



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

(21) **PI0708493-5 A2**

(22) Data de Depósito: 28/02/2007
(43) Data da Publicação: 31/05/2011
(RPI 2108)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/485 2006.01

(54) Título: **COMPOSTOS PARA INIBIÇÃO DA PRODUÇÃO DE BETA-AMILÓIDE**

(30) Prioridade Unionista: 01/03/2006 US 60/777,772

(73) Titular(es): Roskamp Research LLC

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

(74) Procurador(es): Orlando de Souza

(86) Pedido Internacional: PCT US2007062959 de 28/02/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/103683 de 13/09/2007

(57) **Resumo:** COMPOSTOS PARA INIBIÇÃO DA PRODUÇÃO DE BETA-AMILÓIDE São fornecidos compostos úteis para o tratamento de doenças associadas com um acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer, como doença de Alzheimer. Também são fornecidos métodos de tratamento ou de redução do risco de desenvolver produção de β -amilóide, depósito de β -amilóide, neurotoxicidade de β -amilóide (incluindo hiperfosforilação anormal de tau) e microgliose associados com acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer por administração de quantidade terapeuticamente eficaz dos compostos. Também são fornecidos métodos para diagnóstico de doenças associadas com acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer em animais ou humanos por administração de quantidades eficazes diagnosticamente dos compostos.

COMPOSTOS PARA INIBIÇÃO DA PRODUÇÃO DE BETA-AMILÓIDE

Este pedido reivindica o benefício de prioridade para pedido de patente provisório US 60/777.772, depositado em 1 de março de 2006, que é aqui incorporado por referência em sua totalidade.

Campo da invenção

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

Descrição da técnica relacionada

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

Uma característica patológica significativa de DA é uma sobreabundância de placas senis difusas e compactas em associação com áreas límbicas do cérebro. Embora essas placas contenham múltiplas proteínas, seus núcleos são compostos primariamente de proteína δ -amilóide, um

fragmento proteolítico de 39-43 aminoácidos que é proteoliticamente derivado de proteína precursora amilóide (APP), uma glicoproteína de transmembrana. Adicionalmente, fragmentos C-terminais (CTF) de APP são conhecidos por se
5 acumularem intraneuronalmente em DA.

δ -amilóide é derivado de APP, uma proteína de transmembrana única com um domínio terminal amino extracelular de 590 a 680 aminoácidos e um *tail* citoplasmático de aproximadamente 55 aminoácidos. RNA
10 mensageiro do gene APP no cromossomo 21 sofre *splicing* alternativo para gerar oito possíveis isoformas, três das quais (as isoformas de aminoácido 695, 751 e 770) predominam no cérebro. APP sofre processamento proteolítico via três atividades enzimáticas, denominadas α -, β e γ -
15 secretase. Alfa-secretase cliva APP no aminoácido 17 do domínio β -amilóide, assim liberando o fragmento amino-terminal grande solúvel α -APP para secreção. Pelo fato de a α -secretase clivar no domínio β -amilóide, essa clivagem remove a formação de β -amilóide. Alternativamente, APP pode
20 ser clivado por β -secretase para definir o terminal amino de β -amilóide e para gerar o fragmento aminoterminal solúvel β -APP. Subseqüente clivagem do domínio intracelular carboxi-terminal de APP por γ -secretase resulta na geração de múltiplos peptídeos, os dois mais comuns sendo um β -
25 amilóide de 40 aminoácidos ($A\beta$ 1-40) e β -amilóide de 42 aminoácidos ($A\beta$ 1-42). $A\beta$ 1-40 compreende 90-95% do β -amilóide secretado e é a espécie predominante recuperada de fluido cérebro-espinhal (Seubert e cols., *Nature*, 359:325-7, 1992). Em contraste, menos de 10% do β -amilóide
30 secretado é $A\beta$ 1-42. Apesar da relativa paucity da

produção de A β 1-42, A β 1-42 é a espécie predominante encontrada em placas e é depositada inicialmente, talvez devido à sua capacidade de formar agregados de amilóide insolúveis mais rapidamente que A β 1-40 (Jarrett e cols., Biochemistry, 32:4693-7, 1993). Acredita-se que o acúmulo anormal de β -amilóide no cérebro seja devido ao clearance diminuído de β -amilóide do cérebro para a periferia ou produção excessiva de β -amilóide. Vários estudos sugerem que a produção excessiva de β -amilóide é devida à superexpressão de APP ou processamento alterado de APP, ou mutação em suas secretases ou APP responsável por formação de β -amilóide.

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

Concomitante com a produção de β -amilóide e depósito de β -amilóide, existe forte ativação de vias inflamatórias em cérebro de DA, incluindo produção de citocinas pró-inflamatórias e reagentes de fase aguda nos depósitos de β -amilóide e ao seu redor (McGeer e cols., J. Leukocyte Biol., 65:409-15, 1999). Acredita-se que a ativação das células imunes inatas residentes no cérebro, a microglia, está intimamente envolvida nessa cascata inflamatória. Foi demonstrado que microglia reativa produz citocinas pró-inflamatórias, como proteínas inflamatórias e reagentes de fase aguda, como alfa-1-anticquimiotripsina, fator β de crescimento transformante, apolipoproteína E e fatores de complemento, todos tendo mostrado estar localizados em placas β -amilóides e promovido a "condensação" ou maturação de placa β -amilóide (Nilsson e cols., J. Neurosci. 21:1444-5, 2001), e que em altos níveis promovem neurodegeneração. Estudos epidemiológicos mostraram que pacientes que usam medicamentos antiinflamatórios não esteróides (NSAIDS) têm um risco de 50% reduzido para DA (Rogers e cols., Neurobiol. Aging 17:681-6, 1996), e a avaliação pós-morte de pacientes com DA que se submeteram a tratamento com NSAID demonstrou que a redução do risco está associada com números diminuídos de microglia ativada (Mackenzie e cols., Neurology 50:986-90, 1998). Além disso, quando camundongos Tg APPsw, um modelo de camundongos para doença de Alzheimer, recebem um NSAID (ibuprofeno), esses animais mostram redução nos depósitos de β -amilóide, astrocitose, e neurites distróficas relacionadas com ativação diminuída da microglia (Lim e cols., J. Neurosci. 20:5709-14, 2000).

No momento, tratamento para DA é limitado. No entanto,

há vários medicamentos aprovados pelo FDA para melhorar ou estabilizar os sintomas de DA (Alzheimer's disease Medications Fact Sheet: (July 2004) U.S. Department of Health and Human Services), incluindo Aricept® (donepezil),
5 Exelon® (rivastigmine), Reminil® (galantamina) Cognex® (tacrine) e Namenda (memantine). Os efeitos com vários medicamentos atualmente em uso são pequenos (Tariot e cols., JAMA (2004), 291: 317-24). O tratamento para DA permanece uma necessidade clínica não preenchida.

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

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

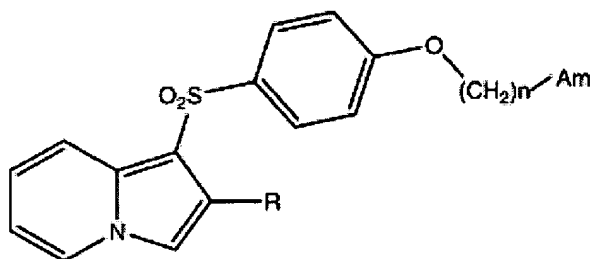
Continua a ser uma necessidade a identificação de compostos que possam tratar a progressão inexorável da degeneração cerebral que é um marca da DA, em que o
30 tratamento controla a produção de β -amilóide e o depósito

concomitante de β -amilóide, neurotoxicidade de β -amilóide (incluindo hiperfosforilação anormal de tau), inflamação ativada por microglia, e APP alterado ou superexpressão de APP que é observada em pacientes com DA.

5 Sumário

São fornecidos compostos que são úteis nos métodos para o tratamento de doenças associadas com o acúmulo de amilóide de Alzheimer.

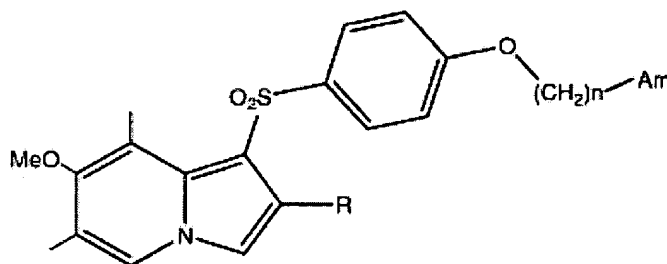
Em uma modalidade, é fornecido um composto de fórmula I ou um sal, éster ou pró-fármaco deste:



15

Fórmula I

ou um composto de fórmula II ou um sal, éster ou pró-fármaco deste:



20

Fórmula II

25 em que:

n é 3, 4 ou 5;

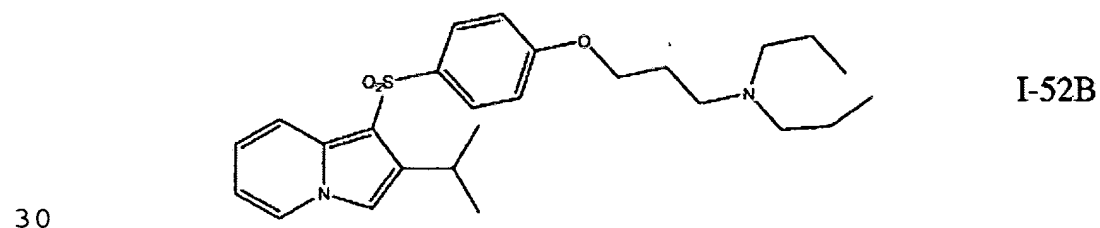
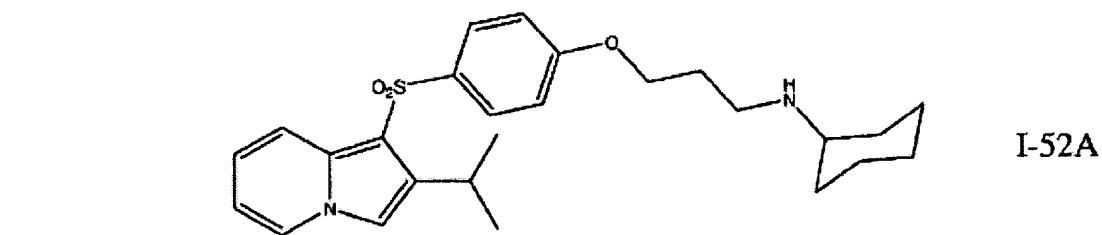
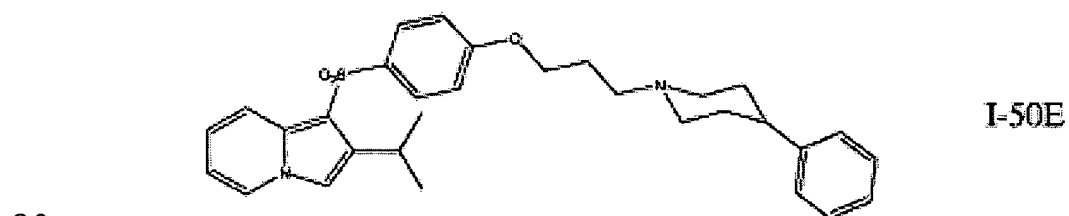
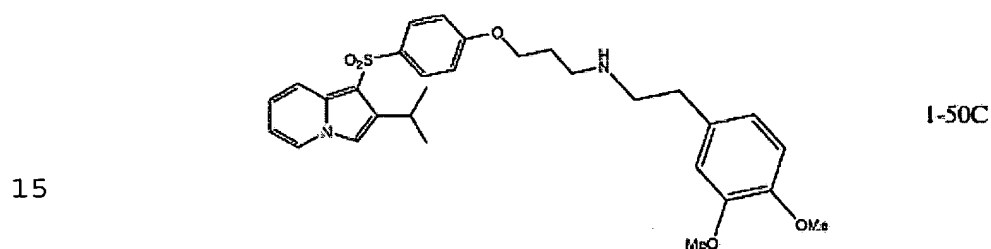
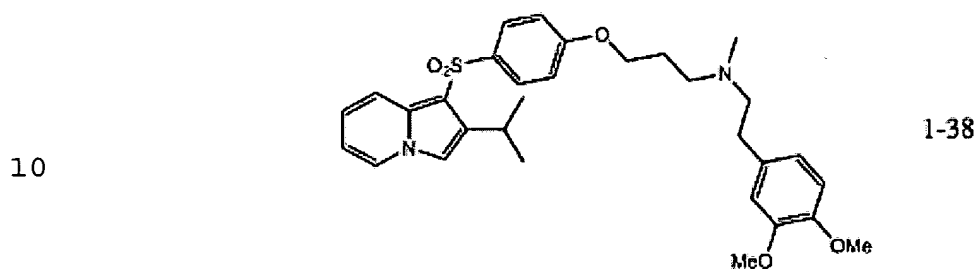
R é alquil opcionalmente substituído, por exemplo, metil, etil, isopropil, butil, isobutil; alquenil opcionalmente substituído; alquinil opcionalmente substituído; cicloalquil opcionalmente substituído;

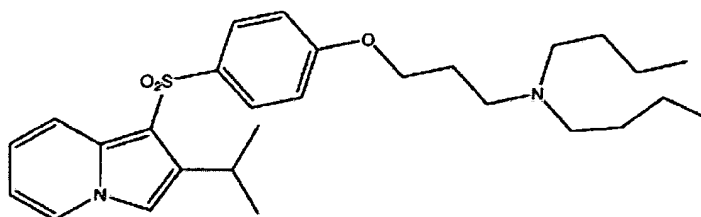
30

heteroalquil opcionalmente substituído; aril opcionalmente substituído; heteroaril opcionalmente substituído; ou acil opcionalmente substituído; e

Am é o resíduo de uma amina, como uma alquilamina
5 opcionalmente substituída.

Em uma modalidade, os compostos aqui fornecidos incluem os seguintes:





I-52C

5

Também são fornecidos métodos de tratamento de uma doença associada com acúmulo cerebral de β -amilóide em animais ou humanos que sofrem de uma doença, como DA, por administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto aqui revelado, como um composto de fórmula I, II, III ou IV como aqui revelado.

O método pode incluir em uma modalidade um ou mais da redução da produção de β -amilóide, deposição de β -amilóide, neurotoxicidade de β -amilóide (incluindo hiperfosforilação anormal de tau) e microgliose. Pelo fato de a maioria das doenças que têm acúmulo de amilóide de Alzheimer, como DA, ser demências cerebrais crônicas, progressivas, intratáveis, é contemplado que a duração do tratamento com pelo menos um dos agentes ativos pode durar opcionalmente por toda a vida do animal ou humano.

Em uma outra modalidade, é fornecido um método para o tratamento de uma doença associada com acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer, que compreende a administração ao animal ou humano de uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto aqui revelado, ou um sal, éster ou pró-fármaco deste. Preferivelmente, o agente ativo se opõe aos efeitos fisiopatológicos do acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer, e pode, por exemplo, reduzir a produção de β -amilóide, deposição de β -amilóide, neurotoxicidade de β -amilóide e/ou microgliose em animais e

30

humanos afetados com a doença.

Em uma outra modalidade, é fornecido um método diagnóstico para uma doença associada com acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer em um animal ou humano, que compreende: uma primeira medição de plasma, urina, soro, sangue total ou líquido cefalorraquidiano (CSF) concentração de β -amilóide na circulação periférica do animal ou humano; administração de uma quantidade diagnosticamente eficaz em forma de dosagem unitária de pelo menos um composto ativo aqui revelado, ou sal, pró-fármaco ou derivado deste, ao animal ou humano; tomando uma segunda medição da concentração plasmática, do soro, sangue total, urina ou CSF de β -amilóide na circulação periférica do animal ou humano; e cálculo da diferença entre a primeira medição e a segunda medição, em que uma mudança na concentração plasmática, do soro, sangue total, urina ou CSF de β -amilóide na segunda medição comparada à primeira medição, como um aumento ou diminuição na concentração, indica um possível diagnóstico de uma doença associada com acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer no animal ou humano.

