazol, tetrazol, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, oxazina, oxatiazina ou oxadiazina. O grupo heteroarila pode ser não substituído ou substituído com alquila, alcóxi, trifluoroalquila, trifluoroal-

cóxi, amino, halogênio, hidroxila ou CN, ou forma um N-óxido. Por exemplo, R_5 pode ser um grupo piridina ou pirimidina opcionalmente substituído.

Em outra modalidade, R_5 é um grupo fenila opcionalmente substituído com CN, OCF_3 ou halogênio.

Conforme aqui usado, o termo "alquila" inclui tanto frações hidrocarboneto saturado monovalente de cadeia linear, quanto de cadeia ramificada (a menos que definido de outra forma) com 1 a 12 átomos de carbono, de preferência 1 a 6 átomos de carbono, mais preferivelmente alquila "inferior" de 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos de frações alquila de hidrocarboneto saturado incluem, mas não se limitam a, grupos químicos como metila, etila, *n*-propila, isopropila, *n*-butila, *tert*-butila, isobutila, *sec*-butila; homólogos superiores, como *n*-pentila, *n*-hexila e outros. Os grupos alquila podem ser opcionalmente substituídos. Substituições de alquila adequadas incluem, mas não se limitam a, CN, OH, halogênio, alcenila, alcinila, cicloalquila, fenila, carbamoíla, carbonila, alcóxi ou arilóxi.

O termo "haloalquila", conforme aqui usado, designa um grupo C_nH_{2n+1} com um a $2n+1$ átomos de halogênio, que podem ser iguais ou diferentes, e o termo haloalcóxi, conforme aqui usado, designa um grupo OC_nH_{2n+1}

com um a $2n+1$ átomos de halogênio, que podem ser iguais ou diferentes. De preferência, o termo haloalquila designa CF_3 , e o termo haloalcóxi designa OCF_3 .

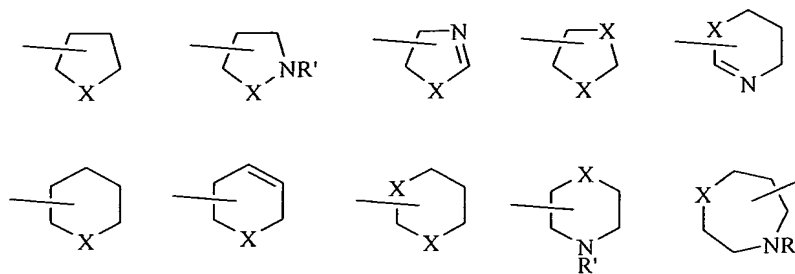
O termo "alcenila", conforme aqui usado, refere-se a uma fração hidrocarboneto de cadeia linear ou
5 cadeia ramificada, contendo pelo menos uma dupla ligação e com 2 a 12 átomos de carbono, de preferência 2 a 6 átomos de carbono, mais preferivelmente 2 a 4 átomos de carbono. Essas frações alcenila de hidrocarboneto
10 podem ser mono- ou poliinsaturados e podem existir nas configurações E ou Z. Pretende-se que os compostos desta invenção incluam todas as configurações E e Z possíveis. Exemplos de frações alcenila de hidrocarboneto mono- ou poliinsaturadas incluem, mas não se limitam a,
15 grupos químicos como vinila, 2-propenila, isopropenila, crotila, 2-isopentenila, butadienila, 2-(butadienila), 2,4-pentadienila, 3-(1,4-pentadienila) e homólogos, isômeros ou similares superiores.

O termo "alcinila", conforme aqui usado, refere-se a um grupo alquila com uma ou mais triplas ligações carbono-carbono. Grupos alcinila contêm, de preferência, 2 a 6 átomos de carbono. Exemplos de grupos alcinila incluem, mas não se limitam a, etinila, propinila, butinila, pentinila e outros. Em algumas modali-

dades, os grupos alcinila podem ser substituídos com até quatro grupos substituintes, conforme acima descrito.

O termo "cicloalquila", conforme aqui usado, refere-se a uma fração carbocíclica saturada monocíclica, bicíclica, tricíclica, fusionada, em ponte ou espiro de 3 a 10 átomos de carbono. Qualquer posição de anel adequada da fração cicloalquila pode ser covalentemente ligada à estrutura química definida. Exemplos de frações cicloalquila incluem, mas não se limitam a, grupos químicos como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, norbornila, adamantila, espiro[4.5]decanila e homólogos, isômeros ou outros.

O termo "cicloeteroalquila", conforme aqui usado, designa um sistema de anel cicloalquila de cinco a sete elementos, contendo 1 ou 2 heteroátomos, que podem ser iguais ou diferentes, selecionados de N, O ou S e opcionalmente contendo uma dupla ligação. Exemplos de sistemas de anel cicloeteroalquila incluídos no termo conforme aqui designado são os seguintes anéis, em que X é NR', O ou S; e R' é H ou um substituinte opcional, conforme descrito abaixo:



O termo "arila", conforme aqui usado, designa uma fração carbocíclica aromática de até 20 átomos de carbono, por exemplo, 6 a 20 átomos de carbono, que pode ser um único anel (monocíclica) ou múltiplos anéis (bicíclica, até três anéis) fusionados entre si ou ligados covalentemente. Exemplos de frações arila incluem, mas não se limitam a, grupos químicos como fenila, 1-naftila, 2-naftila, diidronaftila, tetraidronaftila, bifenila, antrila, fenantrila, fluorenila, indanila, bifenilenila, acenaftenila, acenaftilenila e outros. Em algumas modalidades, os grupos "arila" podem ser substituídos com 1 a 5 substituintes.

O termo "heteroarila", conforme aqui usado, designa um sistema de anel heterocíclico aromático, por exemplo, com 5 a 20 átomos de carbono, que pode ser um único anel (monocíclico) ou múltiplos anéis (bicíclico, até três anéis) fusionados entre si ou ligados covalentemente. De preferência, a heteroarila é um anel de 5 a 6 elementos. Os anéis podem conter de um a quatro heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

fre, em que o(s) átomo(s) de nitrogênio ou enxofre é(são) opcionalmente oxidado(s), ou o(s) átomo(s) de nitrogênio é(são) opcionalmente quaternizado(s). Exemplos de frações heteroarila incluem, mas não se limitam a, heterociclos como furano, tiofeno, pirrol, pirazol, imidazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, 1H-tetrazol, 1,3,4-oxadiazol, 1H-1,2,4-triazol, 1,3,4-triazol, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, benzoxazol, benzisoxazol, benzotiazol, benzofurano, benzotiofeno, tiantreno, benzimidazol, indol, indazol, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, purina, pteridina, 9H-carbazol, α -carbolina ou outras.

O termo "halogênio", conforme aqui usado, designa flúor, cloro, bromo ou iodo.

No relatório e nas reivindicações, quando os termos alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila ou heteroarila são designados como estando opcionalmente substituídos, os grupos substituintes que estão opcionalmente presentes podem ser um ou mais dos comumente empregados no desenvolvimento de compostos farmacêuticos ou na modificação desses compostos, para influenciar sua estrutura/atividade, persistência, absorção, estabilidade ou outra propriedade benéfica. Exemplos específicos desses

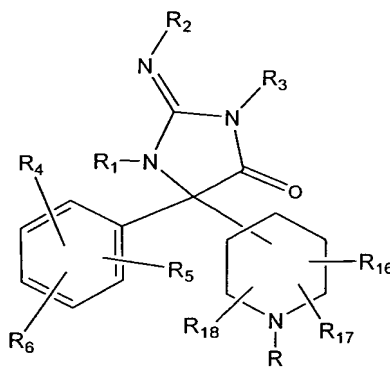
substituintes incluem átomos de halogênio, grupos nitro, ciano, tiocianato, cianato, hidroxila, alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, formila, alcoxycarbonila, carboxila, carboxialcóxi, carboxialquila, alcanóila, alquiltio, alquilsufinila, alquilsulfonila, carbamoíla, alquilamido, fenila, fenóxi, benzila, benzilóxi, heterociclíla ou cicloalquila, de preferência átomos de halogênio ou grupos alquila inferior ou alcóxi inferior. O substituinte pode ser divalente, por exemplo, oxo, oximetilenóxi ou oxietilenóxi. Tipicamente, 0 a 3 substituintes podem estar presentes. Quando qualquer um dos substituintes precedentes representa ou contém um grupo substituinte alquila, esse pode ser linear ou ramificado e pode conter até 12, de preferência até 6, mais preferivelmente até 4 átomos de carbono.

Sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser qualquer sal de adição de ácido formado por um composto de fórmula I e um ácido farmacêuticamente aceitável, como ácido fosfórico, sulfúrico, clorídrico, bromídrico, cítrico, maléico, malônico, mandélico, succínico, fumárico, acético, láctico, nítrico, sulfônico, p-tolueno sulfônico, metano sulfônico ou outro. Quando o composto de fórmula I contém uma função ácido, como um

grupo carboxila, os sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser derivados de uma base, por exemplo, um sal de sódio.

Compostos da invenção incluem ésteres, carbamatos ou outras formas de pró-fármaco convencionais, que, em geral, são derivados funcionais dos compostos da invenção e que são prontamente convertidos na fração ativa da invenção *in vivo*. Correspondentemente, o método da invenção engloba o tratamento das várias condições acima descritas com um composto de fórmula I ou com um composto que não seja especificamente apresentado, mas que, com a administração, converta-se em um composto de fórmula I *in vivo*. Também se incluem metabólitos dos compostos da presente invenção, definidos como espécies ativas produzidas com a introdução desses compostos em um sistema biológico.

Os compostos da invenção podem existir como um ou mais tautômeros. Aqueles versados na técnica reconhecerão que compostos de fórmula I também podem existir como o tautômero (It) mostrado abaixo.



(It)

Tautômeros freqüentemente existem em equilíbrio entre si. Como esses tautômeros se interconvertem sob condições ambientais e fisiológicas, eles apresentam os mesmos efeitos biológicos úteis. A presente invenção inclui misturas desses tautômeros, assim como os tautômeros individuais de Fórmula I e Fórmula It.

Os compostos desta invenção podem conter um átomo de carbono assimétrico, e alguns dos compostos desta invenção podem conter um ou mais centros assimétricos e podem, portanto, dar origem a isômeros ópticos e diastereômeros. Embora mostrada sem relação com a estereoquímica da Fórmula I, a presente invenção inclui esses isômeros ópticos e diastereômeros, assim como os estereoisômeros R e S enantiomericamente puros racêmicos e resolvidos, e também outras misturas dos estereoisômeros R e S e seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Quando se prefere um estereoisômero, ele pode, em algumas modalidades, apresentar-se substancialmente li-

vre do enantiômero correspondente. Assim, um enantiômero substancialmente livre do enantiômero correspondente se refere a um composto que seja isolado ou separado mediante técnicas de separação ou preparado livre do enantiômero correspondente. "Substancialmente livre", conforme aqui usado, significa que o composto compreende uma proporção significativamente maior de um estereoisômero, de preferência menos de cerca de 50%, mais preferivelmente menos de cerca de 75% e, ainda mais preferivelmente, menos de cerca de 90%.

Compostos preferidos da invenção aqueles compostos de fórmula I, em que R_{16} , R_{17} e R_{18} são H. Outro grupo de compostos preferidos são os compostos de fórmula I em que R_6 é $NR_{12}COR_{14}$ ou um grupo arila ou heteroarila opcionalmente substituído. Um grupo adicional de compostos preferidos são os compostos de fórmula I em que R_3 é alquila, de preferência um grupo C_1 - C_4 alquila, mais preferivelmente metila.

Compostos da invenção mais preferidos são os compostos de fórmula I em que o anel piperidinila está ligado na posição 3 ou 4. Outro grupo de compostos preferidos é o dos compostos de fórmula I em que o anel piperidinila está ligado na posição 3 ou 4; R é COR_7 ; e R_1 e R_2 são H. Um grupo adicional de compostos mais

preferidos são os compostos de fórmula I em que o anel piperidinila está ligado na posição 3 ou 4; R é COR₇; R₆ é NR₁₂COR₁₄ ou um grupo fenila ou heteroarila opcionalmente substituído; e R₁₆, R₁₇ e R₁₈ são H.