Em uma modalidade adicional, é fornecido um método para o tratamento de dano cerebral traumático, que compreende a administração ao animal ou humano de uma quantidade terapêuticamente eficaz em forma de dosagem unitária de pelo menos um composto aqui revelado, ou sal, éster ou pró-fármaco deste. Em uma modalidade, a administração do agente ativo inicia imediatamente após o dano. Em uma modalidade, o composto reduz o risco de produção de β -amilóide, deposição de β -amilóide,

neurotoxicidade de β -amilóide e/ou microgliose.

O composto opcionalmente é um que reduza opcionalmente a produção de β -amilóide em pelo menos cerca de 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% ou 50%, em células que superexpressam APP ou um fragmento deste, como medido, por exemplo, em um meio de cultura que compreende as células.

Em uma modalidade, o composto reduz opcionalmente a Produção de B-amilóide, por exemplo, produção de $A\beta_{1-40}$ e $A\beta_{1-42}$ total, em pelo menos cerca de 20% ou mais em células que superexpressam APP ou um fragmento deste.

Opcionalmente, as células são células ovarianas de hamster chinês que superexpressam APP751, ou são selecionadas de células precursoras neuronais humanas (HNPC); cultura primária de astrócitos humanos; células de neuroblastoma; cultura primária endotelial microvascular de cérebro humano; ou células endoteliais de cordão umbilical humano (HUVEC).

Em uma modalidade, o composto é administrado em uma quantidade de cerca de 0,02 a 1.000 mg por dose unitária; ou cerca de 0,5 a 500 mg por dose unitária. Opcionalmente, são fornecidas formulações farmacêuticas que compreendem os compostos que contêm, por exemplo, 7-3.000 mg, ou, por exemplo, 10-1.000 mg, ou 100-500 mg de composto ativo.

A quantidade terapeuticamente eficaz de composto que é administrado, por exemplo, em forma de dosagem unitária a animais ou humanos que possuem uma doença amiloidogênica cerebral ou que sofrem de um dano cerebral traumático, bem como administrado para o objetivo de determinação do risco de desenvolvimento e/ou a um diagnóstico de uma doença amiloidogênica cerebral em um animal ou humano, pode

variar, por exemplo, de cerca de 0,05 mg a 20 mg por dia, cerca de 2 mg a 15 mg por dia, cerca de 4 mg a 12 mg por dia, ou cerca de 8 mg por dia. A dosagem diária em uma modalidade pode ser administrada em uma dose unitária única
5 ou dividida em duas, três ou quatro doses unitárias por dia.

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

Breve descrição dos desenhos

Figura 1 é um gráfico em barra que mostra o efeito de compostos 1-38, 1-50C e 1-36 sobre a produção de A β 1-40 por
20 células de ovário de hamster chinês 7W WT APP 751 (7W WT APP 751 CHO).

Figura 2 é um gráfico em barra que mostra o efeito de
10 compostos em diferentes concentrações sobre a produção de A β 1-40 por células CHO 7W WT APP751.

Figura 3 é um gráfico que mostra o efeito de vários
25 compostos sobre a produção de A β 1-40 por células CHO 7W WT APP751 em várias concentrações.

Figura 4 é um gráfico em barra que mostra o efeito de
vários compostos sobre a produção de A β 1-40 por células CHO
30 7W WT APP751 em várias concentrações.

Figura 5 é um gráfico em barra que mostra o efeito de vários compostos sobre a produção de A β 1-40 por células CHO 7W WT APP751 em várias concentrações.

Figura 6 é um gráfico em barra que mostra os níveis de beta-amilóide plasmático (A β) (% de controle) após tratamento com compostos 1-52C e 1-76D em um experimento *in vivo*.

Figura 7 é um gráfico em barra que mostra níveis cerebrais de beta-amilóide (A β) hidrossolúvel após tratamento com compostos 1-52C e 1-76D em um experimento *in vivo*.

Descrição detalhada

São fornecidos compostos que podem diminuir a produção de β -amilóide em células de mamífero e podem ser usados no diagnóstico e tratamento de doenças associadas com o acúmulo de β -amilóide em indivíduos. São fornecidos compostos e composições farmacêuticas que compreendem os compostos que podem ser usados em uma modalidade para tratar a progressão inexorável da degeneração cerebral que é uma característica distintiva de certas doenças associadas com acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer, como doença de Alzheimer (DA), em animais e humanos.

Definições

Como aqui usado, o termo "amilóide de Alzheimer" é definido como um fragmento de aminoácido de β -amilóide que é, por exemplo, proteoliticamente derivado de proteína precursora amilóide (APP). Um fragmento de aminoácido de β -amilóide pode incluir, por exemplo, cerca de 5 a 43 ou 5 a 47 aminoácidos consecutivos da seqüência de β -amilóide. Como aqui usado, os termos " β -amilóide", "proteína β -

amilóide" e "A β " são usados de forma intercambiável com amilóide de Alzheimer que se acumula no cérebro em um animal ou humano.

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

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

O termo "alquil", como aqui usado, a menos que especificado de outra forma, inclui um hidrocarboneto saturado linear, ramificado, ou cíclico, primário, secundário ou terciário, de C₁₋₂₂, e especificamente inclui metil, etil, propil, isopropil, ciclopropil, butil, isobutil, secbutil, t-butil, pentil, ciclopentil, isopentil, neopentil, hexil, isohexil, ciclohexil, ciclohexilmetil, heptil, cicloheptil, octil, ciclo-octil, dodecil, tridecil, pentadecil, icosil, hemicosil e decosil. Quando o grupo alquil é referenciado como sendo opcionalmente substituído, então o grupo é opcionalmente substituído com, por exemplo, halogênio (flúor, cloro, bromo ou iodo), hidroxil, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfônico, sulfato, heterociclo, fenil, aril, ácido fosfônico, fosfato ou fosfonato, não protegidos, ou protegidos como necessário,

como conhecido por aqueles habilitados na técnica, por exemplo, como ensinado em Greene, e cols., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley e Sons, segunda edição, 1991, aqui incorporado por referência.

5 O termo "alquil inferior", como aqui usado, e a menos que especificado de outra forma, inclui um grupo C₁ a C₄ alquil saturado linear, ramificado, ou, se adequado, um grupo alquil cíclico (por exemplo, ciclopropil).

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

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

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

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

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

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

O termo "amino" inclui um grupo "-N(R')₂", e inclui aminas primárias, e aminas secundárias e terciárias, que é opcionalmente substituído, por exemplo, com grupos alquil,
30 aril, heterociclo e/ou sulfonil. Portanto, (R')₂ pode

incluir, mas não é limitado a, dois hidrogênios, um hidrogênio e um alquil, um hidrogênio e um aril, um hidrogênio e um alquenil, dois alquil, dois aril, dois alquenil, um alquil e um alquenil, um alquil e um aril, ou
5 um aril e um alquenil.

Quando uma faixa de átomos de carbono é referida, ela inclui independentemente e separadamente todo membro da faixa. Como um exemplo não limitante, o termo "C₁-C₁₀ alquil" é considerado como incluindo, independentemente,
10 cada membro do grupo, de modo que, por exemplo, C₁-C₁₀ alquil inclua linear, ramificado e quando adequado funcionalidades de C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ e C₁₀ alquil cíclico.

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

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

O termo "aril", como aqui usado, e a menos que especificado de outra forma, inclui um anel de carbono estável monocíclico, bicíclico ou tricíclico com até 8
25 membros em cada anel, e pelo menos um anel sendo aromático. Exemplos incluem, mas não são limitados a, benzil, fenil,
30 bifenil ou naftil. Quando referenciado como sendo

opcionalmente substituído, o grupo aril pode ser substituído com uma ou mais porções que incluem halogênio (flúor, cloro, bromo ou iodo), hidroxil, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxil, nitro, ciano, ácido sulfônico, sulfato, ácido fosfônico, fosfato ou fosfonato, não protegido ou protegido como necessário, como conhecido por aqueles habilitados na técnica, por exemplo, como ensinado em Greene, e cols., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley e Sons, segunda edição, 1991.

10 O termo "halo", como aqui usado, inclui cloro, bromo, iodo e flúor.

O termo "alquenil" inclui um hidrocarboneto linear ramificado ou cíclico de C₂₋₂₂ com pelo menos uma ligação dupla. Exemplos incluem, mas não são limitados a, vinil, alil e metil-vinil. Quando indicado como sendo opcionalmente substituído, o grupo alquenil pode ser opcionalmente substituído da mesma maneira como acima descrito para os grupos alquil.

20 O termo "alquinil" inclui um hidrocarboneto C₂₋₂₂ linear ou ramificado com pelo menos uma ligação tripla. Quando indicado como sendo opcionalmente substituído, o grupo alquinil pode ser opcionalmente substituído da mesma maneira como acima descrito para os grupos alquil.

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

O termo "heterociclo" ou "heterocíclico" inclui um anel heterocíclico bicíclico de 8 a 11 membros ou de 5 a 7 membros monocíclico saturado, insaturado ou aromático estável que consiste em átomos de carbono e de um a três heteroátomos que incluem, sem limitação, O, S, N e P; e em

que os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados, e/ou os átomos de nitrogênio quaternizados e que incluem qualquer grupo bicíclico em que qualquer um dos anéis heterocíclicos acima definidos é fundido a um anel benzênico. O anel heterocíclico pode ser anexado em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulte na criação de uma estrutura estável. Exemplos nao limitantes ou grupos heterocíclicos incluem pirrolil, pirimidil, piridinil, imidazolil, piridil, furanil, pirazole, oxazolil, oxirano, isooxazolil, indolil, isoindolil, tiazolil, isotiazolil, quinolil, tetrazolil, bonzofuranil, tiofeno, piperazina, e pirrolidina.

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

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

O termo "tratamento" como aqui usado inclui qualquer maneira em que um ou mais dos sintomas de uma doença ou distúrbio são melhorados ou alterados de forma benéfica.

O termo "sal farmaceuticamente aceitável", como aqui usado, a menos que especificado de outra forma, inclui sais de composto ativos que são preparados com ácidos relativamente não tóxicos. Quando os compostos contêm funcionalidades relativamente básicas, sais de adição ácida podem ser obtidos por contato da forma neutra de tais

compostos com uma quantidade suficiente do ácido desejado, puro ou em um solvente inerte adequado. Exemplos de sais de adição ácida farmacologicamente aceitáveis incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos como clorídrico, 5 hidrobromídico, nítrico, carbônico, monohidrogenocarbônico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenossulfúrico, hidriódico, ou ácidos de fósforo e outros, bem como os sais derivados de ácidos orgânicos relativamente não tóxicos como acético, 10 propiônico, isobutírico, maleico, malônico, oxálico, benzóico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, benzenossulfônico, p-tolilsulfônico, cítrico, tartárico, metanossulfônico, e outros. Também são incluídos sais de aminoácidos como arginato e outros, e sais de 15 ácidos orgânicos como ácidos glicurônico ou galactunônico e outros (veja, por exemplo, Berge, S. M., e cols., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). As formas neutras dos compostos podem ser regeneradas por contato do sal com uma base ou ácido e 20 isolação do composto parente maneira convencional. O sal farmacologicamente aceitável em uma modalidade é um sal que é, dentro do escopo do julgamento médico seguro, adequado para uso em contato com os tecidos de um hospedeiro sem toxicidade, irritação, resposta alérgica e outros, e é 25 proporcional com uma proporção risco/benefício razoável e eficaz para seu uso pretendido.

O termo "ésteres farmacologicamente aceitáveis" como aqui usado, a menos que especificado de outra forma, inclui aqueles ésteres de um ou mais compostos, que são, dentro do 30 escopo do julgamento médico seguro, adequados para uso em

contato com os tecidos de um hospedeiro sem toxicidade, irritação, resposta alérgica e outros, e são proporcionais com uma proporção risco/benefício razoável e eficazes para seu uso pretendido.

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

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

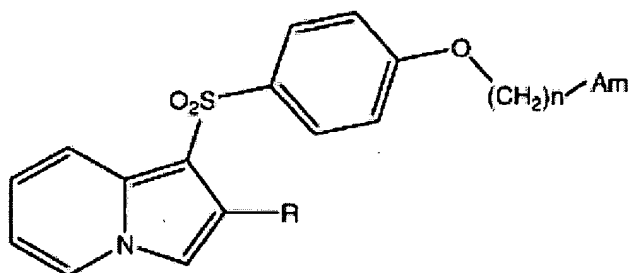
O termo "opcionalmente substituído", como aqui usado,
25 inclui substituído e não substituído. Quando um grupo é referenciado como "opcionalmente substituído", o grupo pode ser opcionalmente substituído com, por exemplo, halogênio, hidroxil, amino, alquiléster, ariléster, sililéster, alquilamino, arilamino,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

ácido sulfônico, sulfato, ácido fosfônico, fosfato, ácido borônico ou borato.

Compostos

Vários compostos são fornecidos como aqui revelado e
5 abaixo, que em uma modalidade podem ser usados em métodos
aqui descritos, incluindo o tratamento ou diagnóstico de
doenças associadas com acúmulo cerebral de amilóide de
Alzheimer.

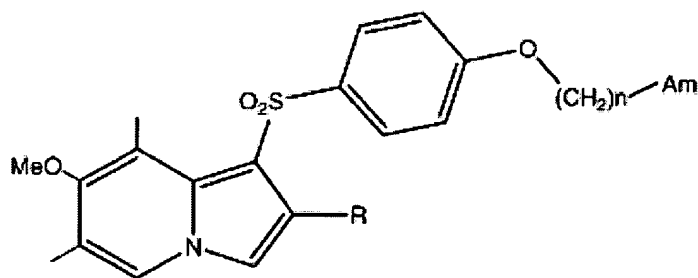
Exemplos de compostos incluem um composto de fórmula I
10 ou um sal, éster ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável
deste:



15

Fórmula I

ou um composto de fórmula II ou um sal, éster ou pró-
fármaco farmacologicamente aceitável deste:



20

Fórmula II

25 em que:

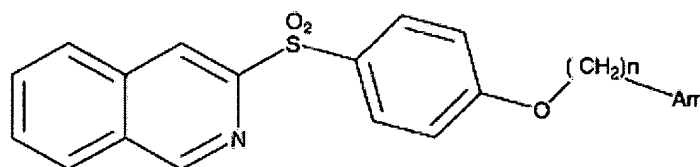
n é 3, 4 ou 5;

R é alquil opcionalmente substituído, por exemplo,
metil, etil, isopropil, butil, isobutil; alquenil
opcionalmente substituído; alquinil opcionalmente
30 substituído; cicloalquil opcionalmente substituído;

heteroalquil opcionalmente substituído; aril opcionalmente substituído; heteroaril opcionalmente substituído; ou acil; ou qualquer um dos grupos listados abaixo para R na tabela 1; e

5 Am é o resíduo de uma amina, como uma alquilamina opcionalmente substituída, e em que Am é opcionalmente selecionado de um dos grupos listados para Am na tabela 2 abaixo, ou é opcionalmente selecionado dos grupos listados na tabela 3 abaixo.

10 Em uma outra modalidade, é fornecido um composto de fórmula III:



15 **Fórmula III**

Em que:

n é 3, 4 ou 5; e

Am é um resíduo de uma amina, como uma alquil amina opcionalmente substituída, ou Am é opcionalmente selecionado dos grupos listados abaixo na tabela 2 ou 3.

Em uma modalidade de um composto de fórmula I ou II, R é selecionado dos grupos listados abaixo na tabela 1.