5 Compostos da invenção preferidos incluem:

2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-5-(1-isobutirilpiperidin-4-il)-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-onas;

2-amino-5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-5-(1,1'-bifenil-3-il)-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-onas;

2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-5-[1-(3-metóxi-benzoil)piperidin-4-il]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-onas;

2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-5-[1-(2-furoil)piperidin-4-il]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-onas;

2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-5-[1-(2-metóxi-benzoil)piperidin-4-il]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-onas;

2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-5-[1-(4-metóxi-benzoil)piperidin-4-il]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-onas;

2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-5-[1-(3,4-dimetoxibenzoil)piperidin-4-il]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-onas;

2-amino-5-[1-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbonil)
piperidin-4-il]-5-(1,1'-bifenil-3-il)-3-metil-3,5-di-
idro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-3-metil-5-[1-
5 (1-naftoil)piperidin-4-il]-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-
ona;

2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-3-metil-5-[1-
(4-propilbenzoil)piperidin-4-il]-3,5-diidro-4*H*-imida-
zol-4-ona;

10 2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-3-metil-5-[1-
(4-propoxibenzoil)piperidin-4-il]-3,5-diidro-4*H*-imida-
zol-4-ona;

2-({4-[2-amino-4-(1,1'-bifenil-3-il)-1-metil-
5-oxo-4,5-diidro-1*H*-imidazol-4-il]piperidin-1-il}carbo-
15 nil)benzonitrila;

3-({4-[2-amino-4-(1,1'-bifenil-3-il)-1-metil-
5-oxo-4,5-diidro-1*H*-imidazol-4-il]piperidin-1-il}carbo-
nil)benzonitrila;

4-({4-[2-amino-4-(1,1'-bifenil-3-il)-1-metil-
20 5-oxo-4,5-diidro-1*H*-imidazol-4-il]piperidin-1-il}carbo-
nil)benzonitrila;

2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-5-[1-(2-cloro-
6-metilisonicotinoil)piperidin-4-il]-3-metil-3,5-di-
idro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-5-[1-(3-furoil)
piperidin-4-il]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-3-metil-5-[1-
(tien-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3,5-diidro-4*H*-imida-
5 zol-4-ona;

2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-3-metil-5-[1-
(tien-3-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3,5-diidro-4*H*-imida-
zol-4-ona;

2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-3-metil-5-[1-
10 (fenilsulfonil)piperidin-4-il]-3,5-diidro-4*H*-imidazol-
4-ona;

2-amino-5-{1-[(benzilóxi)acetil]piperidin-4-
il}-5-(1,1'-bifenil-3-il)-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imida-
zol-4-ona;

15 2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-3-metil-5-(1-
prop-2-inilpiperidin-4-il)-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-
ona;

5-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-amino-5-(1,1'-
bifenil-3-il)-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

20 2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-3-metil-5-(1-
propionilpiperidin-4-il)-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-5-(1-butiril-
piperidin-4-il)-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona

2-amino-5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-5-(3-cicloexilfenil)-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

5-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-amino-5-(3-cicloexilfenil)-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

5 2-amino-5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-3-metil-5-(3-piridin-3-ilfenil)-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-3-metil-5-(3-pirimidin-5-ilfenil)-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

10 2-amino-5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-3-metil-5-(3-pirazin-2-ilfenil)-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-5-(2',5'-difluoro-1,1'-bifenil-3-il)-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

15 2-amino-5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-3-metil-5-(3-propoxifenil)-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-5-(3-isobutoxifenil)-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-5-[3-(but-3-inilóxi)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

20

2-amino-5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-5-[3-(ciclopropilmetóxi)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

N-{3-[2-amino-4-(1-benzoilpiperidin-4-il)-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil}-2-metoxiacetamida;

3-[2-amino-4-(1-benzoilpiperidin-4-il)-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1*H*-imidazol-4-il]-*N*-isobutilbenzamida;

3-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-fenil-4,5-diidro-1*H*-imidazol-4-il)piperidina-1-carboxilato de etila;

2-amino-5-[1-(2-furoil)piperidin-3-il]-3-metil-5-fenil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[1-(isoxazol-5-il)piperidin-3-il]-3-metil-5-fenil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-amino-3-metil-5-fenil-5-[1-(trifluoroacetil)piperidin-3-il]-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-3-il]-3-metil-5-fenil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

5-[1-(1-adamantilcarbonil)piperidin-3-il]-2-amino-3-metil-5-fenil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(1-benzoilpiperidin-3-il)-3-metil-5-fenil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-amino-3-metil-5-fenil-5-[1-(tien-2-ilcarbonil)piperidin-3-il]-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[1-(3-metoxibenzoil)piperidin-3-il]-3-metil-5-fenil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-amino-3-metil-5-[1-(3-metilbutanoil)piperidin-3-il]-5-fenil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

ácido 4-[3-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-fenil-4,5-diidro-1H-imidazol-4-il)piperidin-1-il]-4-oxobutanóico;

ácido {2-[3-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-fenil-4,5-diidro-1H-imidazol-4-il)piperidin-1-il]-2-oxoetóxi} acético;

ácido 5-[3-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-fenil-4,5-diidro-1H-imidazol-4-il)piperidin-1-il]-5-oxopentanóico;

2-amino-5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-5-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-3-metil-5-(3-pirimidin-5-ilfenil)-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-5-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-5-(3'-
fluorobifenil-3-il)-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-
ona;

2-amino-5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-5-(3'-
5 clorobifenil-3-il)-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-
ona;

2-amino-5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-5-(2',5'-
difluorobifenil-3-il)-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-
ona;

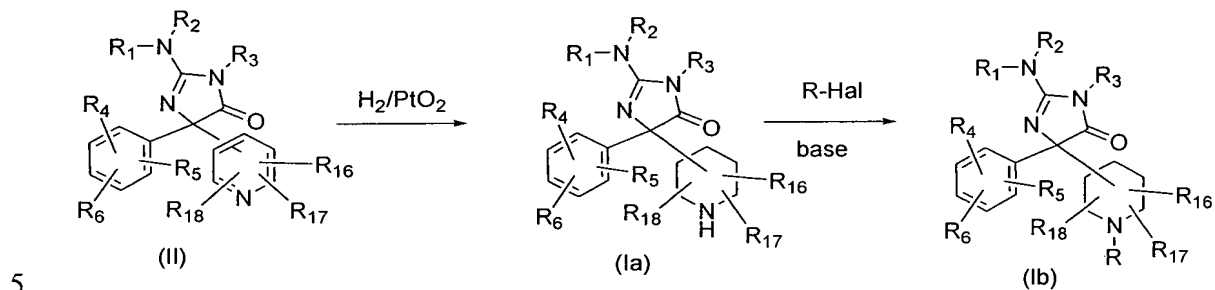
10 2-amino-5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-5-(3',5'-
difluorobifenil-3-il)-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-
ona;

seu tautômero ou seu estereoisômero ou seu
sal farmaceuticamente aceitável.

15 Os compostos da invenção podem ser convenientemente preparados usando-se métodos sintéticos convencionais e, caso requerido, técnicas de separação e isolamento padronizadas. Por exemplo, compostos de fórmula I em que R é H (Ia) podem ser preparados por redução de
20 um composto de fórmula II, usando-se técnicas de redução padronizadas, como hidrogenação catalítica. Compostos de fórmula I em que R é diferente de H (Ib) podem ser preparados por acoplamento de um composto de fórmula Ia com um reagente, como um haleto de alquila, arila

ou acila (R-Hal), na presença de uma base. As reações são mostradas no Fluxograma I, em que Hal representa Cl, Br ou I.

Fluxograma I

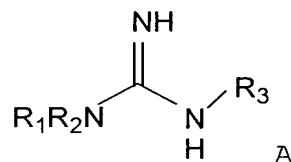


Reagentes adequados para a conversão de compostos de fórmula Ia em compostos de fórmula Ib incluem haletos de alquila ou arila, cloretos ácidos de alquila ou arila, anidridos, ácidos carboxílicos ou similares.

10 Compostos de fórmula II e sua preparação são descritos no Pedido de Patente Norte-americana Co-pendente Número 60/695305 e no Pedido Internacional nº PCT/US/2006/024912, pedidos esses que são aqui incorpo-

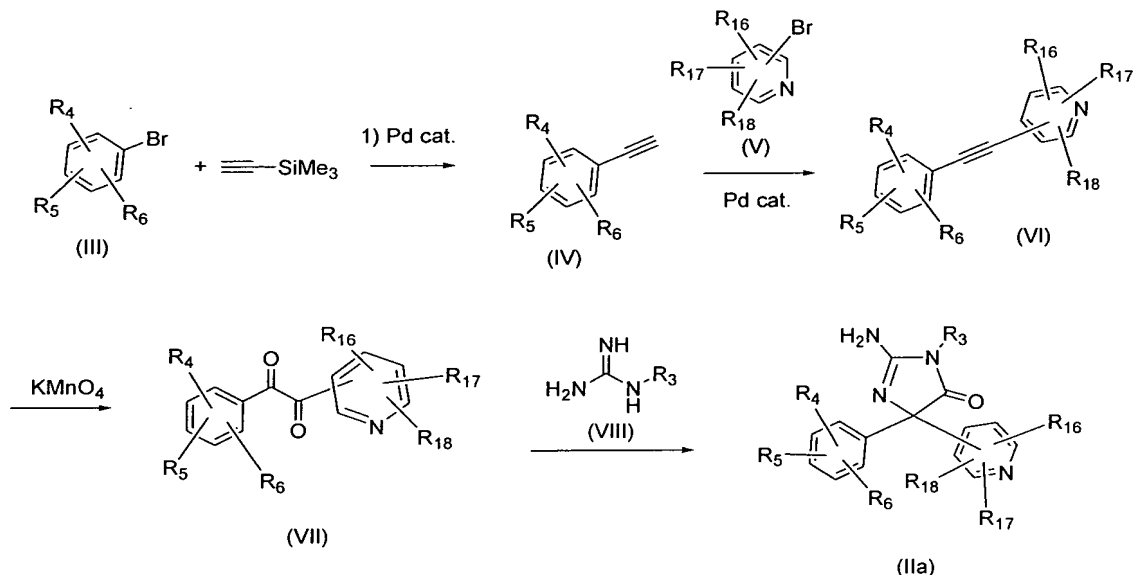
15 rados por referência.

Os compostos com fórmula II podem ser preparados por reação de uma dicetona com a fórmula VII mostrada abaixo com um derivado de aminoguanidina de fórmula A:



em que R_1 e R_2 são, de preferência, H, na presença de uma base, como um carbonato de metal, para fornecer o composto desejado com a fórmula II. Por exemplo, compostos de fórmula II em que R_1 e R_2 são H (IIa) podem ser preparados por reação de um composto de bromobenzeno de fórmula III com trifluorometilsililacetileno, para fornecer a arilalcina de fórmula IV; reação da alcina de fórmula IV com um composto de bromopiridina de fórmula V, para fornecer o composto alcina de fórmula VI; oxidação da alcina de fórmula VI com um agente oxidante, como Pd(II)Cl/DMSO , N-bromossuccinimida/DMSO, ozônio, periodato de sódio, com óxido de rutênio (IV) hidratado, trióxido de enxofre, KMnO_4 , I_2/DMSO , ou suas combinações, de preferência KMnO_4 , para fornecer a dicetona de fórmula VII; e reação da dicetona de fórmula VII com um derivado de aminoguanidina de fórmula VIII, na presença de uma base, como um carbonato de metal, para fornecer o composto de fórmula IIa desejado. A reação é mostrada no Fluxograma II.

Fluxograma II



Vantajosamente, os postos de fórmula I agem como inibidores de BACE para o tratamento ou prevenção de depósitos β -amilóides e entrelaçamentos neurofibri-
 5 lares associados a doenças como doença de Alzheimer, Trissomia do 21 (Síndrome de Down), Hemorragia Cerebral Hereditária com Amiloidose do tipo Holandês (HCHWA-D) e outros transtornos neurodegenerativos. Portanto, a pre-
 10 sente invenção apresenta métodos para modular BACE e tratar, prevenir ou melhorar depósitos β -amilóides e entrelaçamentos neurofibrilares associados a doenças e transtornos, como doença de Alzheimer, Trissomia do 21 (Síndrome de Down), Hemorragia Cerebral Hereditária com
 15 Amiloidose do tipo Holandês (HCHWA-D), e outros transtornos neurodegenerativos. Esses métodos envolvem genericamente a administração a um paciente com suspeita de

sofrer de ou ser suscetível à doença ou lesão de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I. Também de acordo com a presente invenção, apresenta-se um método de tratamento de doença de Alzheimer e demências senis relacionadas, em seres humanos ou outros mamíferos, que compreende a administração a um ser humano ou outro mamífero de uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção.

A presente invenção também apresenta métodos para modular (e, de preferência, inibir) a atividade de BACE, compreendendo a administração a um paciente e/ou o contato de seu receptor com uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de fórmula I. Alguns métodos também compreendem a determinação da atividade de BACE, antes ou depois da dita etapa de contato.

A presente invenção também apresenta métodos para melhorar depósitos β -amilóides em um mamífero, compreendendo a administração ao dito mamífero de uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de fórmula I. Outros métodos melhorarm entrelaçamentos neurofibrilares em um mamífero e compreendem a administração ao dito mamífero de uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de fórmula I.

Também se apresentam métodos para melhorar sintomas de doença de Alzheimer, prejuízo cognitivo, Síndrome de Down, HCHWA-D, declínio cognitivo, demência senil, angiopatia amilóide cerebral, demência degenerativa ou outros transtornos neurodegenerativos em um mamífero, compreendendo a administração ao dito mamífero de uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de fórmula I.

Conforme usado de acordo com esta invenção, o termo "apresentar", com relação a apresentar um composto ou substância coberta por esta invenção, significa administrar diretamente esse composto ou substância ou administrar um pró-fármaco, derivado ou análogo, que forme a quantidade eficaz do composto ou substância dentro do organismo. Esta invenção também cobre a apresentação de compostos desta invenção para tratar os estados patológicos aqui expostos, em que os compostos são utilizáveis para tratamento.

Os termos "administrar", "administrando" ou "administração", conforme aqui usados, referem-se à administração direta de um composto ou composição a um paciente ou à administração de um pró-fármaco, derivado ou análogo do composto ao paciente, que formará uma

quantidade equivalente do composto ou substância ativa dentro do organismo do paciente.

O termo "paciente", conforme aqui usado, refere-se a um mamífero, de preferência um ser humano.

5 Os termos "quantidade eficaz", "quantidade terapeuticamente eficaz" e "dosagem eficaz", conforme aqui usados, referem-se à quantidade de um composto que, quando administrada a um paciente, seja eficaz para pelo menos melhorar parcialmente (e, em modalidades
10 preferidas, curar) uma condição que se suspeite que o paciente sofra. Deve-se entender que a dosagem eficaz dos compostos ativos desta invenção pode variar dependendo do composto particular utilizado, do modo de administração, da condição e de sua gravidade, da condição
15 que está sendo tratada, assim como de vários fatores físicos relacionados ao indivíduo que está sendo tratado. Para o tratamento de doença de Alzheimer e outras demências senis relacionadas, em geral resultados satisfatórios podem ser obtidos quando os compostos
20 desta invenção são administrados ao indivíduo necessitado a uma dosagem diária de cerca de 0,1 mg a cerca de 1 mg por quilograma de peso corporal, de preferência administrados em doses divididas de duas a seis vezes ao dia, ou em uma forma de liberação mantida. Para a

maioria dos grandes mamíferos, a dosagem diária total é de cerca de 3,5 mg a cerca de 140 mg, de preferência de cerca de 3,5 a cerca de 5 mg. No caso de um adulto humano de 70 kg, a dose diária total em geral de cerca de 5 7 mg a cerca de 70 mg e pode ser ajustada para proporcionar o resultado terapêutico ótimo. Esse regime pode ser ajustado para proporcionar a resposta terapêutica ótima.

A presente invenção também apresenta uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I e um veículo farmacêuticamente aceitável.

O termo "veículo", conforme aqui usado, deve englobar veículos, excipientes e diluentes. Exemplos de 15 veículos são bem conhecidos por aqueles versados na técnica e são preparados de acordo com procedimentos farmacêuticos aceitáveis como, por exemplo, aqueles descritos em Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a edição, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985), que é aqui incorporado por referência em sua inteireza. Veículos farmacêuticamente 20 aceitáveis são aqueles que são compatíveis com os outros ingredientes na formulação e biologicamente aceitáveis.

Os compostos desta invenção podem ser administrados por via oral ou parenteral, puros ou em combinação com veículos farmacêuticos convencionais. Veículos sólidos aplicáveis podem incluir uma ou mais substâncias que também possam agir como agentes de sabor, lubrificantes, solubilizadores, agentes de suspensão, cargas, agentes de deslizamento, auxiliares de compressão, aglutinantes ou agentes de desintegração de comprimidos ou materiais de encapsulação. São formulados de maneira convencional, por exemplo, de maneira similar à usada para agentes anti-hipertensivos conhecidos, diuréticos e agentes β -bloqueadores. Formulações orais contendo os compostos ativos desta invenção podem compreender quaisquer formas orais convencionais usadas, incluindo comprimidos, cápsulas, formas bucais, trociscos, pastilhas e líquidos, suspensões ou soluções orais. Em pós, o veículo é um sólido finamente dividido, que está em mistura com o ingrediente ativo finamente dividido. Em comprimidos, o ingrediente ativo é misturado com um veículo com as propriedades de compressão necessárias, em proporções adequadas, e compactado no formato e tamanho desejados. Os pós e comprimidos contêm, de preferência, até 99% do ingrediente ativo.

Cápsulas podem conter misturas do(s) composto(s) ativo(s) com cargas e/ou diluentes inertes, como amidos farmaceuticamente aceitáveis (por exemplo, amido de milho, batata ou tapioca), açúcares, agentes adoçantes artificiais, celulosas em pó, como celulosas cristalinas e microcristalinas, farinhas, gelatinas, gomas e outros.

Formulações de comprimido utilizáveis podem ser preparadas por métodos convencionais de compressão, granulação a úmido ou granulação a seco e utilizam diluentes farmaceuticamente aceitáveis, agentes aglutinantes, lubrificantes, desintegrantes, agentes modificadores de superfície (incluindo surfatantes), agentes de suspensão ou estabilização, incluindo, mas não limitados a, estearato de magnésio, ácido esteárico, lauril sulfato de sódio, talco, açúcares, lactose, dextrina, amido, gelatina, celulose, metil celulose, celulose microcristalina, carboximetil celulose sódica, carboximetilcelulose cálcica, polivinilpirrolidina, ácido algínico, goma-arábica, goma xantano, citrato de sódio, silicatos complexos, carbonato de cálcio, glicina, sacarose, sorbitol, fosfato de dicálcio, sulfato de cálcio, lactose, caulim, manitol, cloreto de sódio, ceras de baixo ponto de fusão e resinas trocadoras de íons. A-

gentes modificadores de superfície preferidos incluem agentes modificadores de superfície não iônicos e aniônicos. Exemplos representativos de agentes modificadores de superfície incluem, mas não se limitam a, poloxâmero 188, cloreto de benzalcônio, estearato de cálcio, álcool cetosteárilico, cera emulsificadora de cetomacrogol, ésteres de sorbitano, dióxido de silício coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sódio, silicato de magnésio alumínio e trietanolamina. As presentes formulações orais podem utilizar formulações de liberação com retardo ou tempo padronizado, para alterar a absorção do(s) composto(s) ativo(s). A formulação oral também pode consistir na administração do ingrediente ativo em água ou suco de fruta, contendo solubilizadores e emulsificadores apropriados, quando necessário.

Podem-se usar veículos líquidos na preparação de soluções, suspensões, emulsões, xaropes e elixires. O ingrediente ativo desta invenção pode ser dissolvido ou posto em suspensão em um veículo farmacêuticamente aceitável, como água, um solvente orgânico, uma mistura de ambos ou óleos ou gorduras farmacêuticamente aceitáveis. O veículo líquido pode conter outros aditivos farmacêuticos adequados, como solubilizadores, emulsi-

ficadores, tampões, preservativos, adoçantes, agentes de sabor, agentes de suspensão, agentes espessantes, corantes, reguladores de viscosidade, estabilizadores ou osmo-reguladores. Exemplos adequados de veículos líquidos para administração oral e parenteral incluem água (particularmente contendo aditivos como acima, por exemplo, derivados de celulose, de preferência solução de carboximetil celulose sódica), álcoois (incluindo álcoois monoídricos e álcoois poliídricos, por exemplo, glicóis) e seus derivados, e óleos (por exemplo, óleo de coco fracionado e óleo de amendoim). Para administração parenteral, o veículo pode ser um éster oleoso, como oleato de etila e miristato de isopropila. Usam-se veículos líquidos estéreis em composições na forma líquida estéril para administração parenteral. O veículo líquido para composições pressurizadas pode ser um hidrocarboneto halogenado ou outro propelente farmacêuticamente aceitável.

Composições farmacêuticas líquidas, que são soluções ou suspensões estéreis, podem ser utilizadas, por exemplo, para injeção intramuscular, intraperitoneal ou subcutânea. Soluções estéreis também podem ser administradas por via intravenosa. Composições para ad-

ministração oral podem estar em forma líquida ou sólida.

De preferência, a composição farmacêutica está em forma de dosagem unitária, por exemplo, como comprimidos, cápsulas, pós, soluções, suspensões, emulsões, grânulos ou supositórios. Nessa forma, a composição é subdividida em uma dose unitária contendo quantidades apropriadas do ingrediente ativo; as formas de dosagem unitária podem ser composições embaladas, por exemplo, pós embalados, frascos, ampolas, seringas ou sachês contendo líquidos. A forma de dosagem unitária pode ser, por exemplo, a própria cápsula ou comprimido, ou pode ser o número apropriado de qualquer uma dessas composições em forma embalada. Essa forma de dosagem unitária pode conter de cerca de 1 mg/kg a cerca de 250 mg/kg e pode ser dada em uma única dose ou em duas ou mais doses divididas. Essas doses podem ser administradas de qualquer maneira utilizável para direcionar os presentes compostos ativos para a corrente sanguínea do receptor, incluindo por via oral, mediante implantes, parenteral (incluindo injeções intravenosa, intraperitoneal e subcutânea), rectal, vaginal e transdérmica. Essas administradas podem ser realizadas usando-se os presentes compostos, ou seus sais farmacêuticamente a-

ceitáveis, em loções, cremes, espumas, emplastros, suspensões, soluções e supositórios (retais e vaginais).

Quando administrada para o tratamento ou inibição de um estado patológico ou transtorno particular, 5 deve-se entender que a dosagem eficaz pode variar dependendo do composto particular utilizado, do modo de administração, da condição e de sua gravidade, da condição que está sendo tratada, assim como dos vários fatores físicos relacionados ao indivíduo que está trata- 10 do. Em aplicação terapêutica, apresentam-se compostos da presente invenção a um paciente que já sofra de uma doença em uma quantidade suficiente para curar ou pelo menos melhorar parcialmente os sintomas da doença e suas complicações. Uma quantidade adequada para realizar 15 isso é como uma "quantidade terapeuticamente eficaz". A dosagem a ser usada no tratamento de um caso específico tem de ser subjetivamente determinada pelo médico encarregado. As variáveis incluem a condição específica e o tamanho, idade e padrão de resposta do paciente.

20 Em alguns casos, pode ser desejável administrar os compostos diretamente às vias aéreas na forma de um aerossol. Para administração por inalação intranasal ou intrabrônquica, os compostos desta invenção

podem ser formulados em uma solução aquosa ou parcialmente aquosa.

Os compostos desta invenção podem ser administrados por via parenteral ou intraperitoneal. Soluções ou suspensões desses compostos ativos como uma base livre ou sal farmacêuticamente aceitável podem ser preparados em água adequadamente misturada com um surfatante, como hidroxipropilcelulose. Dispersões também podem ser preparadas em glicerol, polietileno glicóis líquidos e suas misturas em óleos. Sob condições ordinárias de armazenamento e uso, essas preparações contêm um preservativo para inibir o crescimento de microorganismos.

As formas farmacêuticas adequadas para uso injetável incluem soluções ou dispersões aquosas estéreis e pós estéreis para a preparação extemporâneas de soluções ou dispersões injetáveis estéreis. Em todos os casos, a forma de ser estéril e tem de ser fluida na medida em que exista uma fácil colocação em seringa. Tem de ser estável sob as condições de fabricação e armazenamento e tem de ser preservada contra a ação contaminante de microorganismos, como bactérias e fungos. O veículo pode ser um solvente ou meio de dispersão contendo, por exemplo, água, etanol, poliol (por exem-

plo, glicerol, propileno glicol e polietileno glicol líquido), suas misturas adequadas e óleos vegetais.

Os compostos desta invenção podem ser administrados por via transdérmica mediante uso de um em-
5 plastro transdérmico. Para fins desta exposição, entende-se que administrações transdérmica incluem todas as administrações através da superfície do corpo e dos revestimentos internos de passagens corporais, incluindo tecidos epiteliais e mucosos. Essas administrações po-
10 dem ser realizadas usando-se os presentes compostos, ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis, em loções, cremes, espumas, emplastos, suspensões, soluções e supositórios (retais e vaginais).

A administração transdérmica pode ser reali-
15 zada mediante uso de um emplastro transdérmico contendo o composto ativo e um veículo que seja inerte para o composto ativo, não tóxico para a pele e permita a distribuição do agente para absorção sistêmica na corrente sangüínea através da pele. O veículo pode ter inúmeras
20 formas, como cremes e ungüentos, pastas, géis e dispositivos oclusivos. Os cremes e ungüentos podem ser emulsões líquidas viscosas ou semi-sólidas do tipo óleo-em-água ou água-em-óleo. Pastas compostas por pós absorventes dispersados em petróleo ou petróleo hidrofí-

lico contendo o ingrediente ativo também podem ser adequadas. Vários dispositivos oclusivos podem ser usados para liberar o ingrediente ativo na corrente sangüínea, como uma membrana semi-permeável cobrindo um reservatório que contenha o ingrediente ativo com ou sem um veículo, ou uma matriz contendo o ingrediente ativo. Outros dispositivos oclusivos são conhecidos na literatura.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se a pró-fármacos. Várias formas de pró-fármacos são conhecidas na técnica, por exemplo, conforme discutido em, por exemplo, Bundgaard, (ed.), Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), Methods in Enzymology, vol. 4, Academic Press (1985); Krosgaard-Larsen, et al. (ed.), "Design and Application of Prodrugs", Textbook of Drug Design and Development, Capítulo 5, 113-191 (1991), Bundgaard, et al., Journal of Drug Deliver reviews, 8:1-38 (1992), Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 et seq. (1988); e Higuchi e Stella (eds.) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975).

Deve-se entender que a dosagem, regime e modo de administração desses compostos variarão de acordo com a doença e o indivíduo que está sendo tratado e es-

tarão sujeitos ao julgamento do médico envolvido. É preferível que a administração de um ou mais dos presentes compostos comece com uma dose baixa e seja aumentada até que os efeitos desejados sejam atingidos.

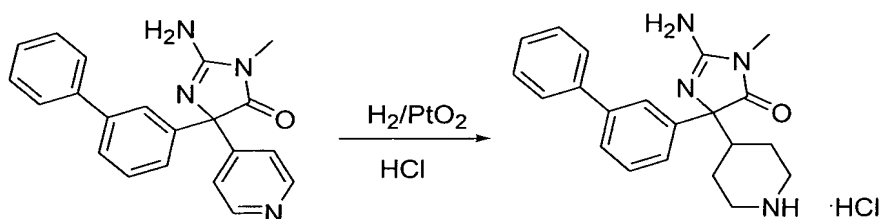
5 Para um entendimento mais claro e para ilustrar a invenção mais claramente, seus exemplos específicos são apresentados abaixo. Os exemplos a seguir são apenas ilustrativos e não devem ser tomados como limitativos do âmbito e princípios subjacentes da invenção
10 de forma alguma. Várias modificações da invenção, além daquelas aqui descritas, ficarão claras para aqueles versados na técnica a partir da descrição precedente. Essas modificações também devem ficar dentro do âmbito das reivindicações anexas.

15 A menos que declarado de outra forma, todas as partes são partes em peso. Usam-se as seguintes abreviações: DIPEA é N,N-diisopropiletilamina; DMF é N,N-dimetil formamida; DMSO é dimetilsulfóxido; EDCI é cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-
20 imida; EtOAc é acetato de etila; TEA é trietilamina; THF é tetraidrofurano; HNMR é ressonância magnética nuclear de próton, e MS é espectroscopia de massa, com (+) referindo-se ao modo positivo, que, em geral, for-

nece uma absorção $M+1$ (ou $M+H$), em que M = a massa molecular.