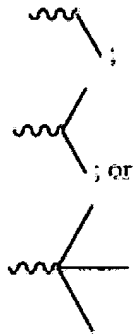
TABELA 1

| R |
|------|
| |
| |
| ; or |
| |

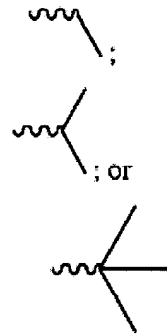
25

30

5



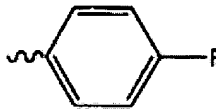
10



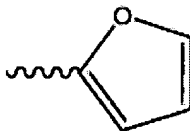
15



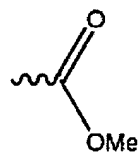
20

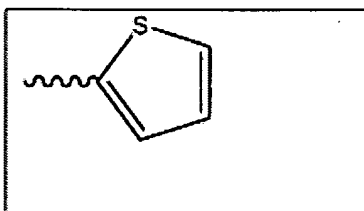


25

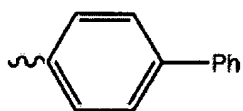


30

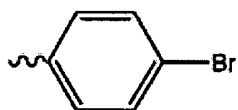




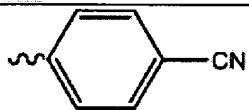
5



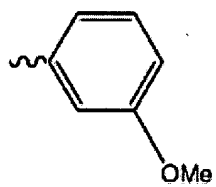
10



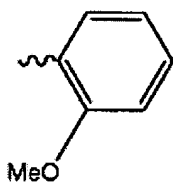
15



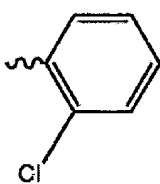
20



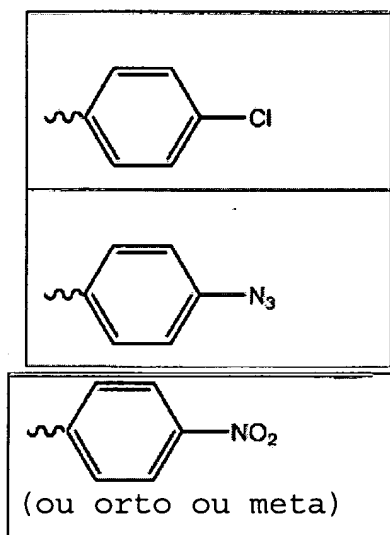
25



30



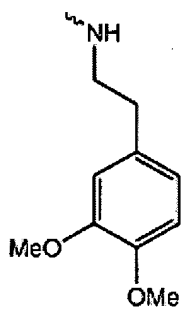
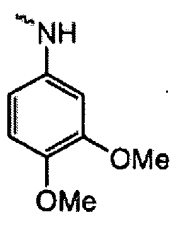
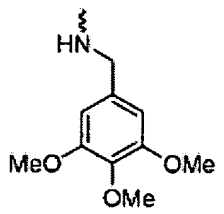
5



10 Em uma modalidade de um composto de fórmula I, II ou III, Am é selecionado dos grupos listado abaixo na tabela 2 ou dos grupos listados abaixo na tabela 3:

TABELA 2

15

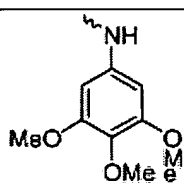
| Am |
|---|
|  |
|  |
|  |

20

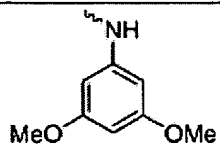
25

30

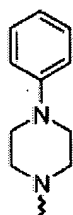
5



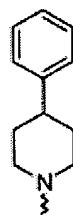
10



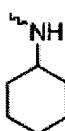
15



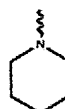
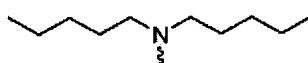
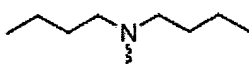
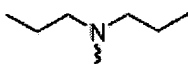
20



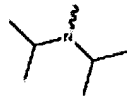
25



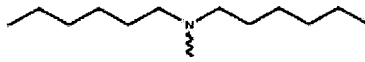
30



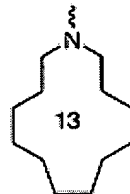
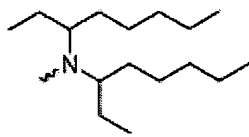
5



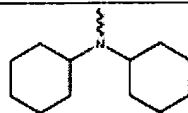
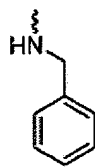
10



15

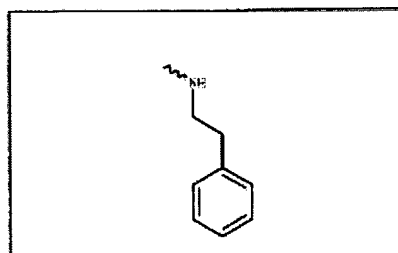


20



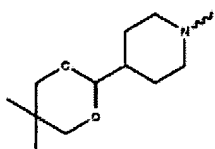
25

TABELA 3

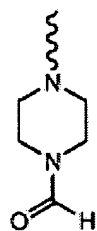


30

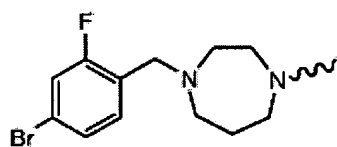
5



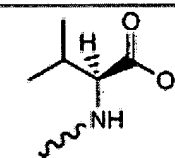
10



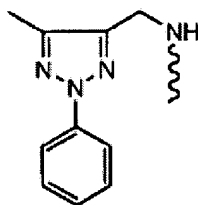
15



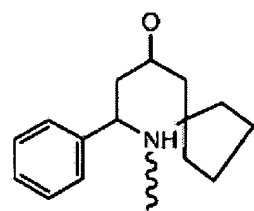
20



25

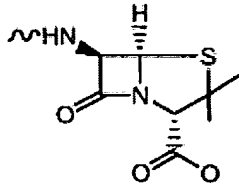


30

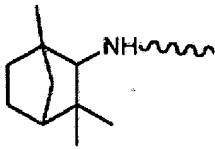


35

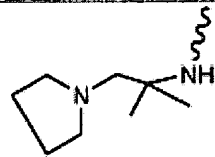
5



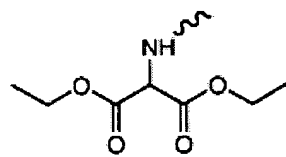
10



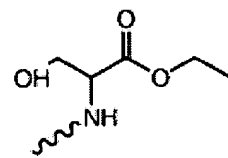
15



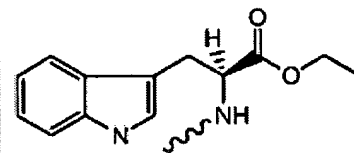
20



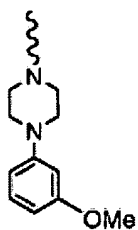
25



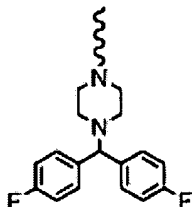
30



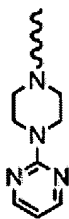
5



10



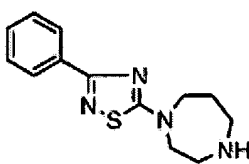
15



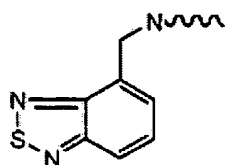
20



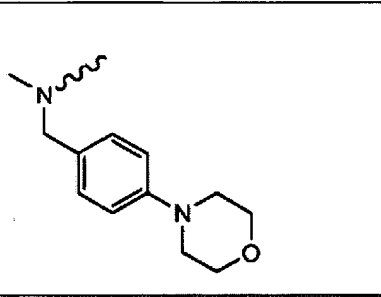
25



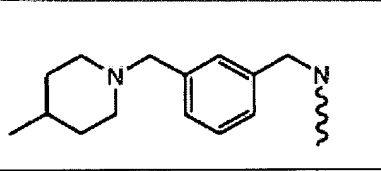
30



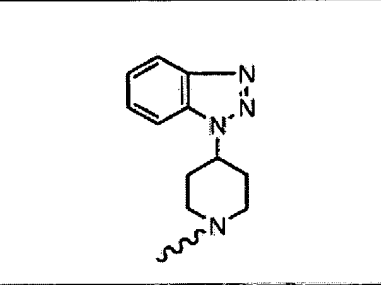
5



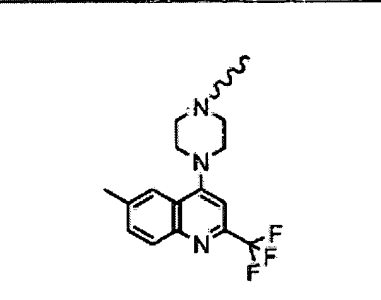
10



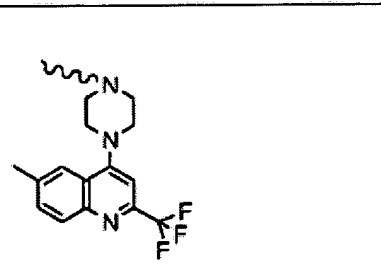
15



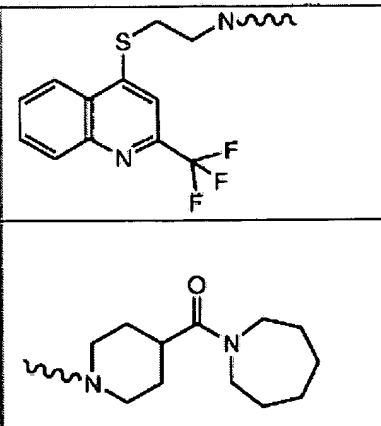
20



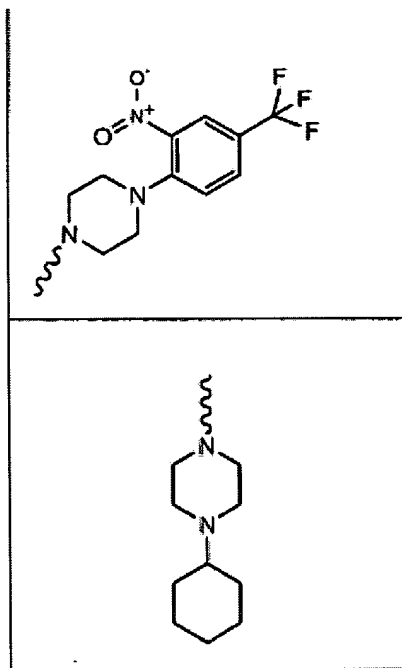
25



30



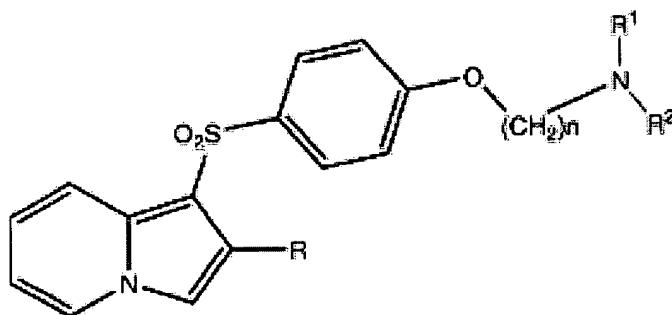
5



10

Em uma outra modalidade, o composto é um composto de fórmula IV, ou um sal, éster ou pró-fármaco deste:

15



20

IV

em que n é, por exemplo, 1, 2 ou 3;

em que R é alquil opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente substituído ou alquinil opcionalmente substituído, ou, em uma modalidade, um C₁₋₁₀ alquil, por exemplo, metil, etil, propil, butil, sec-butil, isopropil ou isobutil;

25

em que R¹ é H, alquil não substituído ou alquil substituído, como C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀ alquil substituído ou não substituído, incluindo de

30

cadeia linear, ramificada ou cicloalquil, ou é o mesmo que

R²;

em que R² é alquil não substituído ou alquil substituído, como C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10 alquil substituído ou não substituído, incluindo de
5 cadeia linear, ramificada ou cicloalquil, em que o substituinte é, por exemplo, um grupo aromático substituído ou não substituído; e

em que opcionalmente R¹ e R² juntos formam um heterociclo opcionalmente substituído, como um heterociclo
10 saturado ou insaturado de anel opcionalmente substituído de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ou 14 membros, incluindo um ou mais heteroátomos como nitrogênio.

Em uma submodalidade, no composto de fórmula IV:

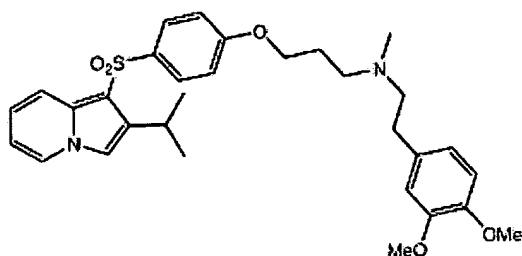
n é 1, 2 ou 3;

15 R é metil, etil, propil ou isopropil;

R¹ é independentemente H ou C1-C10 alquil não substituído, por exemplo, metil, ou é o mesmo que R²;

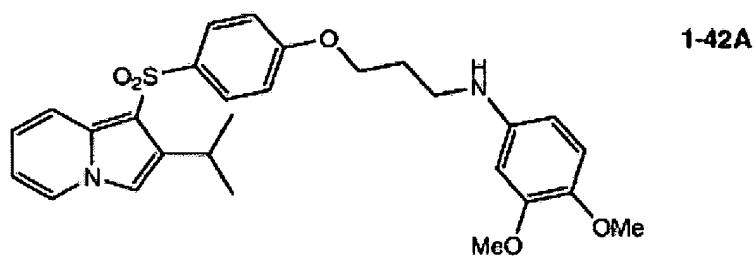
R² é C1-6 alquil substituído ou não substituído, em que, se substituído, o substituinte é, por exemplo, um
20 grupo aromático substituído ou não substituído, como benzil opcionalmente substituído com um, dois ou três grupos halo ou alcoxi, como grupos metoxi.

Em uma outra modalidade, compostos de exemplo incluem os compostos mostrados abaixo ou um sal destes como um sal
25 de oxalato:



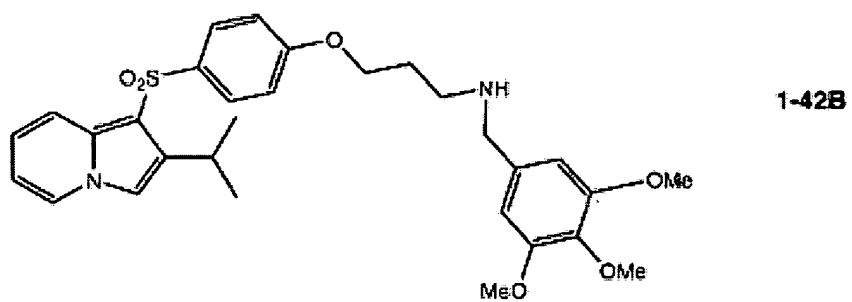
1-38

5



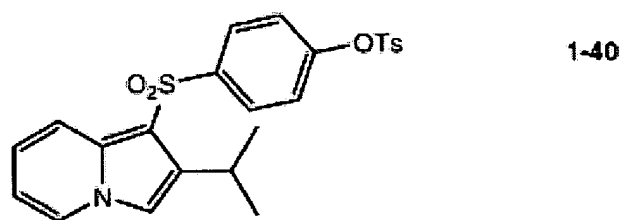
1-42A

10



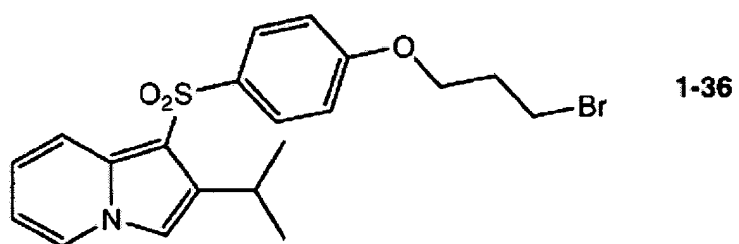
1-42B

15



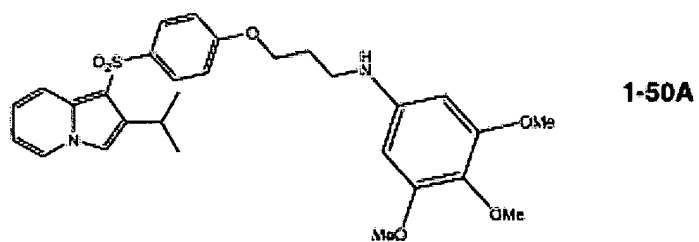
1-40

20



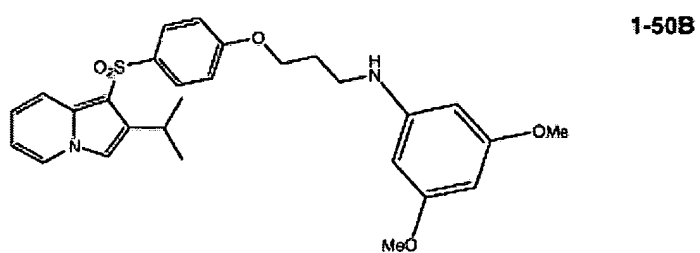
1-36

25

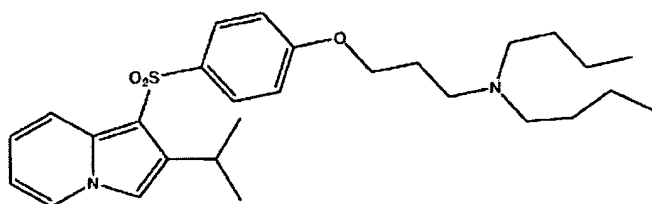
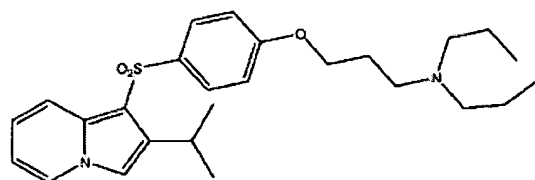
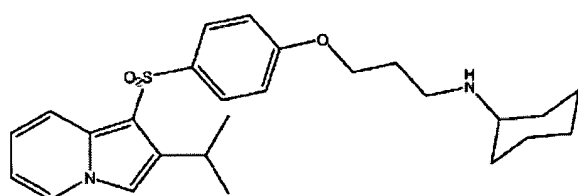
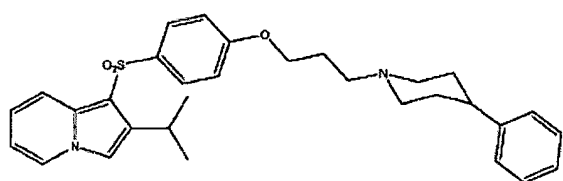
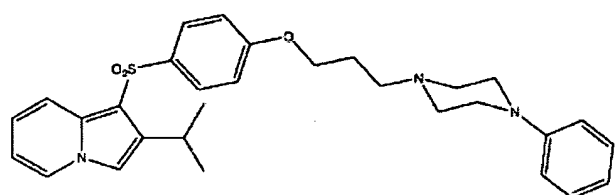
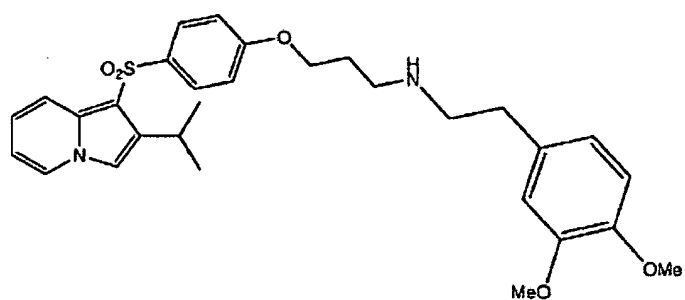