Exemplo 1

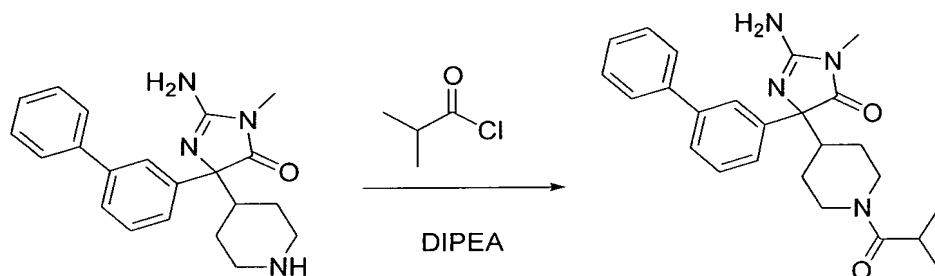
Preparação de dicloridrato de 2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-3-metil-5-piperidin-4-il-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona



Uma suspensão de 2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-3-metil-5-piridin-4-il-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona (1,3 g, 3,8 mmoles) em etanol é tratada com HCl conc. (0,47 mL, 5,7 mmoles) seguido por PtO_2 (84 mg). A mistura de reação é colocada em um agitador Parr sob hidrogênio ($3,5 \text{ kg/cm}^2$ - 50 psi) e hidrogenada durante 18 h. Mais HCl conc. (0,16 mL, 1,9 mmoles) é adicionado, e se continua a hidrogenação durante 2 h. O sólido precipitado é coletado por filtração. Esse sólido (com o catalisador) é dissolvido em metanol e filtrado para remover o catalisador. O filtrado é concentrado até secar, para fornecer o composto do título (0,95 g, 59%) como um sólido, p.f. 223-226°C, MS(+) ES: 349 ($M+H$)⁺.

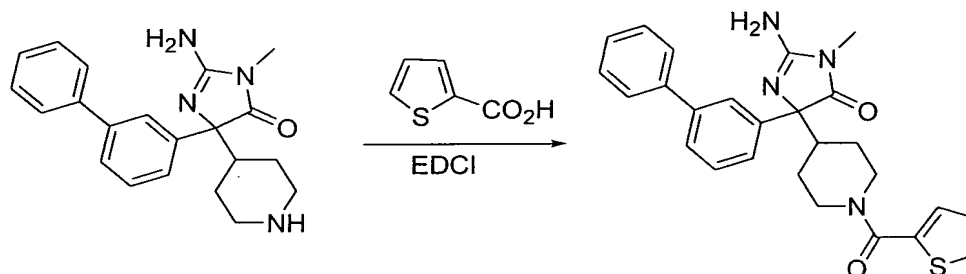
Exemplo 2

Preparação de 2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-
5-(1-isobutirilpiperidin-4-il)-3-metil-3,5-diidro-4*H*-
imidazol-4-ona



5 Uma solução de 2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-
3-metil-5-piperidin-4-il-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona
(69 mg, 0,2 mmoles) em DMF é tratada com cloreto de 2-
metil-propanoíla (21 mg, 0,2 mmoles) e DIPEA (38 mg,
0,3 mmoles) à temperatura ambiente. Depois de agitar
10 durante 3 h, a reação é finalizada com água e extraída
com acetato de etila. Os extratos combinados são lava-
dos com água, salmoura, secados (MgSO₄) e concentrados.
O resíduo resultante é purificado por cromatografia
(gel de sílica, CH₂Cl₂/2M de NH₃ em MeOH: 95/5) para
15 fornecer o composto do título (60 mg, 72%) como um só-
lido branco, p.f. 131-134°C, MS (+) ES: 419 (M+H)⁺.

Preparação de 2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-3-metil-5-[1-(tien-2-ilcarbonil)-piperidin-4-il]-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona



5 A uma suspensão de 2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-3-metil-5-piperidin-4-il-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona (obtida por dissolução do sal cloridrato correspondente em metanol, neutralizando com 2M de NH_3/MeOH e evaporação da mistura até secar) (80 mg, 0,18 mmoles, considerando-se 2 equiv. de NH_4Cl restante na mistura) em CHCl_3 , adiciona-se ácido 2-tiofenocarboxílico (23 mg, 0,18 mmoles) à temperatura ambiente. A mistura é agitada durante 5 minutos, e se adiciona cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (51 mg, 0,26 mmoles). Depois de agitar durante 2 h, a reação é finalizada com Na_2CO_3 aquoso saturado e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados são lavados seqüencialmente com Na_2CO_3 aquoso saturado e salmoura, então, secados (MgSO_4) e concentrados. O material bruto é purificado por cromatografia (gel de sílica, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/2\text{M}$ de NH_3 em MeOH : 92/8) para fornecer o composto do título

10

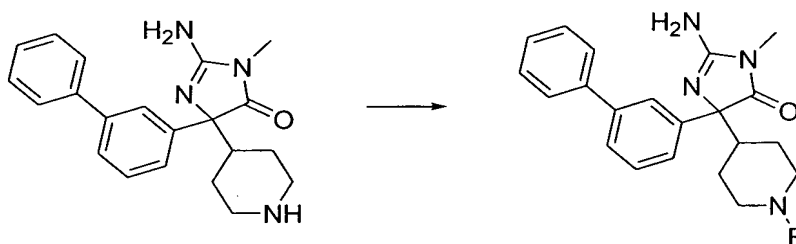
15

20

(51 mg, 63%) como um sólido branco, p.f. 135-137°C, MS (+) ES: 459 (M+H)⁺.

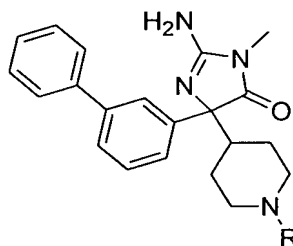
Exemplos 4-22

Preparação de 2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-5-(1-substituted-piperidin-4-il)-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona



Usando-se essencialmente os mesmos procedimentos descritos nos Exemplos 2 e 3, e empregando-se o reagente apropriado, isto é ácido, cloreto ácido, cloreto de sulfonila ou cloreto de alquila, os compostos mostrados na Tabela I são obtidos e identificados por NMR e análises espectrais de massa.

TABELA I



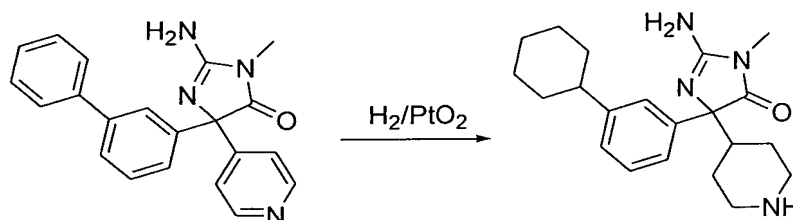
15

Ex.		p. f.	
N°	R	°C	M+H

4	benzoíla	136-137	453
5	3-metoxibenzoíla	131-134	483
6	(benzilóxi)acetila	121-124	497
7	2-furoíla	148-153	443
8	fenilsulfonila	138-139	489
9	1-prop-2-inila	118-119	387
10	3-furoíla	93-95	443
11	2-cloro-6-metilisonicotinoíla	145-147	502
12	tien-3-ilcarbonila	138-140	459
13	3,4-dimetoxibenzoíla	139-141	513
14	1,3-benzodioxol-5- ilcarbonila	133-135	497
15	1-naftoíla	161-163	303
16	4-cianobenzoíla	152-154	478
17	3-cianobenzoíla	141-143	478
18	2-cianobenzoíla	144-146	478
19	2-metoxibenzoíla	141-143	482
20	4-metoxibenzoíla	138-140	482
21	4-propilbenzoíla	133-135	495
22	4-propoxibenzoíla	131-133	511

Exemplo 23

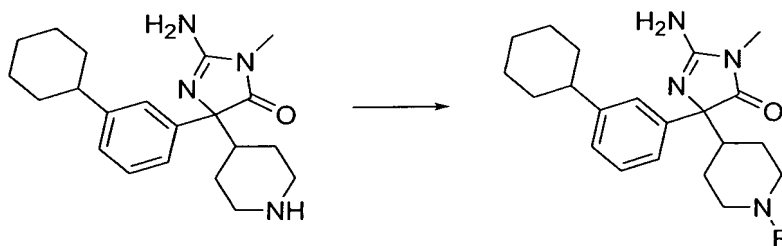
Preparação de cloridrato de 2-amino-5-(3-cicloexilfenil)-3-metil-5-piperidin-4-il-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona



5 A uma suspensão de 2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-3-metil-5-piridin-4-il-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona (0,71 g, 2,08 mmoles) em etanol, adiciona-se HCl conc. (0,26 mL, 3,12 mmoles) seguido por PtO₂ (91 mg). A mistura de reação é colocada em um agitador Parr sob hidrogênio (3,5 kg/cm² - 50 psi) e hidrogenada durante 48 h. O catalisador é removido por filtração, e o filtrado é concentrado até secar, para fornecer o composto do título (0,87 g, 96%) como um sólido, p.f. 212-215°C, MS(+) ES: 355 (M+H)⁺.

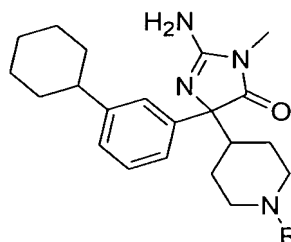
15 Exemplos 24 e 25

Preparação de 2-amino-5-(1-piperidin-4-il substituído)-5-(3-cicloexilfenil)-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona



Usando-se essencialmente os mesmos procedimentos descritos no Exemplo 2, e empregando-se o cloreto ácido apropriado, os compostos mostrados na Tabela II são obtidos e identificados por NMR e análises espectrais de massa.

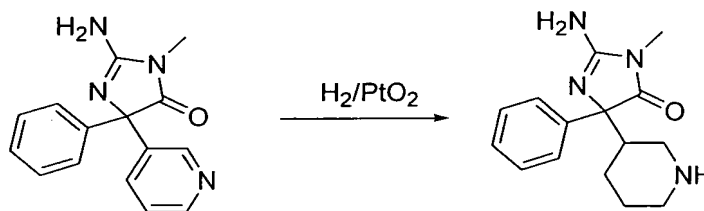
TABELA II



Ex.		p. f.	
N°	R	°C	M+H
24	benzoíla	189-190	459
25	acetila	goma	397

Exemplo 26

10 Preparação de 2-amino-3-metil-5-fenil-5-piperidin-3-il-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona

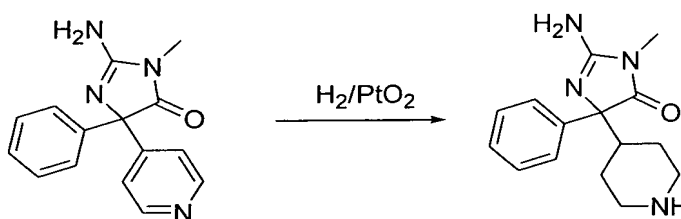


Uma mistura de 2-amino-3-metil-5-fenil-5-piridin-3-il-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona (4,9 g, 18,05

mmoles), PtO_2 (0,24 g) e 4 M de HCl (9 ml) em etanol é colocada em um agitador Parr sob hidrogênio (3,37 kg/cm² - 48 psi) e hidrogenada durante uma noite. Depois de filtrar o catalisador, o filtrado é neutralizado com Na_2CO_3 aquoso saturado a pH ~10 e concentrado até secar, para fornecer o composto do título como um sólido branco (contendo uma mistura de sais Na_2CO_3 e NaCl) (6,7 g). MS(+) ES: 273 (M+H)⁺.

Exemplo 27

10 Preparação de 2-amino-3-metil-5-fenil-5-piperidin-4-il-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona

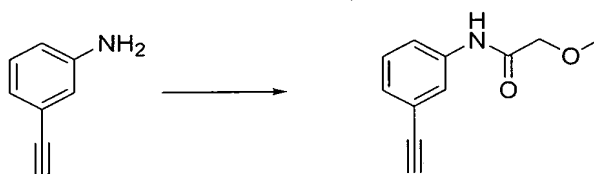


Uma mistura de 2-amino-3-metil-5-fenil-5-piridin-4-il-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona (533 mg, 2,00 mmoles), PtO_2 (0,57 mg) e ácido acético (3 ml) em etanol é colocada em um agitador Parr sob hidrogênio (3,5 kg/cm² - 50 psi) e hidrogenada durante 24 h. A mistura de reação é tratada com HCl conc. (pH = ~3) e PtO_2 (227 mg). A hidrogenação é continuada durante 48 h. O catalisador é removido por filtração, e o filtrado é neutralizado com conc. NH_4OH . O EtOH é removido, e o resíduo é extraído com 4/1 de CH_2Cl_2 /ⁱPrOH. Os extratos com-

binados são lavados com H₂O, salmoura, secados (MgSO₄), filtrados e concentrados até secar para fornecer o composto do título (122 mg, 22%) como um sólido branco, p.f. 269-271°C, MS(-) ES: 271 (M+H)⁻.

5 Exemplo 28

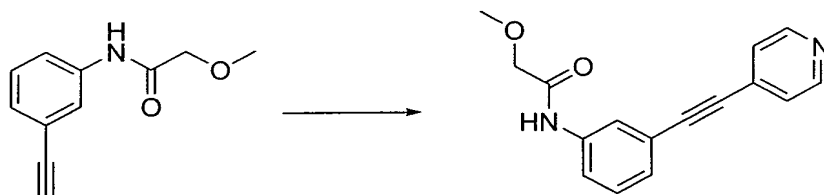
Preparação de N-(3-etinilfenil)-2-metoxiacetamida



Uma solução resfriada de 3-etinilfenilamina
 10 (7,02 g, 60 mmoles) e TEA (7,28 g, 72 mmoles) em cloreto de metileno é tratada gota a gota com uma solução de cloreto de metoxiacetila (7,8 g, 72 mmoles) em cloreto de metileno durante um período de 30 min a 0°C, deixada aquecer à temperatura ambiente, agitada durante uma
 15 noite e concentrada a vácuo. O resíduo resultante é dividido entre água e acetato de etila. A fase orgânica é separada, lavada sequencialmente com NaHCO₃ saturado e H₂O, secada sobre MgSO₄ e evaporada até secar para fornecer o composto do título como um óleo incolor, 10,2 g
 20 (90% de rendimento), ¹HNMR (CDCl₃): δ (ppm) 3,04 (s, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,21 (s, b, 1H).