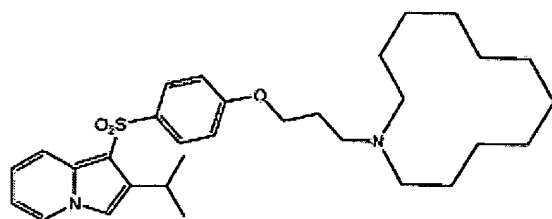
1-50A

30



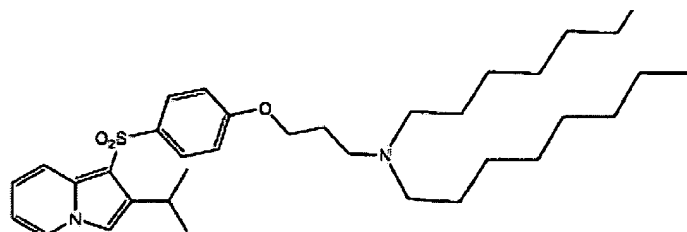
1-50B





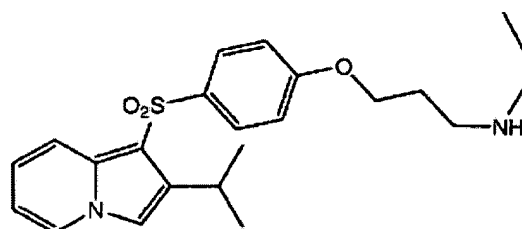
1-76A

5



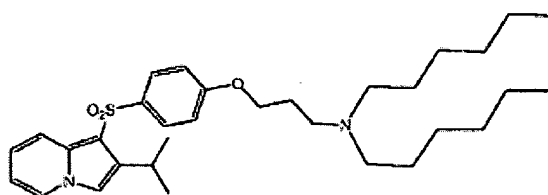
1-76C

10



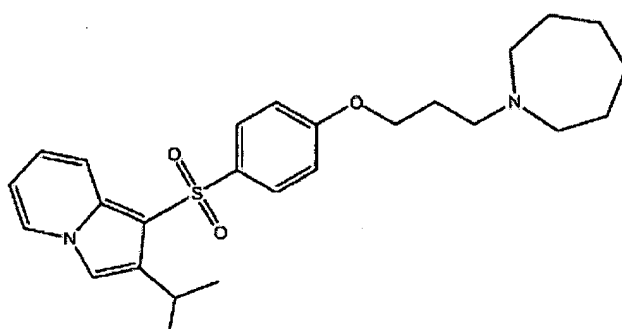
1-76D

15



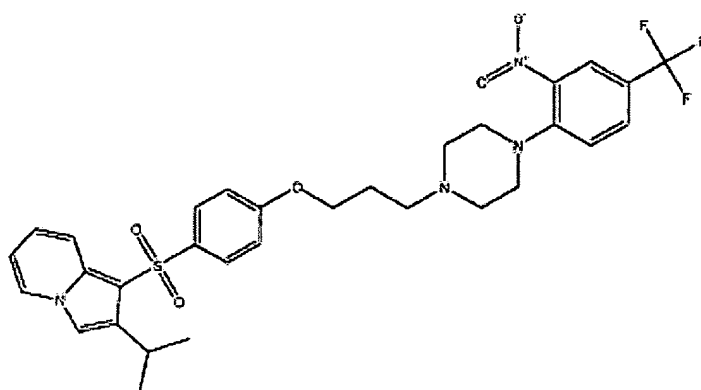
1-86A

20



1-90A

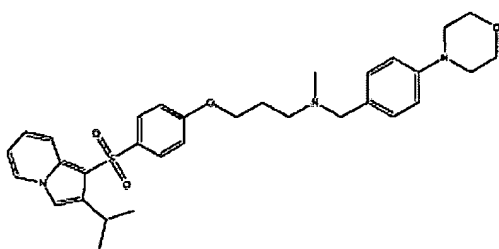
25



1-90C

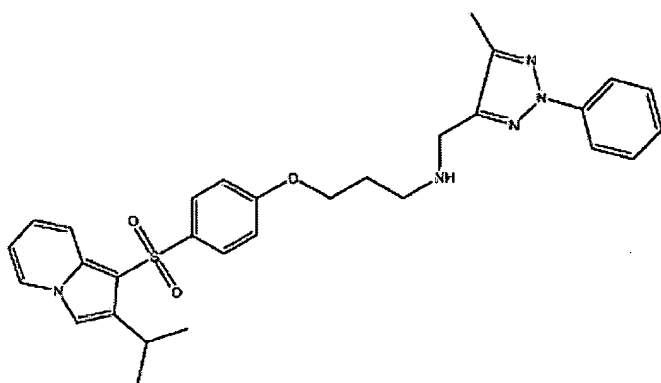
30

5



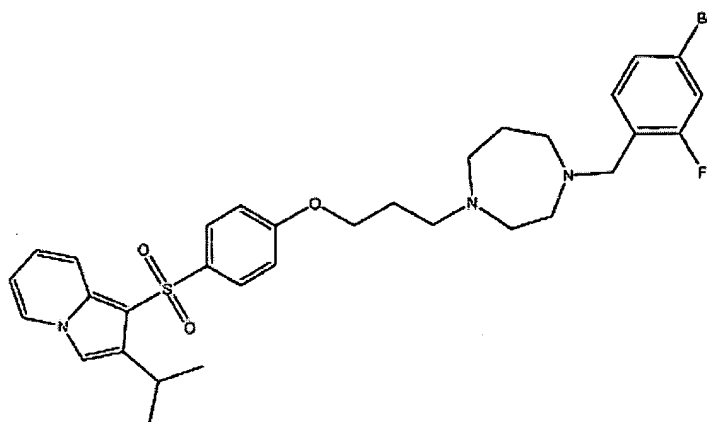
1-92A

10



1-92B

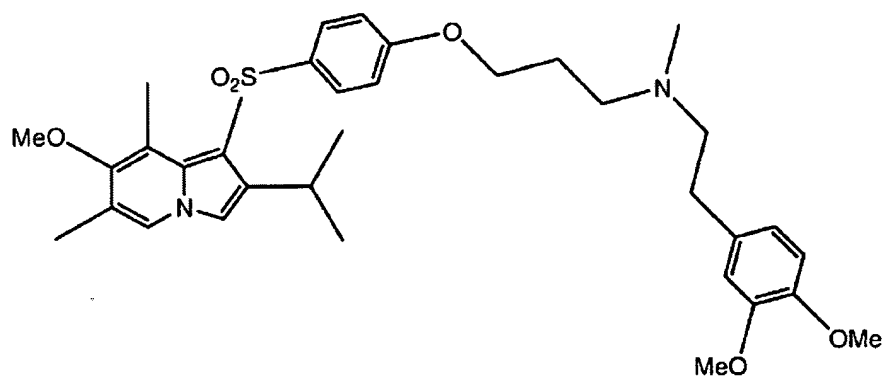
15



1-92C

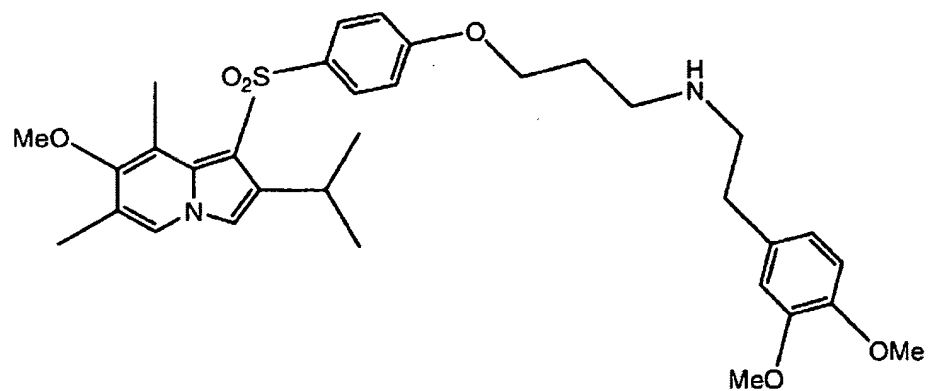
20

25

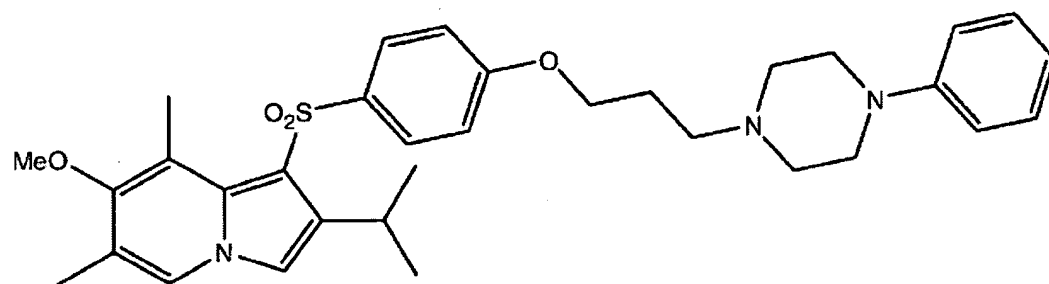


30

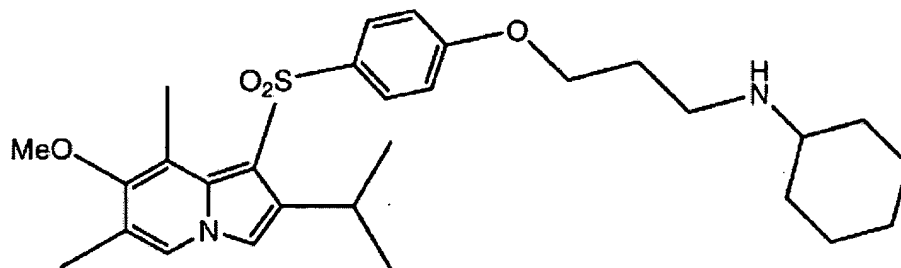
5



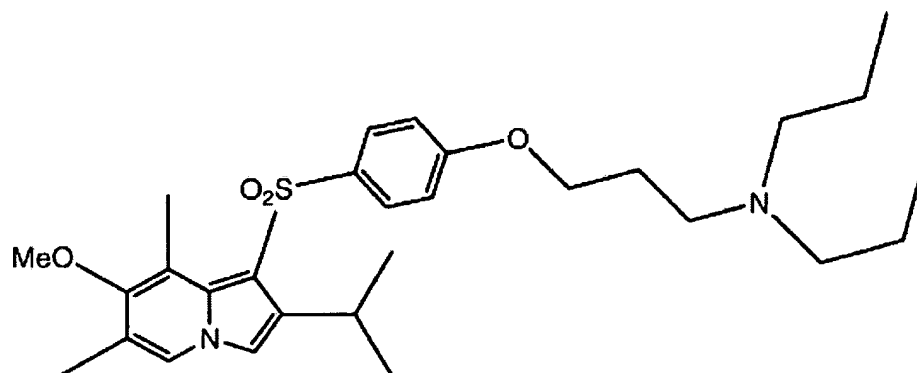
10



15



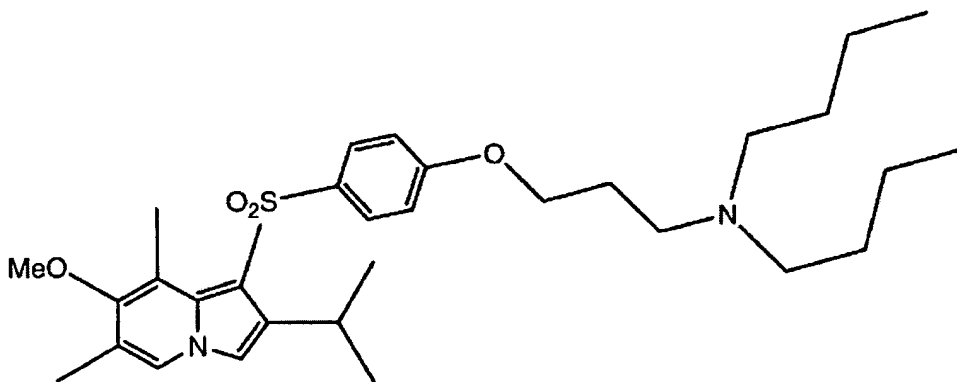
20



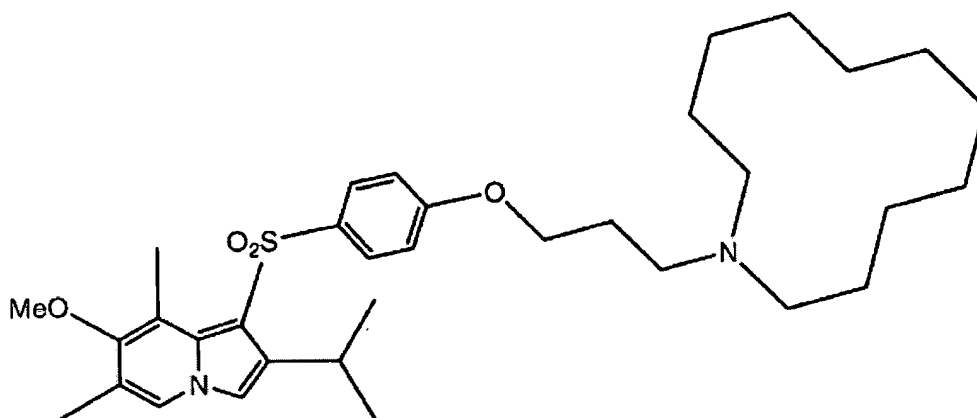
25

30

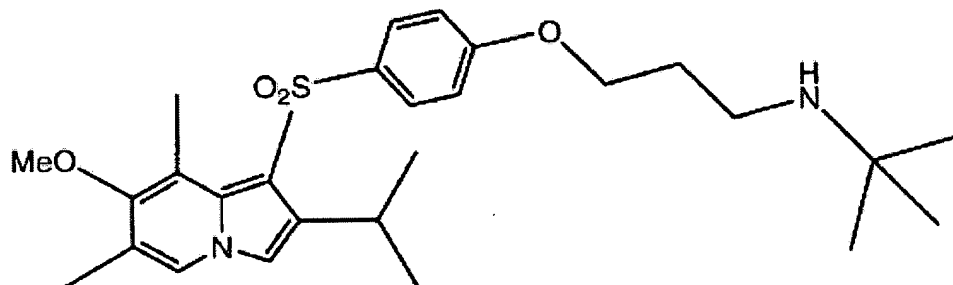
5



10

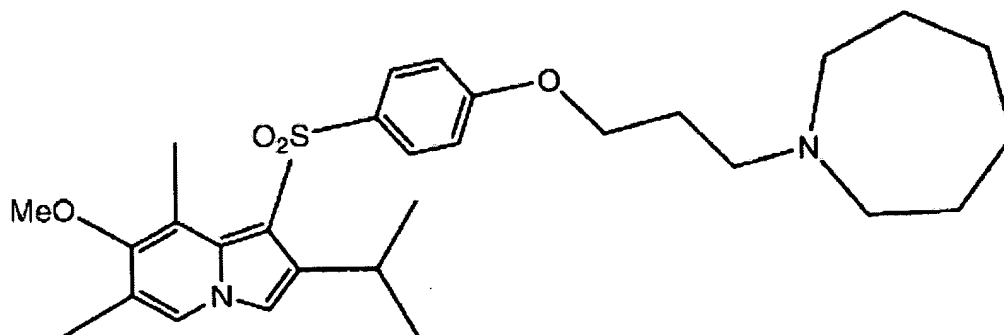


15



20

25



Os compostos estão opcionalmente na forma de um sal,
como um sal de oxalato, ou outro sal aqui revelado, como um
30 sal de césio, cloridrato ou sulfato. Os compostos estão

opcionalmente na forma de um sal, éster ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável.

Certos compostos aqui revelados podem existir em formas não solvatadas bem como formas solvatadas, incluindo 5 formas hidratadas. Em geral, as formas solvatadas são equivalentes a formas não solvatadas e devem ser englobadas dentro do escopo da presente invenção. Certos compostos podem existir em múltiplas formas cristalinas ou amorfas. Em geral, todas as formas físicas são equivalentes para os 10 usos contemplados pela presente e devem ser englobadas dentro do escopo da presente invenção.

Certos compostos aqui revelados possuem átomos de carbono assimétricos (centro óticos) ou ligações duplas; os racematos, diastereômeros, isômeros geométricos e isômeros 15 individuais são todos englobados no escopo da presente invenção.

Os compostos aqui revelados também podem conter proporções não naturais de isótopos atômicos em um ou mais dos átomos que constituem tais compostos. Por exemplo, os 20 compostos podem ser radiomarcados com isótopos radioativos, como, por exemplo, trítio (^3H), iodo-125 (^{125}I) ou carbono-14 (^{14}C). Todas as variações isotópicas dos compostos da presente invenção, radioativos ou não, devem ser englobadas dentro do escopo da presente invenção.

25 Em uma modalidade, opcionalmente, o composto reduz a produção de β amilóide, por exemplo, em pelo menos cerca de 5%, 10%, 15%, 20% ou mais, em células que superexpressam APP ou um fragmento desta.

Deve-se compreender que os compostos aqui revelados 30 podem conter centros quirais. Tais centros quirais podem

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

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

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

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

iv) síntese enzimática assimétrica, uma técnica
30 sintética em que pelo menos uma etapa da síntese usa uma

reação enzimática para obter um precursor enantiomericamente puro ou sintético enriquecido do enantiômero desejado;

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

10 vi) separações de diastereômeros – uma técnica em que um composto racêmico reage com um reagente enantiomericamente puro (o auxiliar quiral) que converte os enantiômeros individuais a diastereômeros. Os diastereômeros resultantes são então separados por cromatografia ou cristalização em virtude de suas
15 diferenças estruturais mais distintas e o auxiliar quiral depois removido para obter o enantiômero desejado;

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

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

racêmico ou catalisador sob condições cinéticas;

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

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

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

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

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

natureza quiral não racêmica da membrana que permite que apenas um enantiômero do racemato passe através.

Opcionalmente o composto é enantiomericamente enriquecido.

5 Métodos de Tratamento

São fornecidos métodos para o tratamento de um animal ou humano que sofre de uma doença associada com acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer, como doença de Alzheimer (DA), que compreende a administração de uma quantidade
10 terapêuticamente eficaz de um composto aqui revelado, ou um sal, éster ou pró-fármaco deste que é opcionalmente farmacologicamente aceitável.

A administração do composto em uma modalidade resulta em um ou mais de redução da produção de β -amilóide, deposição de β -amilóide, neurotoxicidade de β -amilóide
15 (incluindo hiperfosforilação anormal de tau) ou microgliose, ou combinação destes. Opcionalmente, o composto é caracterizado por reduzir a produção de β -amilóide, por exemplo, em pelo menos cerca de 5%, 10%, 15%,
20 20%, 25%, 30%, 50%, ou mais em células que superexpressam APP ou um fragmento desta, como medido, por exemplo, em um meio de cultura que compreende as células ou como medido de modo intracelular.

Como aqui usado, referência a composto que reduz a
25 produção de β -amilóide refere-se a um composto que reduz a produção de β -amilóide em células que superexpressam APP ou um fragmento desta, e as células podem ser, por exemplo, células de ovário da hamster chinês (CHO) que superexpressam APP, por exemplo, células CHO 7W WT APP751;
30 células 7W (wt APP751); células 7W6E; células 7Wsw; ou

células 7WvF.

É observado que quando as modalidades aqui reveladas referem-se a uma redução no β -amilóide em células que superexpressam APP, alternativamente, um aumento em α CTF (fragmento de APP α C-terminal, também conhecido como CTF- α) e/ou fragmento solúvel APPS α pode ser medido, por exemplo, em uma cultura de células ou de forma intracelular, quando eles são produzidos em quantidades aumentadas de APP uma vez que o composto faz a produção de β -amilóide diminuir.

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

Em uma modalidade adicional, é fornecido um método para o tratamento de animais ou humanos que sofrem de dano cerebral traumático (TBI). Em uma modalidade, a produção de β -amilóide, deposição de β -amilóide, neurotoxicidade de β -amilóide (incluindo hiperfosforilação anormal de tau) e/ou microgliose é reduzida. O método inclui a administração ao animal ou humano, por exemplo, imediatamente após TBI, de um a quantidade terapêuticamente eficaz de um composto aqui revelado, ou um sal, éster ou pró-fármaco deste que é opcionalmente farmacologicamente aceitável. O método pode incluir o tratamento contínuo com o composto por um período

de tempo prescrito. Foi mostrado que TBI aumenta a suscetibilidade ao desenvolvimento de DA, e assim, acredita-se, sem ser atado a teoria, que TBI acelera o acúmulo cerebral de β -amilóide e estresse oxidativo, que
5 pode funcionar sinergicamente para promover o surgimento ou controlar a progressão de DA. Portanto, o composto também pode diminuir a produção de β -amilóide como aqui revelado. Tratamento de animais ou humanos com o composto que sofrem de TBI pode continuar, por exemplo, por cerca de uma hora,
10 24 horas, uma semana, duas semanas, 1-6 meses, um ano, dois anos ou três anos.

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

Os métodos da presente invenção podem ser usados em modelos de animais transgênicos para DA, como, sem
20 limitação, modelos de camundongo PDAPP e TgAPPsw, que podem ser úteis para o tratamento, prevenção e/ou inibição das condições associadas com a produção de β -amilóide, deposição de β -amilóide, neurotoxicidade de β -amilóide (incluindo hiperfosforilação anormal de tau) e microgliose
25 no sistema nervoso central de tais animais ou em humanos. Modelos de animais transgênicos para DA podem ser construídos com o uso de métodos padrão conhecidos na técnica, como apresentado, por exemplo, sem limitação, nas Patentes United States Nos. 5.487.992; 5.464.764;
30 5.387.742; 5.360.735; 5.347.075; 5.298.422; 5.288.846;

5.221.778; 5.175.385; 5.175.384; 5.175.383; e 4.736.866.

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

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

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

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

semanas.

Devido ao fato de a maioria das doenças que têm acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer, como DA, serem demências cerebrais crônicas, progressivas, intratáveis, é contemplado que a duração do tratamento com os compostos aqui revelados pode durar por toda a vida do animal ou humano.

Métodos de ensaio *in vitro*

Métodos de ensaio *in vitro* disponíveis na técnica podem ser usados para avaliar os compostos para atividade na inibição de β -amilóide e para utilidade no tratamento de doenças associadas com superprodução e/ou acúmulo de β -amilóide. Em uma modalidade, um ensaio para determinar a capacidade dos compostos de diminuir a produção de β -amilóide é conduzido. Por exemplo, o composto de teste é exposto a células que superexpressam APP ou um fragmento desta; a produção de β -amilóide nas células é medida; e uma diminuição na produção de β -amilóide, por exemplo, de pelo menos cerca de 20% mais nas células que superexpressam APP ou um fragmento desta, é detectado como um indicador da utilidade terapêutica do composto para tratar animais ou humanos que sofrem de uma doença associada com acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer. O ensaio é conduzido com o uso de células que superexpressam APP ou um fragmento desta disponíveis na técnica como células de ovário de hamster chinês que superexpressam APP751. O β -amilóide medido, é, por exemplo, $A\beta$ 1-40, $A\beta$ 1-42, ou $A\beta$ 1-40 + $A\beta$ 1-42 total. Uma diminuição na produção de $A\beta$ 1-40 e/ou $A\beta$ 1-42, e, em particular, $A\beta$ 1-40 + $A\beta$ 1-42 total, de, por exemplo, pelo menos cerca de 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 50%, ou mais,

indica a eficácia terapêutica do composto para tratar animais ou humanos que sofrem de uma doença associada com acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer. As concentrações de β -amilóide podem ser medidas, por exemplo, de forma intracelular ou, por exemplo, extracelular no meio de cultura.

Os compostos podem ser rastreados em uma faixa de concentrações, por exemplo, cerca de 1 nM a 10 mM, cerca de 500 nM a 50 μ M, ou cerca de 5 μ M a 30 μ M.

10 Em uma modalidade, as células a serem testadas para uma redução na produção de β -amilóide em células são expostas ao composto de teste. No método, a concentração de β -amilóide (por exemplo, A β 1-40 e/ou A β 1-42) em células expostas ao composto pode ser medida e comparada com uma
15 medição de produção de β -amilóide em células não expostas, por exemplo, em uma passagem de controle em paralelo. Uma diminuição na produção de β -amilóide, isoladamente ou em combinação, por exemplo, de cerca de 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 50%, ou mais, nas células expostas comparadas às
20 células de controle indica a potencial eficácia terapêutica do composto para tratar animais ou humanos que sofrem de uma doença associada com acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer. Opcionalmente, a concentração total de β -amilóide (A β 1-40 + A β 1-42) é medida. O β -amilóide é medido,
25 por exemplo, no meio de cultura que compreende as células, ou de modo intracelular.

O método de medição de β -amilóide pode incluir o teste de um arranjo de compostos, por exemplo, em uma placa de 24 cavidades ou uma placa de 96 cavidades, bem como uma ou
30 mais amostras de controle. No ensaio, é freqüentemente

necessário que o composto seja incubado com as células por cerca de 4-48 horas, ou, por exemplo, 18-36 horas. β -amilóide pode ser detectado com o uso de um ensaio sanduíche de ELISA com o uso de anticorpos quantitativamente e enzimativamente rotulados, comercialmente disponíveis (com peroxidase de raiz forte) para A β 1-40 e A β 1-42 como descrito nos Exemplos. O ensaio de ELISA de anticorpo rotulado também pode requerer 24 horas para estar completo.

10 Células que podem ser usadas em ensaios para a medição da redução na produção de β -amilóide incluem células de mamíferos ou não mamíferos que superexpressam APP ou um fragmento desta, incluindo, sem limitação, células de ovário de hamster da China, por exemplo, células CHO 7W WT
15 APP751. Veja, por exemplo, Koo e Squazzo, J. Biol. Chem., Vol. 269, exemplar 26, 17386-17389, Jul, 1994. Linhagens de células transfectadas com APP foram descritas na técnica e incluem 7W (wt APP₇₅₁); 7W_{ΔC} (APP com deleção de quase toda a cauda citoplasmática (resíduo 710-751); 7W_{sw} (APP751 com
20 a dupla mutação "Swedish" KM651/652NL); e 7W_{vF} (APP751 com a mutação V698F). Veja, por exemplo Xia e cols., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 94, pp. 8208-8213, julho de 1997; e Perez, R. & Koo, E. (1997) em Processing of the β -Amyloid precursor Protein: Effects of C-Terminal Mutations
25 on Amyloid Production, eds. Iqbal, K., Winblad, B., Nishimura, T., Takeda, M. & Wisniewski, H. M. (J. Wiley & Sons, London), pp. 407-416. A APP que é superexpressa pode incluir transcritos de APP, como, sem limitação, APP751.

Métodos de Diagnóstico

30 Em uma modalidade adicional, é fornecido um método

para o diagnóstico ou determinação do risco de desenvolvimento de uma doença associada com acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer, como DA, em um animal ou humano, tomando uma primeira medida da concentração de β -amilóide a partir de um fluido corporal periférico como plasma, soro, sangue total, urina ou líquido cefalorraquidiano (CSF) do animal ou humano. Subseqüentemente, o método inclui a administração ao animal ou humano de uma quantidade eficaz para o diagnóstico de um composto como aqui revelado. Opcionalmente, o composto é um que diminui a produção de β -amilóide, por exemplo, em pelo menos cerca de 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 50%, ou mais, como medido, por exemplo, no meio de cultura de células que superexpressam APP ou um fragmento desta, ou como medido de modo intracelular. Uma Segunda medição (ponto final selecionado) da concentração de β -amilóide é tomada do plasma, soro, sangue total, urina ou CSF do animal ou humano em um momento posterior, e a diferença entre a primeira medição e a segunda medição é determinada. Uma mudança na concentração de β -amilóide no plasma, soro, sangue total, urina ou CSF na segunda medição comparada à primeira medição indica um risco de desenvolvimento ou um possível diagnóstico de uma doença associada com acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer no animal ou humano. Em uma modalidade, um aumento ou diminuição no β -amilóide periférico indica a presença de um acúmulo de β -amilóide cerebral, e, portanto, o risco de doença ou a presença de uma doença.

Acredita-se que, sem estar atado por qualquer teoria, os compostos possam causar um mudança na concentração de β -

amilóide no plasma, urina, soro, sangue total ou CSF.

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

Dosagens de exemplo do composto que podem ser administradas incluem 0,001-1,0 mg/kg de peso corporal, por exemplo, diariamente. Uma dose de exemplo de composto é cerca de 1 a 50 mg/kg de peso corporal por dia, 1 a 20 mg/kg de peso corporal por dia, ou 0,1 a cerca de 100 mg de quilograma de peso corporal do receptor por dia. Doses menores podem ser preferíveis, por exemplo, doses de 0,5-100 mg, 0,5-50 mg, 0,5-10 mg, ou 0,5-5 mg de quilograma de peso corporal por dia, ou, por exemplo, 0,01-0,5 mg de quilograma de peso corporal por dia. A faixa de dosagem

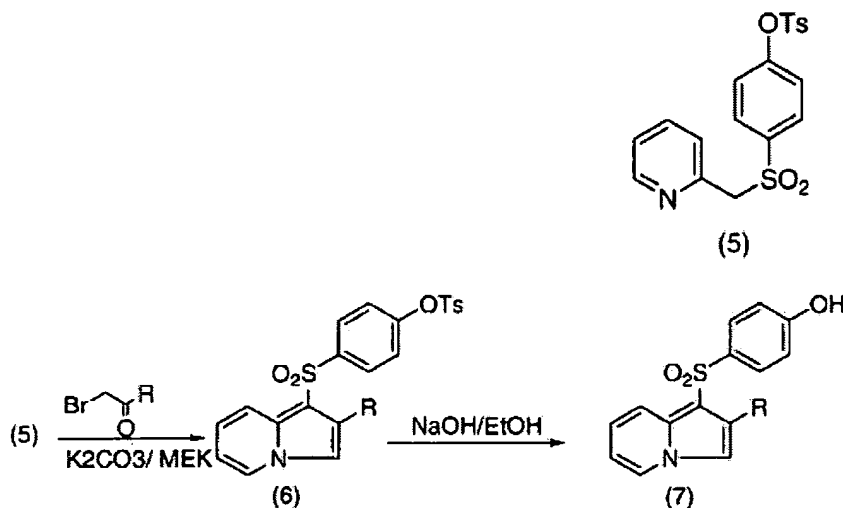
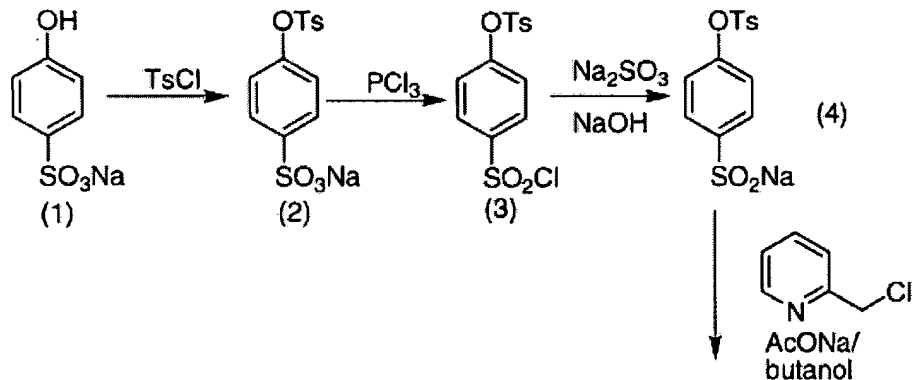
eficaz pode ser calculada com base na atividade do composto e outros fatores conhecidos na técnica de farmacologia.

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

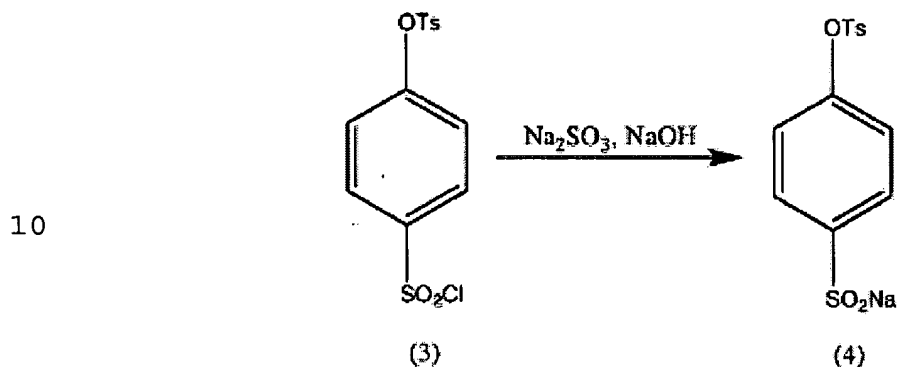
Síntese de Compostos

Os compostos aqui revelados podem ser feitos com o uso de técnicas sintéticas disponíveis na técnica.

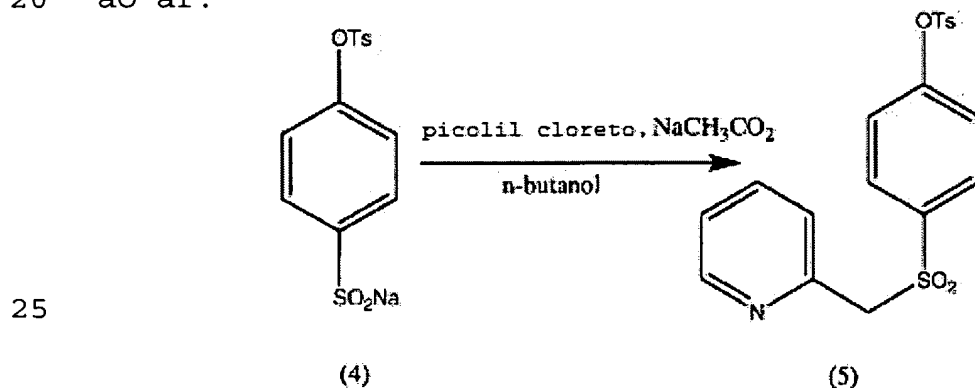
Um esquema sintético geral é mostrado abaixo:



P-Tosilado benzenossulfinato de sódio. A uma solução de sulfito de sódio (3 eq) em 1M hidróxido de sódio, é adicionado Cloreto de p-Tosilado benzenossulfonila e a reação é deixada em agitação, por exemplo, por 3 h. A
 5 reação é então filtrada e o composto seco ao ar, por exemplo, de um dia para o outro.

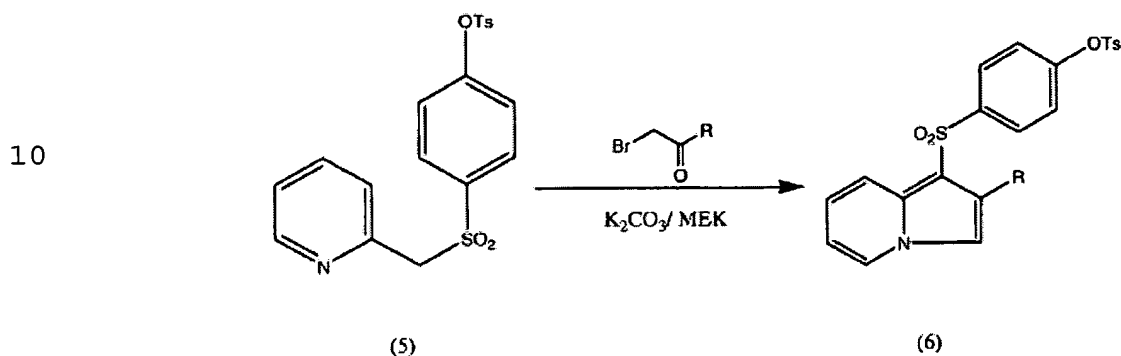


4-(Tosiloxi)fenil 2-picolil sulfona. A uma solução de p-Tosilado benzenossulfinato de sódio em n-butanol, é
 15 adicionado picolil cloreto (1,5 eq) e acetato de sódio (2 eq) e a reação refluxida de um dia para o outro. A reação é então deixada para resfriar e é despejada em água e a mistura agitada por, por exemplo, quinze minutos durante os
 20 quais ela é filtrada e lavada com água e deixada para secar ao ar.

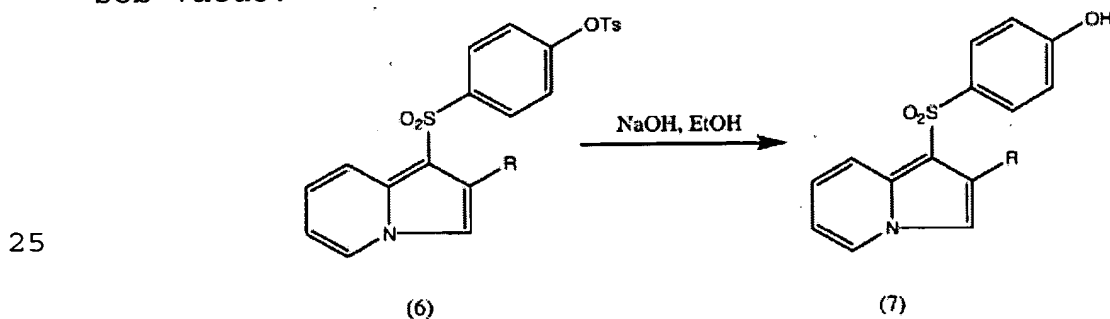


2-Isopropil-1-[[4-(tosiloxi)fenil]sulfonil]indolizina. A uma solução de 4-(Tosiloxi)fenil 2-picolil sulfona em um solvente orgânico, são adicionados 1-bromo-3-metil-2-
 30 butanona (2 eq) e K_2CO_3 (2 eq). A mistura é refluxida, por

exemplo, por 24 h. O meio de reação é então trazido de volta à temperatura ambiente, evaporado sob vácuo para remover o excesso de cetona e extraído, por exemplo, com acetato de etila: salmoura (1:1). A camada orgânica é seca sobre sulfato de sódio e evaporada sob vácuo restando um sólido que é purificado, por exemplo, por cromatografia em coluna.

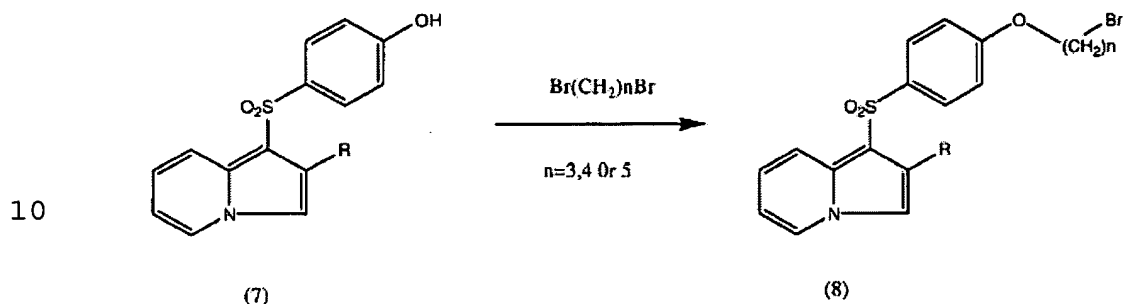


2-Isopropil-1-([4-hidroxifenil]sulfonil)indolizina. 2-
 15 Isopropil-1-[[4-(tosiloxi)fenil]sulfonil]indolizina é adicionada a uma mistura de etanol/água contendo NaOH (2M) e a mistura refluída por 24 h. Após resfriamento, a solução é também diluída com mais água e então extraída com éter. A camada aquosa é acidificada e extraída com acetato de
 20 etila, seca sobre sulfato de sódio e concentrada até secar sob vácuo.

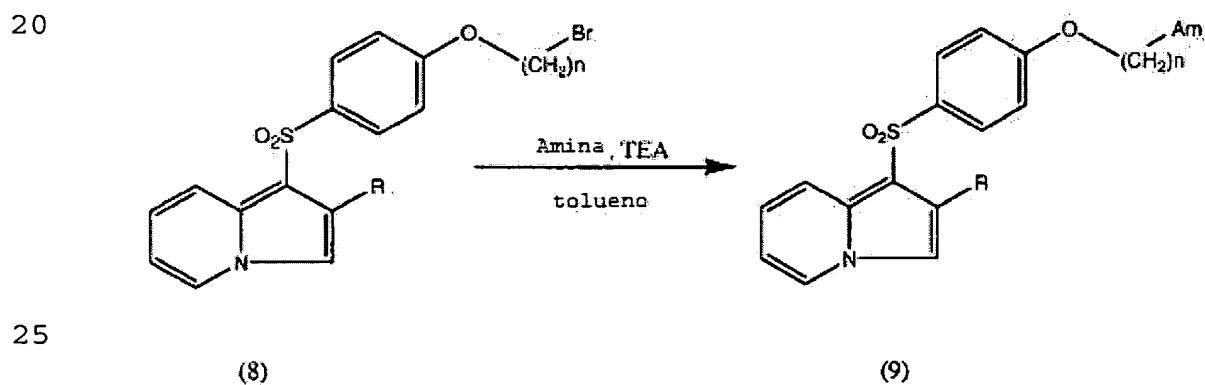


2-Isopropil-1-[[4-[(3-bromopropil)oxi]-fenil]sulfonil]indolizina. A uma solução de 2-isopropil-1-([4-hidroxifenil]sulfonil)indolizina em metil etil cetona, são
 30 adicionados K_2CO_3 (1,5 eq) e 1,3-dibromopropano (5 eq); a

mistura é colocada em refluxo, por exemplo, por 24 h. Depois da reação, a solução é evaporada até secar e extraída. A camada orgânica é seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob vácuo e o resíduo é purificado, por exemplo, por cromatografia. As frações homogêneas são reunidas e evaporadas até secar.



Compostos. 2-Isopropil-1-[[4-[(3-bromopropil)oxi]-fenil]sulfonil]indolizina, N-metil-N-(3,4-dimethoxifenetil) amina (2,5 eq) ou derivado desta e trietilamina (1,5 eq) são refluídas em tolueno por 24 h. O solvente é então eliminado sob vácuo e o resíduo é retido em H₂O. O meio é extraído com um solvente como CH₂Cl₂, seco sobre Na₂SO₄ e evaporado até secar. O óleo obtido é purificado via cromatografia flash.