Exemplo 29

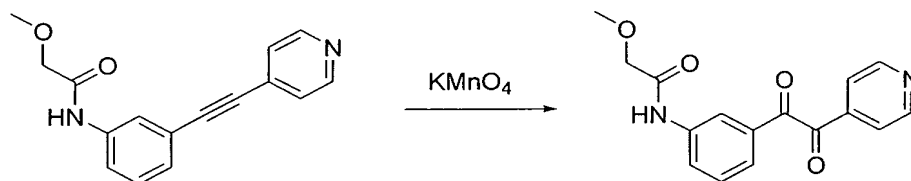
Preparação de 2-metóxi-N-(3-piridin-4-iletinilfenil)acetamida



5 Uma mistura de cloridrato de 4-bromopiridina (10,40 g, 54 mmoles), CuI (201 mg), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,13 g, 1,62 mmoles) e trietil amina (38 mL) é agitada durante 30 minutos à temperatura ambiente, tratada com uma solução de N-(3-etinilfenil)-2-metoxiacetamida
10 (10,2 g, 54 mmoles) em DMF, aquecida a 65-70 °C durante 12 h, resfriada à temperatura ambiente e dividida entre água e EtOAc. A camada orgânica é separada, secada sobre MgSO₄ e concentrada a vácuo. O resíduo resultante é purificado por cromatografia flash (gel de sílica, EtO-
15 Ac: 100%) para fornecer o composto do título como um sólido, 8,0 g (57% de rendimento), ¹HNMR (CDCl₃): δ (ppm) 3,50 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 7,31-7,33 (m, 4H), 7,45 (b, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,30 (s, 1H).

Exemplo 30

20 Preparação de 2-metóxi-N-[-3-(2-oxo-2-piridin-4-il-acetil)-fenil]acetamida

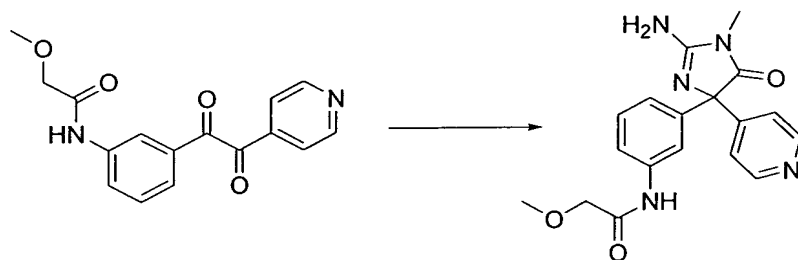


Uma solução de 2-metóxi-N-(3-piridin-4-iletinil-fenil)-acetamida (8,0 g, 30 mmoles) em acetona é tratada, sob agitação, com uma solução de MgSO_4 (5,51 g, 46 mmoles) e NaHCO_3 (1,51 g, 18 mmoles) em água, seguido por tratamento, em uma porção, com KMnO_4 (10,43 g, 66 mmoles). Depois de agitar durante 5 minutos, a mistura de reação é extraída com éter. Os extratos combinados são secados sobre MgSO_4 e concentrados até secar para fornecer o composto do título como um sólido, 2,7 g (30% de rendimento), $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 3,50 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 7,51 (t, 1H) 7,71 (d, 2H), 7,76 (d, 2H) 8,06 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,86 (d, 2H).

15

Exemplo 31

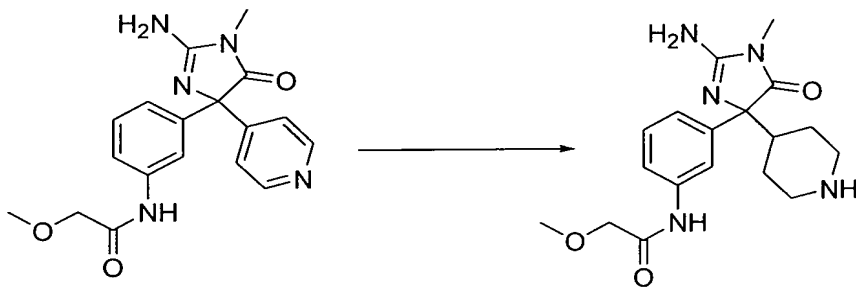
Preparação de N-[3-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-piridin-4-il-4,5-diidro-1H-imidazol-4-il)fenil]-2-metoxiacetamida



Uma mistura de 2-metóxi-N-[-3-(2-oxo-2-piridin-4-il-acetil)-fenil]acetamida (2,7 g, 9 mmoles), metilguanidina (1,98 g, 18 mmoles) e Na₂CO₃ (2,86 g, 27,2 mmoles) em etanol e água é aquecida à temperatura de refluxo durante 3 h e concentrada a vácuo. O resíduo resultante é purificado por cromatografia flash (gel de sílica, EtOAc/2,0 M de NH₃ etanólico: 90/10 a 80/20) para fornecer o composto do título como um sólido, 1,5 g (47% de rendimento), p.f. 92-93 °C; MS (+) ES: 394 [M+H]⁺.

Exemplo 32

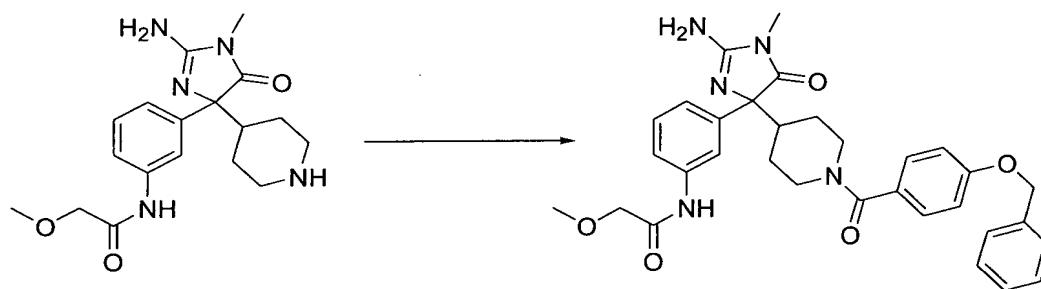
Preparação de N-[3-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-piperidin-4-il-4,5-diidro-1H-imidazol-4-il)fenil]-2-metoxiacetamida



Uma mistura de N-[3-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-piridin-4-il-4,5-diidro-1H-imidazol-4-il)fenil]-2-metoxiacetamida (353 mg, 1,0 mmol), PtO₂ (40 mg) e ácido clorídrico concentrado (0,17 mL, 2,0 mmoles) é hidrogenada a 3,16 kg/cm² (45 psi) durante 24 h à temperatura ambiente. A mistura de reação é filtrada, e o filtrado é concentrado até secar. O resíduo resultante é dissolvido em etanol e agitado com resina de troca de íons Amberlyst A-26(OH) (1,0 g) durante 24 h e filtrado. O filtrado é concentrado até secar para fornecer o composto do título como um sólido, 340 mg (95% de rendimento), p.f. 170-174°C, MS (+) ES: 360 [M+H]⁺.

Exemplo 33

Preparação de N-[3-(2-amino-4-{1-[4-(benzilóxi)benzoil]piperidin-4-il}-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1H-imidazol-4-il)fenil]-2-metoxiacetamida

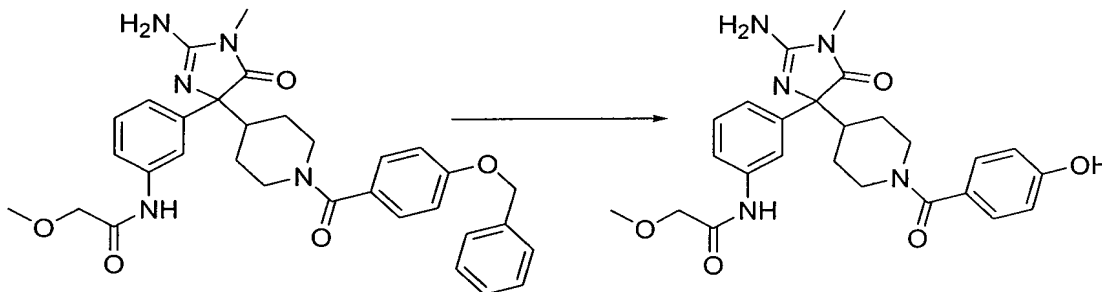


Uma solução resfriada de N-[3-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-piperidin-4-il-4,5-diidro-1H-imidazol-4-il)fenil]-2-metoxiacetamida (180 mg, 0,5 mmoles) e ácido p-benziloxibenzóico (114 mg, 0,5 mmoles) em cloreto

de metileno e DMF é tratada por partes com cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (105 mg, 0,55 mmoles) a 0°C, agitada durante 2 h a 0°C e durante 12 h à temperatura ambiente e concentrada a vácuo. O resíduo resultante é purificado por cromatografia flash (gel de sílica, EtOAc/2,0 M de NH₃ etanólico: 80/20) para fornecer o composto do título como um sólido branco, (80% de rendimento), p.f. 149-152°C, MS (+) ES: 570 [M+H]⁺.

Exemplo 34

Preparação de N-(3-{2-amino-4-[1-(4-hidroxibenzoil)piperidin-4-il]-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1H-imidazol-4-il}fenil)-2-metoxiacetamida



15

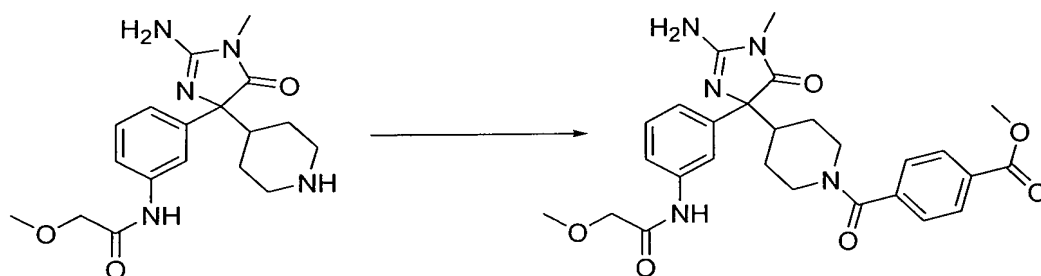
Uma mistura de N-(3-{2-amino-4-[1-(benzyloxibenzoil)-piperidin-4-il]-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1H-imidazol-4-il}fenil)-2-metoxiacetamida (50 mg, 0,088 mmoles) e Pd/C (5 mg) em etanol é hidrogenada a 3,16 kg/cm² (45 psi) durante 2 h e filtrada. O filtrado é concentrado até secar para fornecer o composto

20

do título como um sólido, 40 mg (95% de rendimento),
p.f. 184-187°C, MS (+) ES: 480 [M+H]⁺.

Exemplo 35

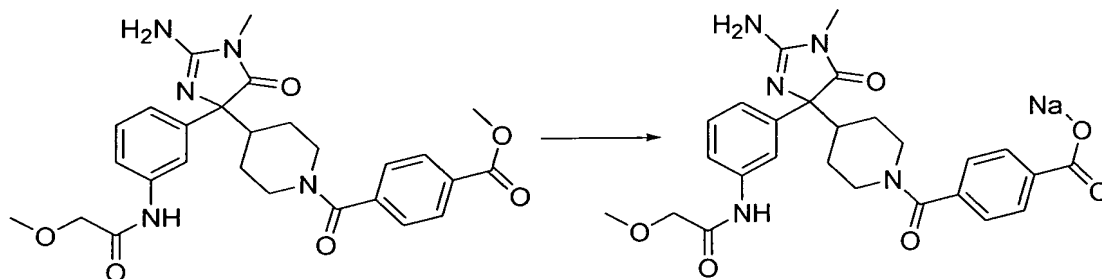
Preparação de 4-{[4-(2-amino-4-{3-[(metoxi-
5 acetil)amino]fenil}-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1*H*-imida-
zol-4-il)piperidin-1-il]carbonil}benzoato de metila



Usando-se essencialmente o mesmo procedimento
descrito no Exemplo 33, e empregando-se éster monometí-
10 lico de ácido tereftálico, o composto do título é obti-
do como um sólido, p.f. 161-163°C, MS (+) ES: 521
[M+H]⁺.

Exemplo 36

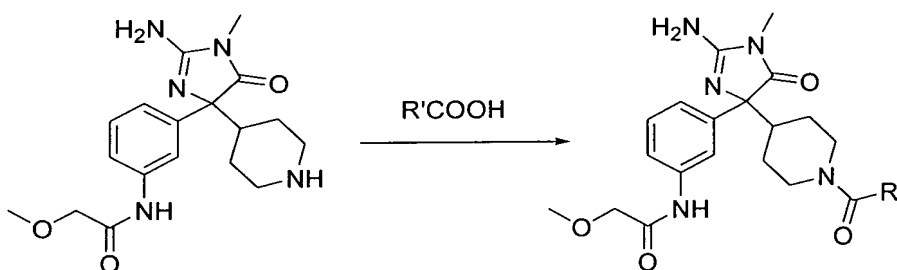
Preparação de 4-{[4-(2-amino-4-{3-[(metoxia-
15 cetil)amino]fenil}-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1*H*-imida-
zol-4-il)piperidin-1-il]carbonil}benzoato de sódio



Uma solução de NaOH (7,06 mg, 0,177 mmoles) em etanol é tratada com éster metílico de ácido 4-(4-{2-amino-4-[3-(2-metoxiacetilamino)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1*H*-imidazol-4-il}piperidina-1-carbonil) benzóico (92 mg, 0,177 mmoles), agitada durante 48 h à temperatura ambiente e concentrada a vácuo. O resíduo resultante é dissolvido em uma pequena quantidade de CH₂Cl₂, tratado com éter e filtrado. A torta de filtro é secada para fornecer o composto do título como um sólido, 70 mg (75% de rendimento), p.f. >250°C, MS (+) ES: 507 [M+H]⁺.