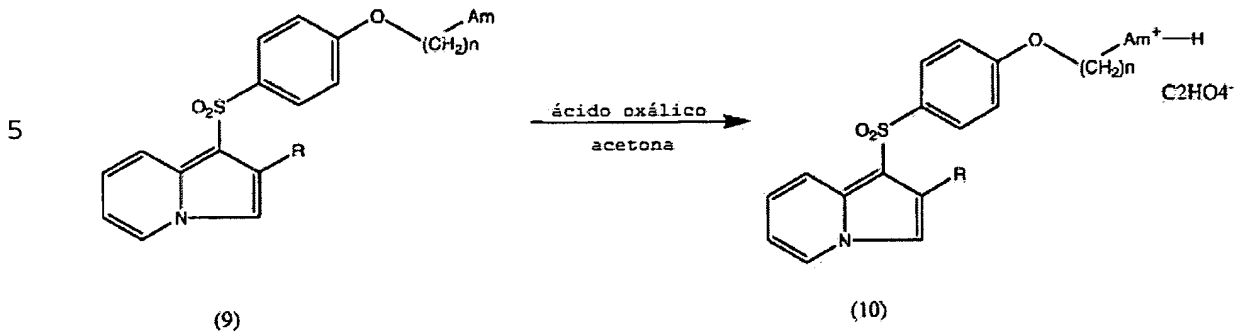


Sais de oxalato dos compostos. Os compostos são opcionalmente isolados como um sal como um sal de oxalato. A uma solução da base dissolvida em acetona, é adicionada uma quantidade estequiométrica de ácido oxálico e os

25

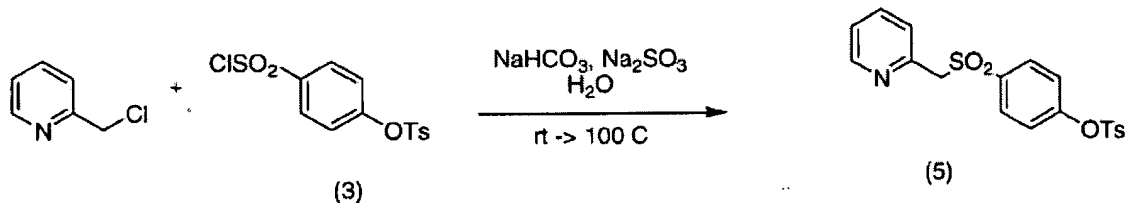
30

oxalatos correspondentes são recristalizados a partir de acetona ou mistura de isopropanol/hexano.

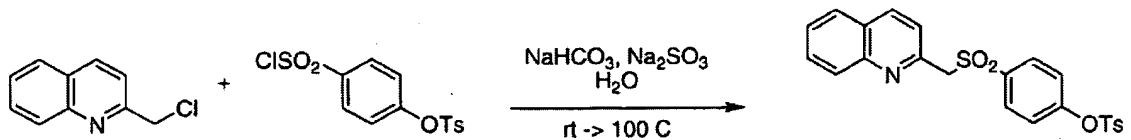


Com o uso dos procedimentos acima, por exemplo, com o reagente adequado para substituir a amina (Am), os compostos aqui revelados podem ser preparados.

Em uma outra modalidade, a transformação de composto (3) ao composto (5) pode ser implementada em uma reação de uma etapa como mostrado abaixo, que pode ser conduzida em um solvente aquoso:



Em uma outra modalidade, os reagentes são modificados e a reação pode ser conduzida como mostrado abaixo:



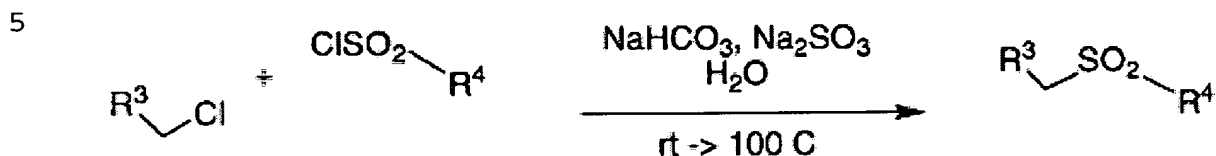
Portanto, em uma modalidade, é fornecido um método que compreende a reação de um heterociclo que compreende um grupo 2-clorometil (como 2-(clorometil)quinolina) com um cloreto de sulfonila, como um cloreto de benzeno sulfonila (como p-tosilado cloreto de benzenossulfonila) para formar uma ligação de sulfona entre o grupo metil no heterociclo e

25

30

o cloreto de sulfonila. A reação é conduzida em solvente aquoso na presença de bicarbonato de sódio e sulfito de sódio.

Em uma modalidade, a reação é representada por:



em que R³ é por exemplo, um heterociclo que é opcionalmente substituído, e R⁴ é, por exemplo, alquil
 10 opcionalmente substituído, alquenil, alquinil, aril, heterociclo, ou heteroaril.

Formulações farmacêuticas e métodos de administração

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

Os compostos aqui revelados que são administrados a animais ou humanos são dosados de acordo com prática médica padrão e conhecimento geral daqueles habilitados na técnica. Em particular, quantidades terapeuticamente
 30 eficazes dos compostos ou mais, podem ser administradas na

forma de dosagem unitária a animais ou humanos que sofrem de uma doença associada com acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer ou que sofrem de um dano cerebral traumático, bem como administradas diagnosticamente para o objetivo de
5 determinação do risco de desenvolvimento e/ou diagnóstico de uma doença associada com acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer.

A administração parenteral inclui as seguintes vias: intravenosa; intramuscular; intersticial; intra-arterial;
10 subcutânea; intra-ocular; intracraniana; intraventricular; intrasínovial; transepitelial, incluindo transdérmica, pulmonar via inalação, oftálmica, sublingual e bucal; tópica, incluindo oftálmica, dérmica, ocular, retal, ou inalação nasal via insuflação ou nebulização. A inalação
15 nasal é conduzida, por exemplo, com o uso de aerossóis, atomizadores ou nebulizadores.

Exemplos de quantidades adequadas de dosagem são, por exemplo, cerca de 0,02 mg a 1000 mg por dose unitária, cerca de 0,5 mg a 500 mg por dose unitária, ou cerca de 20
20 mg a 100 mg por dose unitária. A dosagem diária pode ser administrada em uma dose unitária única ou dividida em duas, três, ou quatro doses unitárias por dia. A duração do tratamento do agente ativo é, por exemplo, na ordem de horas, semanas, meses, anos ou por toda a vida. O
25 tratamento pode ser uma duração, por exemplo, de 1-7 dias, 1-4 semanas, 1-6 meses, 6-12 meses, ou mais.

O composto pode ser administrado ao SNC, por via parenteral ou intraperitoneal. Soluções do composto, por exemplo, como uma base livre ou um sal farmacologicamente
30 aceitável podem ser preparadas em água misturada com um

tensoativo adequado, como hidroxipropilcelulose. Dispersões também podem ser preparadas em glicerol, polietileno glicóis líquidos, e misturas desses, e em óleos. Sob condições comuns de estocagem e uso, essas preparações
5 podem conter um conservante e/ou antioxidantes para evitar o crescimento de microorganismos ou degeneração química.

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

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

um composto como aqui revelado, sacarose como um agente adoçante, metil e propilparabeno como conservantes, um corante e flavorizante. Adicionalmente, um composto pode ser incorporado em preparações e formulações de libderacao sustentada.

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

EXEMPLOS

Exemplo 1: Ensaio para medcao de A β 1-40 e/ou A β 1-42

10 Celulas de ovário de hamster chinês (CHO), estavelmente transfectadas com APP751 humanas (células CHO 7W WT APP751) são usadas. Veja, por exemplo, Koo e Squazzo, J. Biol. Chem., Vol. 269, exemplar 26, 17386-17389, Jul, 1994. As células sao mantidas em meio DMEM suplementado com
15 10% soro bovino fetal e 1X mistura de penicilina/estreptomicina/fungizona/glutamina (Cambrex, MD) geneticina como agente de seleção em frascos de cultura de celulas de 75 cm².

As células CHO 7W WT APP751 que superexpressam APP751
20 são plaqueadas em placas de cultura de 24 cavidades em 1 mL de meio de cultura. Cada composto é adicionado a células confluentes a uma concentração final de, por exemplo, 30 μ M, 10 μ M ou 3 μ M. Depois de 24 horas de tratamento, o meio de cultura é coletado e dissolvido 10 vezes e 2 vezes para
25 medição do nível de A β 1-40 e/ou A β 1-42, respectivamente. O controle é 1% DMSO. A β 1-40 e A β 1-42 sao determinados com o uso de ELISAs comercialmente disponíveis (Biosource, CA), seguindo as recomendações do fabricante.

Os resultados do efeito sobre A β 1-40 com compostos 1-
30 38, 1-50C e 1-36 a 10 μ M e 30 μ M são mostrados na Figura 1.

Os resultados do efeito sobre A β 1-40 com os compostos: 1-50E; 1-52A; 1-42B; 1-50D; 1-42A; 1-52B; 1-40; 1-50A; 1-50B; e 1-52C a 10 μ M e 30 μ M são mostrados na Figura 2.

Os resultados do efeito sobre A β 1-40 com os compostos: 1-76A; 1-52C; 1-50C e 1-76D a 0,3, 1,0, 3,0, 10 e 30 μ M são mostrados na Figura 3.

Os resultados do efeito sobre A β 1-42 com os compostos: 1-36; 1-38; 1-50C; 1-50E; 1-52A; 1-42B; 1-52B; 1-40; 1-50A; 1-50B; e 1-52C a 10 μ M e 30 μ M são mostrados na Figura 4.

Os resultados do efeito sobre A β 1-40 com os compostos: 1-90A; e 1-76C at 311M, 10 μ M e 30 μ M são mostrados na Figura 5.

Exemplo 2: Síntese

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

Os pontos de fusão são registrados com o uso de tubos capilares abertos em um aparelho de ponto de fusão Barnstead e não são corrigidos. Espectros de ^1H e ^{13}C RMN são registrados em modo transformado Fourier na força de campo especificada em um espectrômetro Varian AS500. os espectros são obtidos em soluções de CDCl_3 , em tubos de 5 mm de diâmetro, e a troca química em ppm é citada em relação

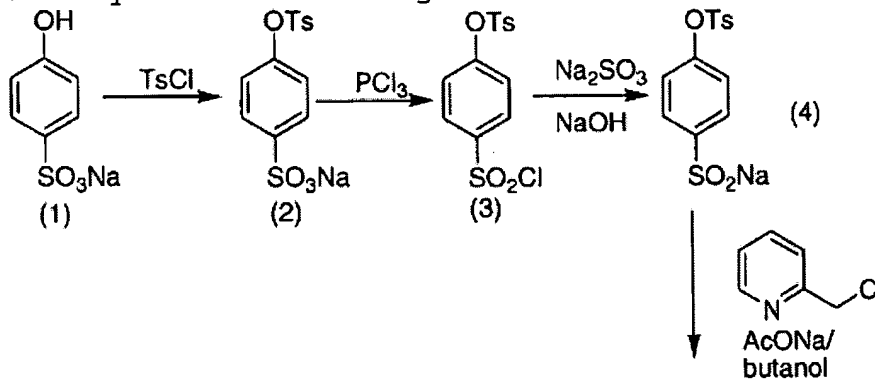
aos sinais residuais de clorofórmio (δ_H 7,25 ppm, ou δ_C 77,0 ppm). Multiplicidades no espectro de 1H RMN são descritas como: s = singleto, d = duplete, t = tripeteo, q= quarteto, m = multipeteo, br = amplo; as constantes de ligação são

5 relatadas em Hz. Espectros de massa de de baixa resolução (MS) são medidos em um espectrômetro Micromass Q-Tof API-US utilizando uma fonte de eletrospray Advion Bioscience Nanomate. As proporções de massa/carga de ion (m/z) são

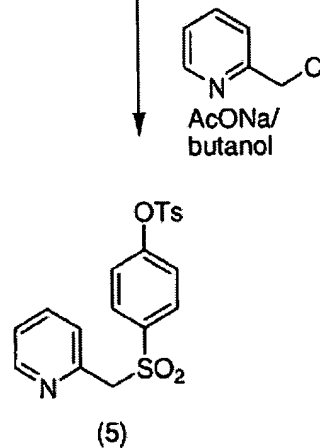
relatadas como valores em unidades de massa atômica.

10

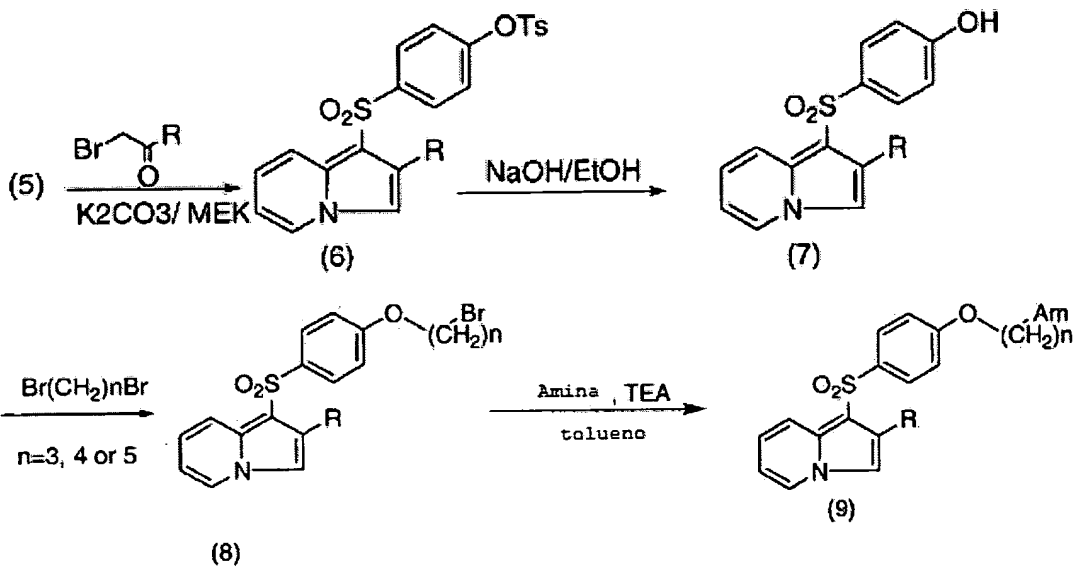
Um esquema sintético geral é mostrado abaixo:



15

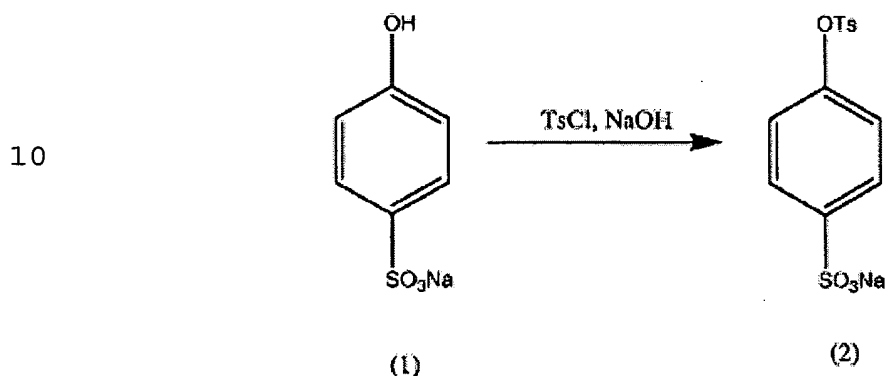


20

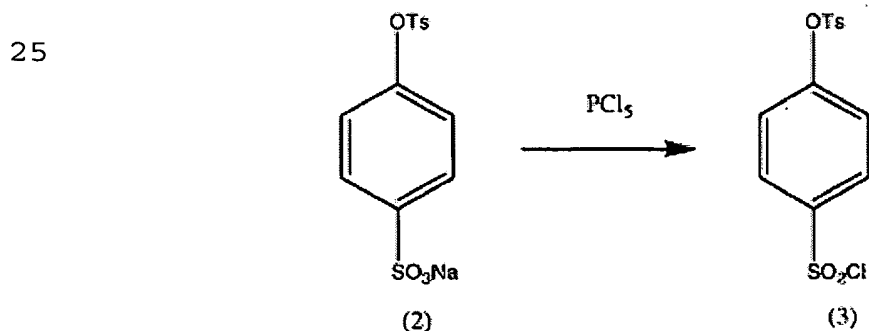


30

Sódio p-Tosilado benzenossulfato. Ao sódio benzenossulfato dissolvido em 1M NaOH é adicionado cloreto de toсила (2 eq.) e a reação é aquecida em um banho de vapor por 2,5 horas. A reação é então acidificada com 3N ácido clorídrico e então adicionada a gelo, filtrada e lavada bem com água, então éter frio para gerar o produto desejado como um sólido branco.