Exemplos 37-58

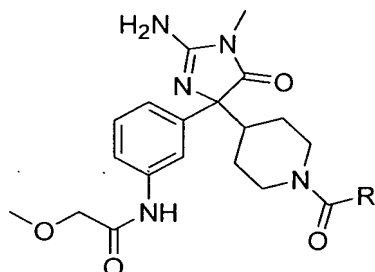
Preparação de *N*-(3-{2-amino-4-[1-acilpiperidin-4-il]-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil)-2-metoxiacetamida



Usando-se essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 33, e empregando-se o ácido apropriado, os compostos mostrados na Tabela III são obtidos.

dos e identificados por NMR e análises espectrais de massa.

TABELA III

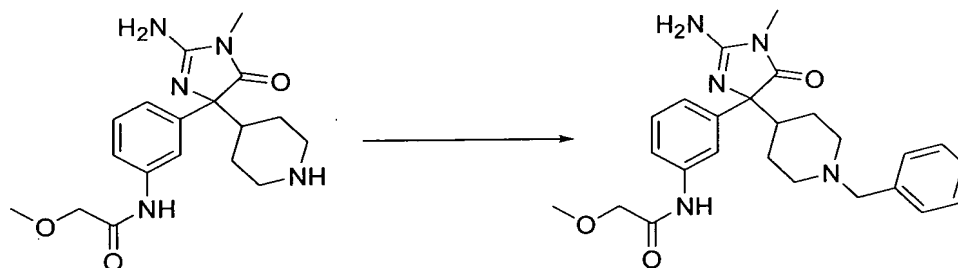


Ex.		p.f.	
Nº	R'	°C	M+H
37	Ciclopropila	>130 dec	428
38	Cicloexanometila	131-133	484
39	Cicloexila	145-147	469
40	ciclopentila	134-136	456
41	2-cicloexiletila	128-130	497
42	isopropila	145-148	430
43	1-etilpropila	102-105	458
44	5-oxotetraidrofurano-2-ila	118-120	472
45	2-clorofenila	130-133	498
46	1-benzofuran-2-ila	139-142	504
47	3-butin-1-ila	135-138	440
48	1-propilbutila	gel	486
49	3-metilbutila	105-107	458

50	3-fluorofenila	150-153	482
51	1,3-benzodioxol-5-ila	>160 dec.	508
52	4-cianofenila	160-164	489
53	3-furila	140-142	454
54	2-naftila	168-170	514
55	2-tienila	148-152	470
56	metoximetila	79-80	432
57	5-bromo-3-piridinila	147-150	544
58	trifluorometila	120-122	456

Exemplo 59

5 Preparação de N-{3-[2-amino-4-(1-benzilpiperidin-4-il)-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1H-imidazol-4-il]fenil}-2-metoxiacetamida

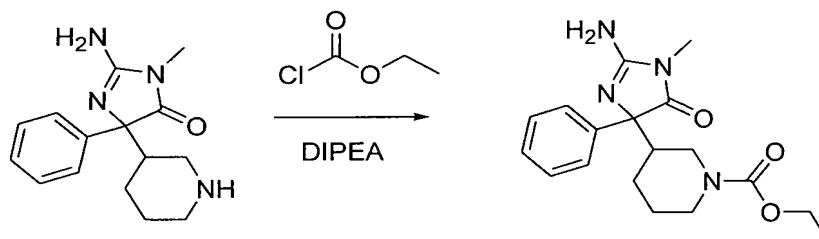


10 Uma mistura de N-[3-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-piperidin-4-il-4,5-diidro-1H-imidazol-4-il)fenil]-2-metoxiacetamida (180 mg, 0,5 mmoles), brometo de benzila (85 mg, 0,5 mmoles) e K₂CO₃ (138 mg, 1,0 mmol) em ace-

tonitrila e etanol é agitada à temperatura ambiente durante 24 h e concentrada a vácuo. O resíduo resultante é purificado por cromatografia flash (gel de sílica, EtOAc/2,0 M de NH_3 etanólico: 80/20) para fornecer o
 5 composto do título como um sólido branco, 102 mg (46% de rendimento), p.f. 120-123 °C, MS (+) ES: 450 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 60

Preparação de 3-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-fenil-4,5-diidro-1H-imidazol-4-il)piperidina-1-carboxi-
 10 lato de etila



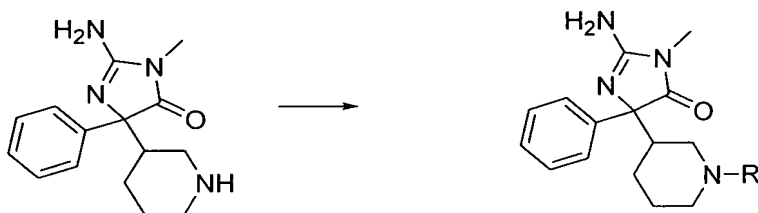
Uma solução de 2-amino-3-metil-5-fenil-5-(piperidin-3-il)-3,5-diidroimidazol-4-ona (0,096 g, 0,35 mmoles) em DMSO é tratada sequencialmente com uma
 15 solução de diisopropiletilamina (DIPEA) (0,5 mL) em THF e cloroformato de etila (0,32 mmoles), agitada durante 16 h e concentrada a vácuo sob uma corrente de nitrogênio. O resíduo resultante é dissolvido em DMSO e purificado por HPLC¹ de fase reversa preparatória e caracterizado por análise de LCMS², $\text{M}+\text{H}$ 345, tempo de retenção 2.07 min.
 20

¹Sistema Gilson de HPLC de fase reversa preparatória: YMC Pro C18, 20 mm x 50 mm DI, coluna de 5µM; 2 mL de injeção; Solvente A: 0,02% de NH₄OH/água; Solvente B: 0,02% de NH₄OH/acetonitrila; Gradiente: 5 Tempo 0: 95% de A; 2 min: 95% de A; 14 min: 10% de A; 16 min: 95% de A; Taxa de fluxo 22,5 mL/min; Detecção: 254 nm DAD

²Condições de LCMS: sistema de Hewlett Packard 1100 HPLC; Waters Xterra MS C18, 2 mm (d.i.) x 50 mm (comprimento), coluna de 3,5 µm, ajustado a 50°C; Taxa de fluxo 1,0 mL/min; Solvente A: 0,02% de NH₄OH/água; Solvente B: 0,02% de NH₄OH/acetonitrila; Gradiente: Tempo 0: 10% de B; 2,5 min: 90% de B; 3 min: 90% de B; Concentração da amostra: ~2,0 mM; Volume de 15 injeção: 5 µL; Detecção: 220 nm, 254nm DAD.

Exemplos 61-73

Preparação de 2-amino-5-(fenil)-5-(1-piperidin-3-il substituído)-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona

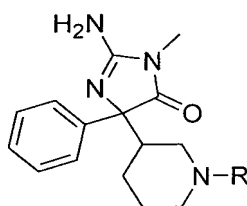


20

Usando-se essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 60, e empregando-se o reagente a-

5 apropriado, isto é, ácido, anidrido ou cloreto ácido, os compostos mostrados na Tabela IV são obtidos e identificados por análise de LCMS. As condições de HPLC e LCMS são as mesmas usadas no Exemplo 60. O cabeçalho TR na coluna designa tempo de retenção.

TABELA IV



Ex.			TR
N°	R	[M+H]	(min)
61	2-furoíla	367	1,85
62	isoxazol-5-ilcarbonila	368	1,7*
63	trifluoroacetila	369	1,94
64	ciclopentilcarbonila	369	2,1
65	1-adamantilcarbonil	435	2,6
66	benzoíla	377	1,93
67	tien-2-ilcarbonila	383	1,92
68	3-metoxibenzoíla	407	1,98
69	3-metilbutanoíla	357	2,03
70	4-cianobenzoíla	402	1,84
71	CO(CH ₂) ₂ CO ₂ H	373	1,64

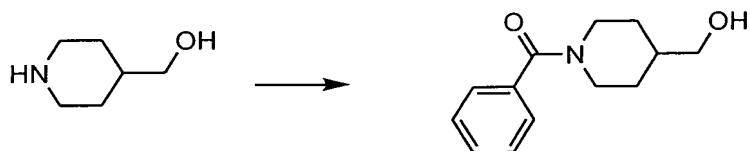
72	$\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	89	1,59**
73	$\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{H}$	387	1,68

*diastereômero, o tr do 2° diastereômero é de 1,31 min

**diastereômero, o tr do 2° diastereômero é de 1,68 min

Exemplo 74

5 Preparação de (1-benzoilpiperidin-4-il)metanol



Uma solução resfriada de piperidin-4-ilmetanol (2,6 g, 22,6 mmoles) e trietil amina (4,6 g, 45,2 mmoles) em cloreto de metileno foi tratada gota a gota, sob agitação, com uma solução de cloreto de benzoíla (3,16 g, 22,6 mmoles) em cloreto de metileno durante um período de 30 min. Depois de completada a adição, a mistura de reação é deixada aquecer à temperatura ambiente, agitada durante 4 h à temperatura ambiente e concentrada sob vácuo. O resíduo resultante é purificado por cromatografia flash (gel de sílica, EtOAc: 100%) para fornecer o composto do título como um óleo, 3,0 g (60% de rendimento), que solidificou em repouso.

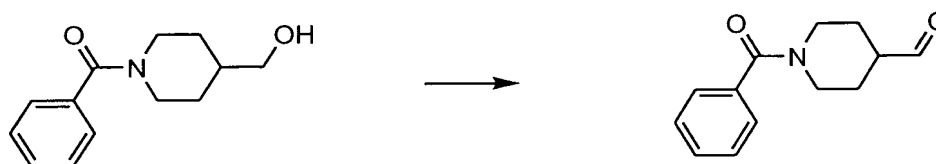
15 MS (+) ES: 220,1 (M+H)⁺, ¹HNMR (CDCl₃) δ (ppm) 1,23 (b,

20

2H), 1,76 (b, 3H), 2,88 (d, 2H), 3,51 (d, 2H), 3,81 (b, 1H), 4,72 (s, 1H), 7,39 (m, 5H).

Exemplo 75

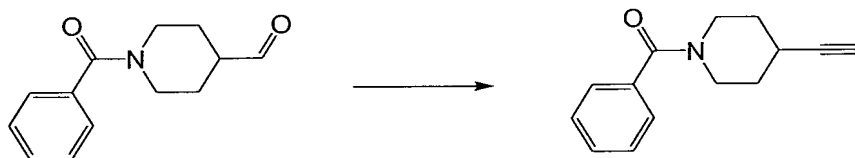
Preparação de 1-benzoilpiperidina-4-carbal-
5 deído



A uma suspensão de clorocromato de piridínio (4,4 g, 20,5 mmoles) em cloreto de metileno, adiciona-se, em uma porção, uma solução de (1-benzoilpiperidin-
10 4-il)metanol (3,0 g, 13,7 mmoles) em cloreto de metileno. A mistura de reação é agitada sob nitrogênio à temperatura ambiente durante 90 min, diluída com éter e filtrada através de um tampão de gel de sílica. A torta de filtro é lavada com acetato de etila. Os filtrados
15 são combinados e concentrados até secar para fornecer o composto do título como um óleo, 1,5 g (50% de rendimento). MS (+) ES: 218 (M+H)⁺, ¹HNMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 1,42 (b, 2H), 1,84 (b, 2H), 2,58 (m, 1H), 3,03 (b, 2H), 3,46 (b, 1H), 4,19 (s, 1H), 7,31-7,43 (m, 5H), 9,56 (s,
20 1H).

Exemplo 76

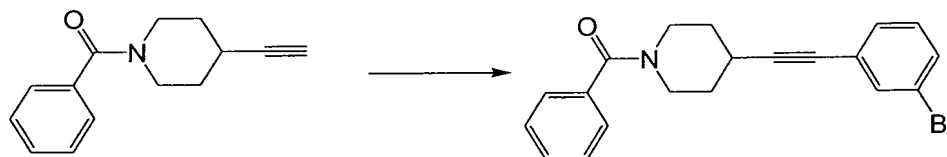
Preparação de 1-benzoil-4-etinilapiperidina



Uma mistura sob agitação de 1-benzoilpiperidina-4-carbaldeído (1,3 g, 6 mmoles) e K_2CO_3 (1,65 g, 12 mmoles) em metanol é tratada gota a gota com (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetila (1,38 g, 7,2 mmoles) durante um período de 10 min, agitada durante 4 h, diluída com éter e lavada sequencialmente com bicarbonato de sódio a 5% e água. A fase orgânica é secada sobre $MgSO_4$ e concentrada a vácuo. O resíduo resultante é purificado por cromatografia flash usando-se acetato de etila/hexano (30/70) como eluente para fornecer o composto do título como um sólido branco, 1,2 g (94% de rendimento), p.f. 101-103°C. MS (+) ES: 214,1 (M+H)⁺, ¹HNMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 1,45 (b, 2H), 1,74 (b, 2H), 2,62 (m, 1H), 3,17 (b, 2H), 3,40 (b, 1H), 3,91 (b, 1H), 7,30-7,42 (m, 5H).

Exemplo 77

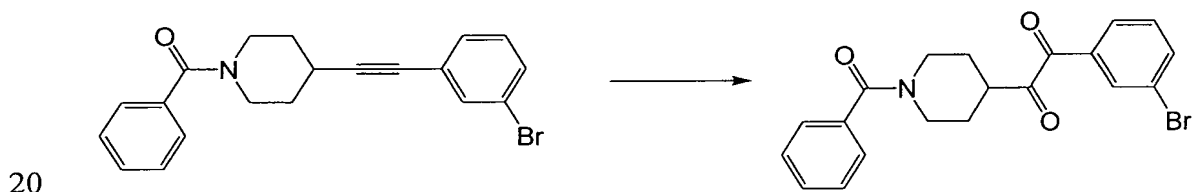
Preparação de 1-benzoil-4-[(3-bromofenil) etinil]piperidina



Uma mistura de 1-benzoil-4-etinilpiperidina (852 mg, 4 mmoles) e 1-bromo-3-iodobenzeno (1,13 g, 4 mmoles), CuI (38 mg, 0,2 mmoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (184 mg, 0,16 mmoles) em uma mistura de trietil amina (12 mL) e acetonitrila (6 mL) é aquecida à temperatura de refluxo durante 3 h, resfriada à temperatura ambiente e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo resultante é dividido entre água e EtOAc. A fase orgânica é separada, secada sobre MgSO₄ e concentrada a vácuo. Esse resíduo é purificado por cromatografia flash (gel de sílica, EtOAc/hexano: 20/80 a 50/50) para fornecer o composto do título como um óleo incolor, 1,1 g (75% de rendimento). MS (+) ES: 368.0(M+H)⁺, ¹HNMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 1,57 (b, 2H), 1,83 (b, 2H), 2,95 (m, 1H), 3,21 (b, 1H), 3,38 (b, 1H), 3,44 (b, 1H), 3,96 (b, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,34-7,42 (m, 6H), 7,50 (d, 1H), 7,57(s, 1H).

Exemplo 78

Preparação de 1-(1-benzoilpiperidin-4-il)-2-(3-bromofenil)etano-1,2-diona

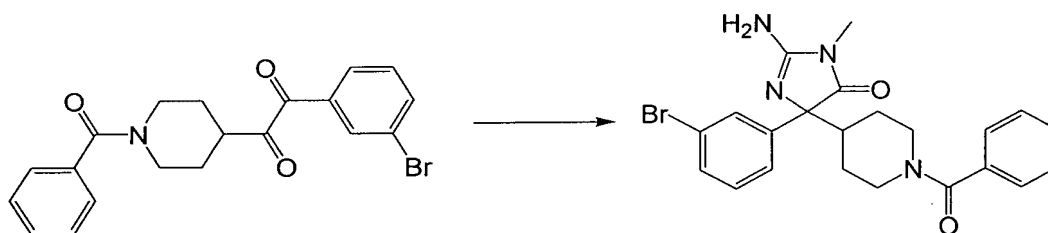


Uma solução de 1-benzoil-4-[(3-bromofenil)etinil]piperidina (1,1 g, 3 mmoles) em acetona é trata-

da sob agitação com uma solução de MgSO_4 (540 mg, 4,5 mmoles) e NaHCO_3 (150 mg, 1,8 mmoles) em água, tratada em uma porção com KMnO_4 sólido (1,42 g, 9 mmoles), agitada durante 10 min e extraída com éter. Os extratos
 5 são combinados, secados sobre MgSO_4 e concentrados a vácuo para fornecer o composto do título como um óleo amarelo, 900 mg (76% de rendimento). MS (+) ES: 400 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, ¹HNMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 1,55 (b, 2H), 1,81 (b, 2H), 2,95 (b, 1H), 3,09 (b, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,65
 10 (b, 1H), 4,42 (b, 1H), 7,30-7,45 (m, 5H), 7,51 (t, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,00 (s, 1H).

Exemplo 79

Preparação de 2-amino-5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-5-(3-bromofenil)-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-
 15 4-ona



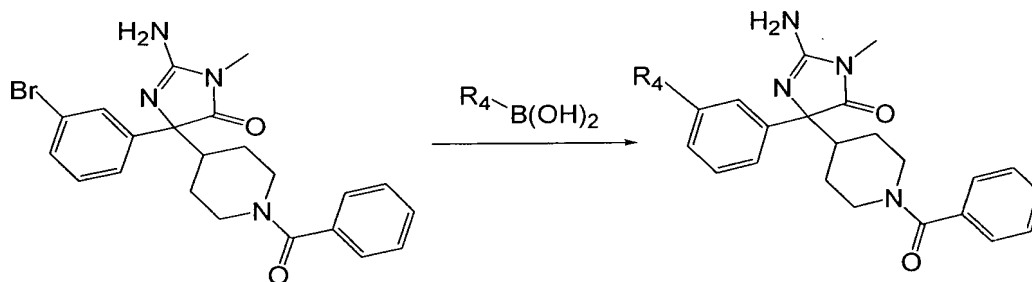
Uma mistura de 1-(1-benzoilpiperidin-4-il)-2-(3-bromofenil)etano-1,2-diona (900 mg, 2,25 mmoles), metilguanidina (493 mg, 4,5 mmoles) e Na_2CO_3 (567 mg, 5,4 mmoles) em etanol é aquecida à temperatura de re-
 20 fluxo durante 3 h, resfriada à temperatura ambiente e

concentrada a vácuo. O resíduo resultante é purificado por cromatografia flash (gel de sílica, EtOAc/2,0 M de NH₃ etanólico: 95/5) para fornecer o composto do título como um sólido branco, 700 mg (68% de rendimento), p.f.

5 >250°C. MS (+) ES: 455,1(M+H)⁺, ¹HNMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 1,02-1,04 (b, 4H), 2,20 (b, 1H), 2,48-2,58 (b, 2H), 2,88 (s, 3H), 3,00 (b, 1H), 3,55 (b, 1H), 4,33 (b, 1H), 6,70 (s, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,61 (d, 1H), 7,74 (s, 1H).

10 Exemplos 80-87

Preparação de compostos de 2-amino-5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-5-(3-fenil substituído)-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona

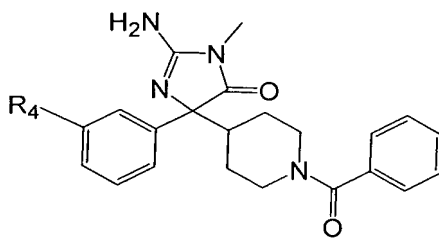


15 Uma mistura de um ácido borônico apropriadamente substituído ($R_4-B(OH)_2$) (0,528 mmoles), dicloro(trifenilfosfina)paládio (18,5 mg, 0,0264 mmoles), trifenilfosfina (3,5 mg, 0,0132 mmoles) e carbonato de sódio (83 mg, 0,8 mmoles) é tratada com uma solução de

20 2-amino-5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-5-(3-bromofenil)-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona em tolueno/etanol

(1/1), aquecida à temperatura de refluxo durante 3 h, resfriada à temperatura ambiente e concentrada a vácuo. O resíduo resultante é purificado por cromatografia (gel de sílica, EtOAc/2 M de NH₃ etanólico: 90/10) para
 5 fornecer os compostos mostrados na Tabela V. Os compostos mostrados na Tabela V foram identificados por NMR e análises espectrais de massa.

TABELA V



Ex.		p. f.	
Nº	R4	°C	[M+H]
80	2-fluoropiridin-3-ila	152-154	472,2
81	3-pirimidin-5-ila	156-158	455,2
82	5-metoxipiridin-3-ila	150-153	484,2
83	3-metoxifenila	163-165	483,2
84	3-fluorofenila	165-168	471,2
85	3-clorofenila	165-166	487,2
86	2,5-difluorofenila	>150 dec	489,2
87	3,5-difluorofenila	>150 dec	489,2

Exemplo 88

Avaliação da Afinidade de Ligação a BACE-1 de
Compostos de Teste

Ensaio Cinético Fluorescente

5 Condições de Ensaio Finais: 10 nM BACE1 huma-
na (ou 10 nM de BACE1 murídea), 25 μ M de substrato
(WABC-6, PM 1549,6, da AnaSpec), Tampão: 50 mM de ace-
tato de Na, pH 4,5, 0,05% de CHAPS, 25% de PBS, tempe-
ratura ambiente. O acetato de Na era da Aldrich, Cat.
10 n° 24.124-5, CHAPS era da Research Organics, Cat. n°
1304C 1X, PBS era da Mediatech (Cellgro), Cat. n° 21-
031-CV, o substrato peptídico AbzSEVNLDAEFRDpa era da
AnaSpec, Nome do Peptídio: WABC-6.

Determinação da concentração do substrato
15 (AbzSEVNLDAEFRDpa) de estoque: ~ 25 mM de solução de
estoque são preparados em DMSO usando-se o peso do pep-
tídio e o PM, e são diluídos a ~25 μ M (1:1.000) em 1X
PBS. A concentração é determinada por absorbância a 354
nm usando-se um coeficiente de extinção ϵ de 18.172 M⁻¹
20 cm⁻¹, a concentração do substrato de estoque é corrigi-
da, e o estoque de substrato é armazenado em pequenas
alíquotas a -80° C.

$$[\text{Estoque de Substrato}] = \text{ABS}_{354 \text{ nm}} \times 10^6 / 18.172 \text{ (em mM)}$$

O coeficiente de extinção $\epsilon^{354 \text{ nm}}$ foi adaptado do substrato peptídico TACE, que tinha o mesmo par finalizador-fluoróforo.

Determinação da Concentração de Enzima de Es-
toque: a concentração de estoque de cada enzima é de-
terminada por absorvância a 280 nm usando-se ϵ de
64.150 $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ para hBACE1 e MuBACE1 em 6 M de Cloridra-
to de Guanidínio (da Research Organics, Cat. n° 5134G-
2), pH ~ 6. O coeficiente de extinção $\epsilon^{280 \text{ nm}}$ para cada
enzima foi calculado com base em uma composição de ami-
noácido conhecida e coeficientes de extinção publicados
para os resíduos Trp (5,69 $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$) e Tyr (1,28 $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$) (*Anal. Biochem.* 182, 319-326).

Diluição e etapas de misturação: volume de
reação total: 100 μL

2X diluições de inibidor em tampão A (66,7 mM de acetato de Na, pH 4,5, 0,0667% de CHAPS) foram preparadas,

4X diluição de enzima em tampão A (66,7 mM de acetato de Na, pH 4,5, 0,0667% de CHAPS) foi preparada,

100 μM de diluição de substrato em 1X PBS foi preparada, e

50 μL de 2X Inibidor, 25 μL de 100 μM de substrato são adicionados a cada poço de uma placa de

96 poços (da DYNEX Technologies, VWR nº: 11311-046), imediatamente seguido por 25 µL de 4X enzima (adicionada à mistura de inibidor e substrato), e as leituras de fluorescência são iniciadas.

- 5 Leituras de Fluorescência: Leituras a λ_{ex} 320 nm e λ_{em} 420 nm são feitas a cada 40 s durante 30 min à temperatura ambiente, e a inclinação linear para a taxa de clivagem de substrato (v_i) é determinada.

Cálculo da % de Inibição:

10 % de Inibição = $100 * (1 - v_i / v_0)$

v_i : taxa de clivagem de substrato na presença de inibidor

v_0 : taxa de clivagem de substrato na ausência de inibidor

- 15 Determinação de IC_{50} :

$$\% \text{ de Inibição} = ((B * IC_{50}^n) + (100 * I_0^n)) / (IC_{50}^n + I_0^n)$$

- (Model nº 39 da LSW Tool Bar em Excel, em que B é a % de inibição do controle de enzima, que deve ser próxima de 0.) A % de Inibição é traçada contra a Concentração de Inibidor (I_0), e os dados ajustados à equação acima para se obter o valor de IC_{50} e o número Hill (n) para cada composto. Prefere-se testar pelo me-
- 20

nos 10 concentrações de inibidor diferentes. Os dados obtidos são mostrados na Tabela VI abaixo.

Para a Tabela VI:

A = 0,01 μ M - 1,00 μ M

5 B = 1,01 μ M - 3,00 μ M

C = >3,00 μ M

TABELA VI

Ex.	BACE1
Nº	(IC ₅₀ μ M)
1	C
2	A
3	A
4	A
5	A
6	B
7	A
8	C
9	C
10	A
11	B
12	A
13	A

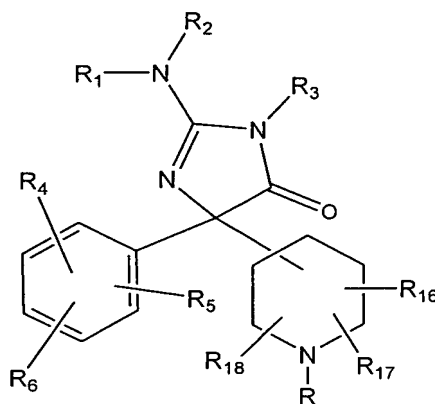
14	B
15	A
16	A
17	B
18	C
19	A
20	A
21	A
22	A
24	A
25	A
26	C
27	C
32	C
33	A
34	A
35	A
36	A
37	A
38	A
39	A
40	A
41	A

42	A
43	B
44	A
45	A
46	A
47	C
48	C
49	A
50	A
51	A
52	A
53	A
54	A
55	A
56	B
57	B
58	A
59	C
60	C
61	C
62	C
63	C
64	C

65	C
66	C
67	C
68	C
69	C
70	C
71	C
72	C
73	C
80	A
81	A
82	A
83	A
84	A
85	A
86	A
87	A

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula I



(I)

caracterizado pelo fato de que:

5 R é H, COR₇, CO₂R₇, CONR₈R₉, SO₂NR₈R₉, SO_mR₁₀, ou um grupo alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído;

 R₁, R₂ e R₃ são, cada um independentemente, H
10 ou um grupo alquila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído, ou R₁ e R₂ podem ser tomados com o átomo ao qual estão ligados para formar um anel de 5 a 7 elementos opcionalmente substituído e opcionalmente
15 interrompido por um heteroátomo adicional selecionando de O, N ou S;

 R₄, R₅, e R₆ são, cada um independentemente, H, ~~halogênio~~, NO₂, CN, OR₁₁, COR₁₁, CO₂R₁₁, CONR₁₂R₁₃,

$NR_{12}R_{13}$, $NR_{12}COR_{14}$, $NR_{12}SO_2R_{14}$, $SO_2NR_{12}R_{13}$, SO_nR_{14} ou um grupo
 alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila,
 cicloeteroalquila, arila ou heteroarila, cada um
 opcionalmente substituído, ou, quando ligados a átomos
 5 de carbono adjacentes, R_4 e R_5 ou R_5 e R_6 podem ser
 tomados com os átomos de carbono aos quais estão
 ligados para formar um anel de 5 a 7 elementos
 opcionalmente substituído e opcionalmente interrompido
 por um, dois ou três heteroátomos selecionados de O, N
 10 ou S;

m e n são, cada um independentemente, 0, 1 ou
 2;

R_7 e R_{11} são, cada um independentemente, H ou
 um grupo alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila,
 15 cicloeteroalquila, arila ou heteroarila, cada um
 opcionalmente substituído;

R_8 , R_9 , R_{12} e R_{13} são, cada um
 independentemente, H, OR_{15} , COR_{15} , CO_2R_{15} ou um grupo
 alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila,
 20 cicloeteroalquila, arila ou heteroarila, cada um
 opcionalmente substituído, ou R_8 e R_9 ou R_{12} e R_{13} podem
 ser tomados juntamente com o átomo ao qual estão
 ligados para formar um anel de 5 a 7 elementos
 opcionalmente substituído e opcionalmente interrompido

por um heteroátomo adicional selecionando de O, N ou S;

R_{10} e R_{14} são, cada um independentemente, um grupo alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila ou heteroarila, cada um
5 opcionalmente substituído;

R_{15} é H ou um grupo alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído;

R_{16} , R_{17} e R_{18} são, cada um independentemente,
10 H, halogênio, CN, OR_{19} ou um grupo alquila, cicloalquila, cicloetereoalquila, arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído; e

R_{19} é H ou um grupo alquila, cicloalquila, cicloetereoalquila, arila ou heteroarila, cada um
15 opcionalmente substituído; ou

seu tautômero, seu estereoisômero ou seu sal farmacologicamente aceitável.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que R_{16} , R_{17} e R_{18} são H.

20 3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que R_1 e R_2 são H.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que R_3 é um grupo C_1-C_4 alquila.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que R_6 é $NR_{12}COR_{14}$ ou um grupo arila ou heteroarila opcionalmente substituído.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que o anel piperidinila está ligado na posição 3 ou 4.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que R_3 é C_1-C_4 alquila, e R_6 é $NR_{12}COR_{14}$ ou um grupo fenila ou heteroarila opcionalmente substituído.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado** pelo fato de que R é COR_7 , e R_1 e R_2 são H.

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

2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-5-(1-isobutirilpiperidin-4-il)-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-5-(1,1'-bifenil-3-il)-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-5-[1-(3-metoxibenzoil)piperidin-4-il]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-5-[1-(2-furoil)
piperidin-4-il]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-5-[1-(2-metoksi-
benzoil)piperidin-4-il]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-
5 4-ona;

2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-5-[1-(4-metoksi-
benzoil)piperidin-4-il]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-
4-ona;

2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-5-[1-(3,4-dime-
10 toxibenzoil)piperidin-4-il]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imi-
dazol-4-ona;

2-amino-5-[1-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbonil)
piperidin-4-il]-5-(1,1'-bifenil-3-il)-3-metil-3,5-di-
idro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-3-metil-5-[1-
15 (1-naftoil)piperidin-4-il]-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-
ona;

2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-3-metil-5-[1-
(4-propilbenzoil)piperidin-4-il]-3,5-diidro-4*H*-imida-
20 zol-4-ona;

2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-3-metil-5-[1-
(4-propoxibenzoil)piperidin-4-il]-3,5-diidro-4*H*-imida-
zol-4-ona;

2-({4-[2-amino-4-(1,1'-bifenil-3-il)-1-metil-
5-oxo-4,5-diidro-1*H*-imidazol-4-il]piperidin-1-il}carbo-
nil)benzonitrila;

3-({4-[2-amino-4-(1,1'-bifenil-3-il)-1-metil-
5 5-oxo-4,5-diidro-1*H*-imidazol-4-il]piperidin-1-il}carbo-
nil)benzonitrila;

4-({4-[2-amino-4-(1,1'-bifenil-3-il)-1-metil-
5-oxo-4,5-diidro-1*H*-imidazol-4-il]piperidin-1-il}carbo-
nil)benzonitrila;

10 2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-5-[1-(2-cloro-
6-metilisonicotinoil)piperidin-4-il]-3-metil-3,5-di-
idro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-5-[1-(3-furoil)
piperidin-4-il]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

15 2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-3-metil-5-[1-
(tien-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3,5-diidro-4*H*-imida-
zol-4-ona;

2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-3-metil-5-[1-
(tien-3-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3,5-diidro-4*H*-imida-
20 zol-4-ona;

2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-3-metil-5-[1-
(fenilsulfonil)piperidin-4-il]-3,5-diidro-4*H*-imidazol-
4-ona;

2-amino-5-{1-[(benzilóxi)acetil]piperidin-4-il}-5-(1,1'-bifenil-3-il)-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

5 2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-3-metil-5-(1-prop-2-inilpiperidin-4-il)-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

5-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

10 2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-3-metil-5-(1-propionilpiperidin-4-il)-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(1,1'-bifenil-3-il)-5-(1-butirilpiperidin-4-il)-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona

2-amino-5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-5-(3-cicloexilfenil)-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

15 5-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-amino-5-(3-cicloexilfenil)-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-3-metil-5-(3-piridin-3-ilfenil)-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

20 2-amino-5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-3-metil-5-(3-pirimidin-5-ilfenil)-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-3-metil-5-(3-pirazin-2-ilfenil)-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-5-(2',5'-difluoro-1,1'-bifenil-3-il)-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-3-metil-5-(3-propoxifenil)-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-5-(3-isobutoxifenil)-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-5-[3-(but-3-inilóxi)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-5-[3-(ciclopropilmetóxi)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

N-{3-[2-amino-4-(1-benzoilpiperidin-4-il)-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil}-2-metoxiacetamida;

3-[2-amino-4-(1-benzoilpiperidin-4-il)-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1*H*-imidazol-4-il]-*N*-isobutilbenzamida;

3-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-fenil-4,5-diidro-1*H*-imidazol-4-il)piperidina-1-carboxilato de etila;

2-amino-5-[1-(2-furoil)piperidin-3-il]-3-metil-5-fenil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[1-(isoxazol-5-il)piperidin-3-il]-

3-metil-5-fenil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-3-metil-5-fenil-5-[1-(trifluoroacetil)piperidin-3-il]-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-3-il]-3-metil-5-fenil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

5-[1-(1-adamantilcarbonil)piperidin-3-il]-2-amino-3-metil-5-fenil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(1-benzoilpiperidin-3-il)-3-metil-5-fenil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-3-metil-5-fenil-5-[1-(tien-2-ilcarbonil)piperidin-3-il]-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[1-(3-metoxibenzoil)piperidin-3-il]-3-metil-5-fenil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-3-metil-5-[1-(3-metilbutanoil)piperidin-3-il]-5-fenil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

ácido 4-[3-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-fenil-4,5-diidro-1H-imidazol-4-il)piperidin-1-il]-4-oxobutanóico;

ácido {2-[3-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-fenil-4,5-diidro-1H-imidazol-4-il)piperidin-1-il]-2-oxoetóxi} acético;

ácido 5-[3-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-fenil-4,5-diidro-1H-imidazol-4-il)piperidin-1-il]-5-oxopentanóico;

2-amino-5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-5-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-3-metil-
5 5-(3-pirimidin-5-ilfenil)-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-5-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-5-(3'-
10 metoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-5-(3'-fluorobifenil-3-il)-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

15 2-amino-5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-5-(3'-clorobifenil-3-il)-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-5-(2',5'-difluorobifenil-3-il)-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-
20 ona;

2-amino-5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-5-(3',5'-difluorobifenil-3-il)-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

seu tautômero;

seu estereoisômero; e

seu sal farmaceuticamente aceitável.

10. Método para o tratamento de uma doença ou transtorno associado a atividade excessiva de BACE
5 em um paciente necessitado, **caracterizado** pelo fato de que compreende o fornecimento ao dito paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9.

11. Método, de acordo com a reivindicação
10 10, **caracterizado** pelo fato de que a dita doença ou transtorno é selecionado do grupo que consiste essencialmente em: doença de Alzheimer; prejuízo cognitivo; síndrome de Down; HCHWA-D; declínio cognitivo; demência senil; angiopatia amilóide
15 cerebral; e um transtorno neurodegenerativo.

12. Método, de acordo com a reivindicação
10, **caracterizado** pelo fato de que a dita doença ou transtorno é caracterizado pela produção de depósitos β -amilóides ou entrelaçamentos neurofibrilares.

20 13. Método, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado** pelo fato de que a dita doença ou transtorno é doença de Alzheimer.

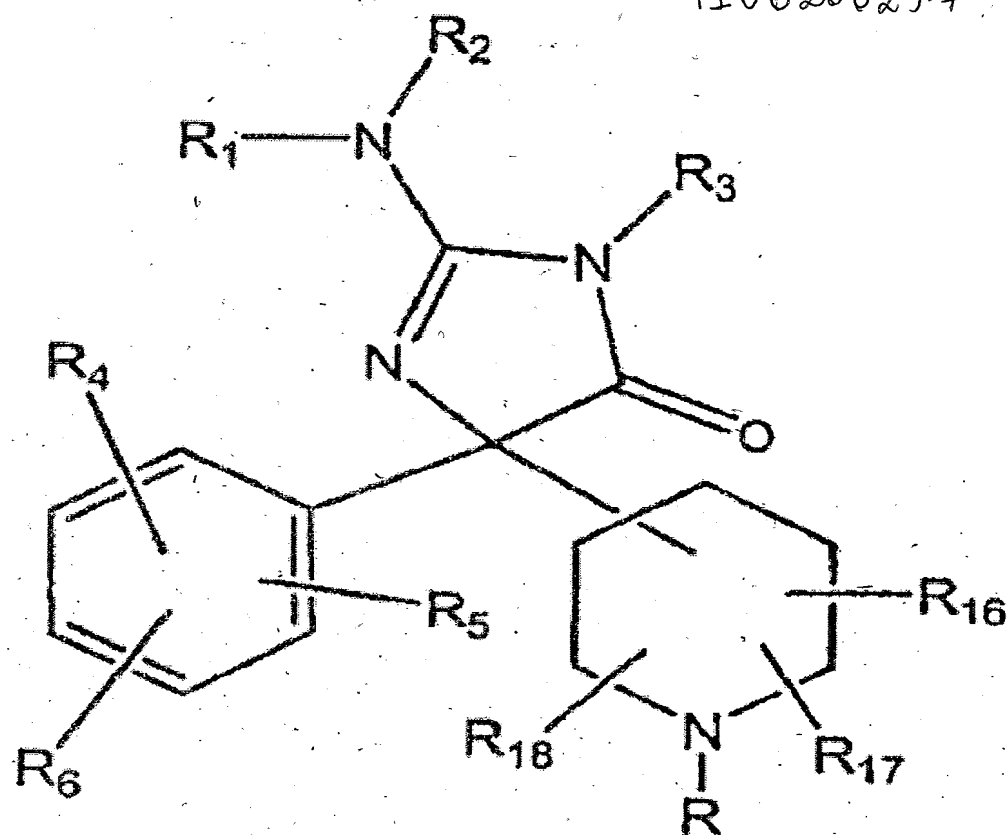
14. Método para modular a atividade de BACE, **caracterizado** pelo fato de que compreende o contato de

seu receptor com uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9.

15. Composição farmacêutica, **caracterizada** pelo fato de que compreende um veículo
5 farmaceuticamente aceitável e uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9.

16. Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizado**
10 pelo fato de que é para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença ou transtorno associado a atividade excessiva de BACE.

PI0620025-7

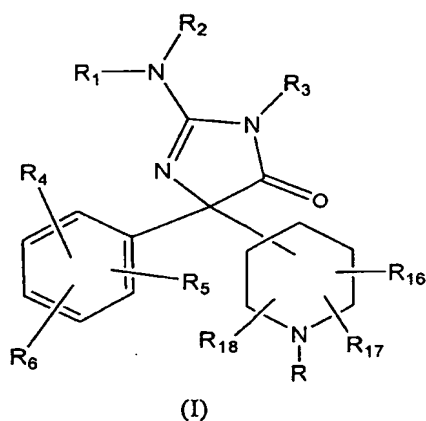


(I)

RESUMO

"COMPOSTO, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UMA DOENÇA OU TRANSTORNO ASSOCIADO A ATIVIDADE EXCESSIVA DE BACE, MÉTODO PARA MODULAR A ATIVIDADE DE BACE, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DO COMPOSTO"

A presente invenção apresenta um composto de 2-amino-5-piperidinilimidazolona de fórmula I:



A presente invenção também apresenta métodos e composições para a inibição de β -secretase (BACE) e o tratamento de depósitos β -amilóides e entrelaçamentos neurofibrilares.