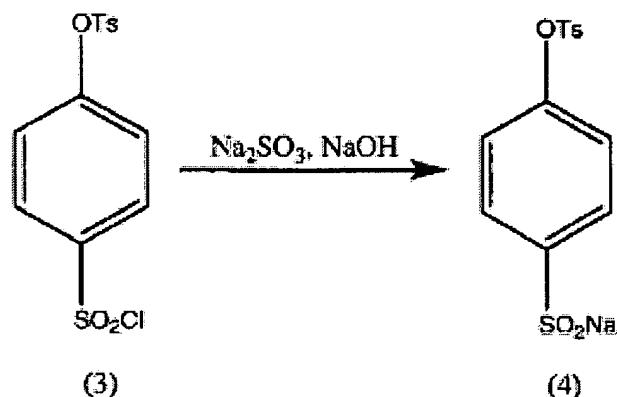


p-Tosilado cloreto de benzenossulfonila. A sódio p-tosilado benzenossulfato em pó foi adicionado pentacloreto de fósforo finamente dividido (2 eq.) em pequenas porções. A primeira porção reagiu de uma vez e a mistura de sólidos começou a liquefazer para assegurar agitação durante o restante da reação. Quando a adição foi completa, o xarope fino resultante é aquecido em um banho de óleo a 110°C por 10 horas, restando uma mistura quase transparente e cincolor. A mistura é então adicionada a gelo picado e os grãos são quebrados, filtrados, lavados bem com água e deixados para secar.



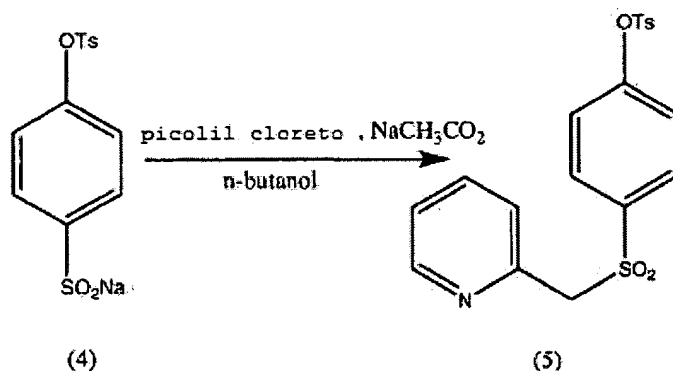
30 **P-Tosilado benzenossulfinato de sódio.** A uma solução

de sulfito de sódio (3 eq) em 1M hidróxido de sódio é adicionado p-tosilado cloreto de benzenossulfonila e a reação é deixada em agitação por 3 h. A reação é então filtrada e o composto foi seco ao ar de um dia para o



4-(Tosiloxi)fenil 2-picolil sulfona. A uma solução de p-Tosilado benzenossulfonato de sódio em n-butanol foi adicionado picolil cloreto (1,5 eq) e acetato de sódio (2

15 eq) e a reação refluxida de um dia para o outro. A reação é então deixada para resfriar e despejada em água e a mistura agitada por quinze minutos durante os quais ela foi filtrada e lavada com água e deixada para secar ao ar.

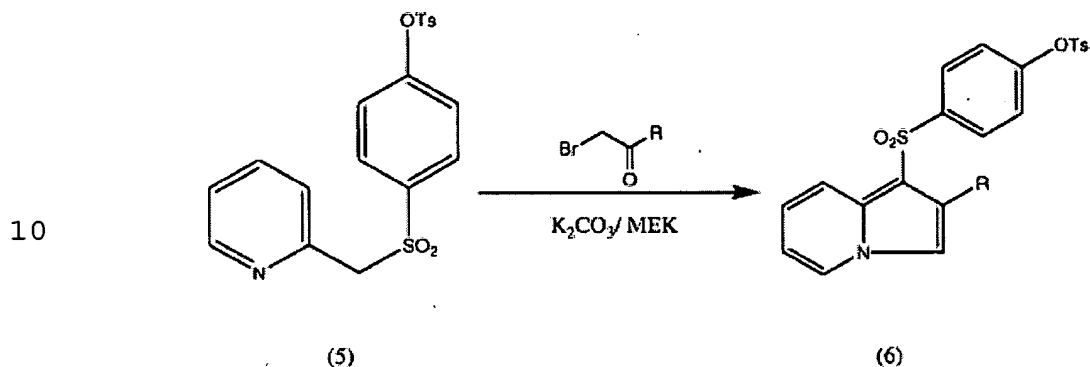


25 **2-Isopropil-1-[[4-(tosiloxi)fenil]sulfonil]indolizina.**

A uma solução de 4-Tosiloxi)fenil 2-picolil sulfona em metiletil cetona ou THF é adicionada 1-bromo-3-metil- 2-butanona (2 eq) e K_2CO_3 (2 eq). A mistura é refluxida por 24 h. O meio de reação é então trazido de volta à temperatura

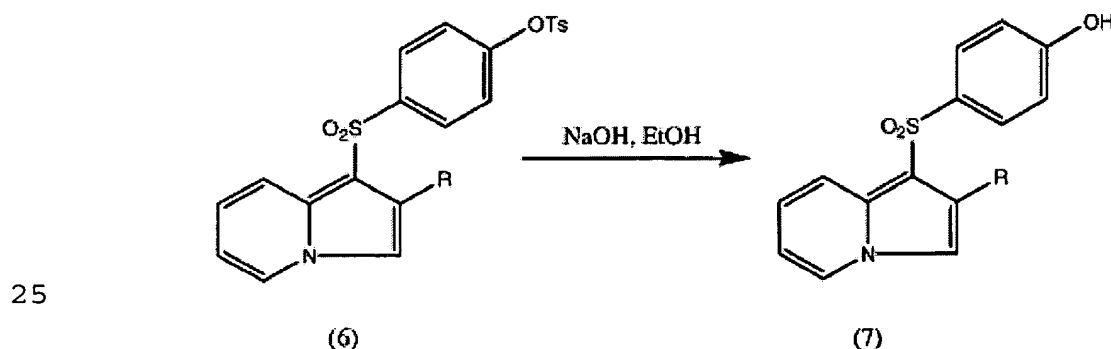
30 ambiente, cuidadosamente evaporado sob vácuo para remover o

excesso de cetona e extraída com acetato de etila:salmoura (1:1). A camada orgânica é seca sobre sulfato de sódio e evaporada sob vácuo restando um sólido amarelo que é purificado por cromatografia em coluna com o uso de uma eluição em etapas de 3:7 acetato de etila: hexano então 1:1 acetato de etila: hexano.



2-Isopropil-1-([4-hidroxifenil)sulfonil]indolizina. 2-Isopropil-1-[[4-(tosiloxi)fenil]sulfonil]indolizina é adicionada a uma mistura de etanol/água contendo NaOH (2M) e a mistura foi refluída por 24 h. Após resfriamento, a solução é também diluída com mais água e então extraída com éter. A camada aquosa foi acidificada e extraída com acetato de etila, seca sobre sulfato de sódio e concentrada até secar sob vácuo.

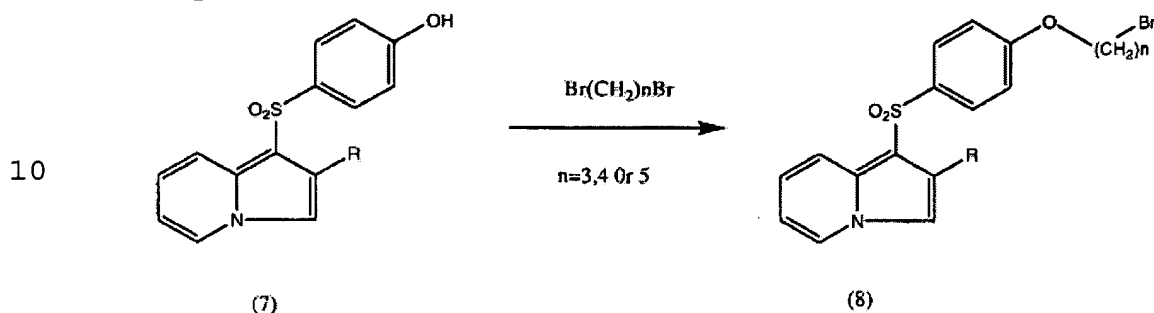
20



2-Isopropil-1-[[4-[(3-bromopropil)oxi]fenil]sulfonil]indolizina. A uma solução de 2-isopropil-1-[[4-hidroxifenil]sulfonil]indolizina em metil etil cetona é adicionado K_2CO_3 (1,5 eq) e 1,3-dibromopropano (5 eq); a

30

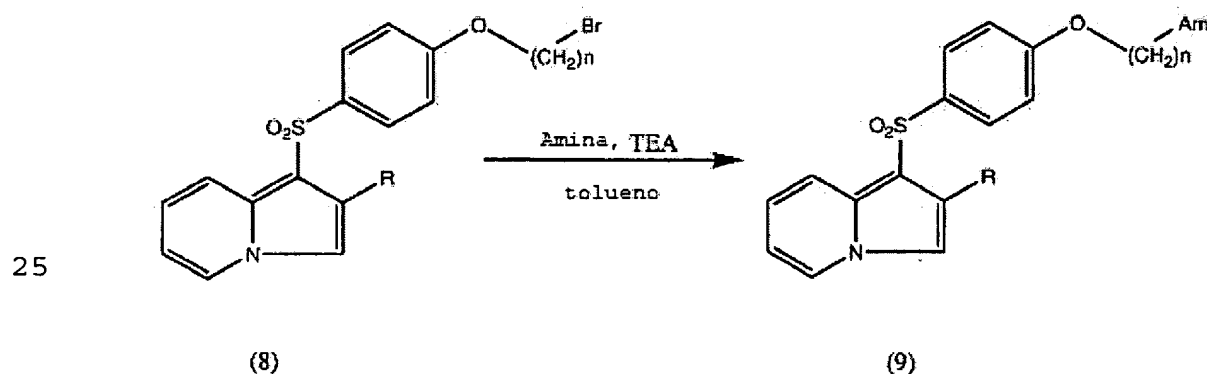
mistura é trazida a refluxo por 24 h. Depois da reação, a solução é evaporada até secar e extraída com salmoura/cloreto de metileno. A camada orgânica é seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob vácuo e o resíduo é purificado por cromatografia em uma coluna de sílica com cloreto de metileno como o eluente. As frações homogêneas são reunidas e evaporadas até secar.



Compostos. 2-Isopropil-1-[[4-[(3-bromopropil)oxi]-fenil]sulfonil]indolizina, N-metil-N-(3,4-dimetoxifenetil) amina (2,5 eq) ou derivado dessa, e trietilamina (1,5 eq) são refluídos em tolueno por 24 h. O solvente então é eliminado sob vácuo e o resíduo é retido em H₂O. O meio é extraído com CH₂Cl₂, seco sobre Na₂SO₄ e evaporado até secar. O óleo obtido é purificado via cromatografia flash com o uso de CH₂Cl₂/ MeOH como o eluente.

15

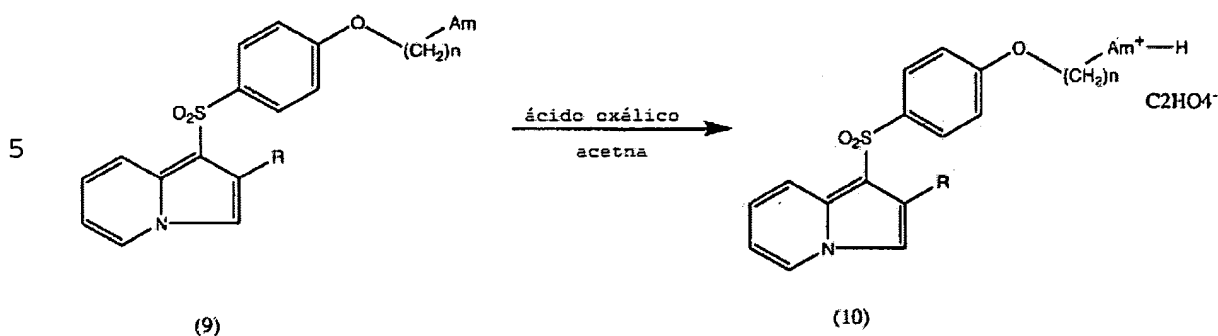
20



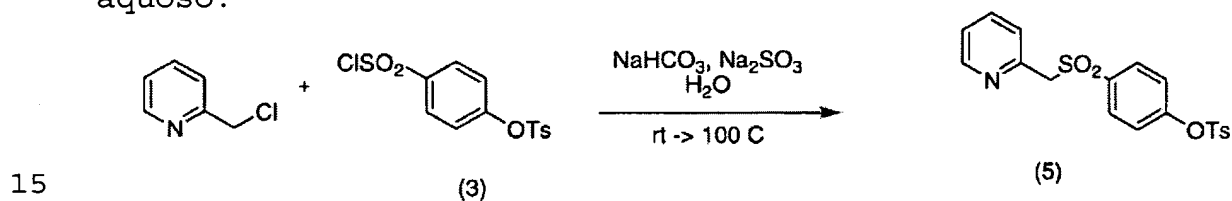
Sais de oxalato. Os compostos são isolados como o sal de oxalato. A uma solução da base dissolvida em acetona é adicionada uma quantidade estequiométrica de ácido oxálico

30

e os oxalatos correspondentes são recristalizados de acetona ou mistura de isopropanol/ hexano.



Alternativamente, a transformação de composto (3) ao
10 composto (5) é implementada em uma reação de uma etapa como
mostrado abaixo, que pode ser conduzida em um solvente
aquoso:



A uma solução de NaHCO (4,9 g, 58,38 mmol, 5 equiv.) e Na₂SO₃ (2,94 g, 23,35 mmol, 2 equiv.) em H₂O (20 mL) é lentamente adicionado o p-tosilado cloreto de benzenossulfonila (em porção) e a reação é agitada em rt (temperatura ambiente) por 2 horas. Então o composto hetrocíclico que contém 2-(clorometil), por exemplo, 2-(clorometil)quinolina (4,04 g, 11,7 mmol, 1 equiv.) é adicionado muito lentamente em porções e a reação é agitada 10 minutos em rt e então aquecida até 100°C por 5 horas. A
25 reação é resfriada até rt e extraída com DCM várias vezes. o produto bruto com 99 +% é usado para a próxima etapa sem purificação adicional.

Com o uso dos procedimentos acima com o reagente adequado para substituir a amina (Am) os seguintes
30 compostos foram obtidos como sais de oxalato e quimicamente

identificados como abaixo mostrado:

{3-[4-(2-Isopropil-indolizina-1-sulfonil)-fenoxi]-propil}-(3,4,5-trimetoxifenil)-amina (1-50A).

2-Isopropil-1-[[4-[(3-bromopropil)oxi]-fenil]sulfonil] indolizina (8), 3,4,5-Trimetoxianilina (2,5 eq), e trietilamina (1,5 eq) foram refluídas em tolueno por 24 h. O solvente foi então eliminado sob vácuo e o resíduo foi retido em H₂O. O meio foi extraído com CH₂Cl₂, seco sobre Na₂SO₄ e evaporado até secar. O óleo obtido foi purificado via cromatografia flash usando CH₂Cl₂/ MeOH como o eluente.

¹H RMN (500 MHz, acetona-d₆) δ 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 2,82-2,87 (m, 8H), 3,31 (t, J 6,5 Hz, 2H), 4,20 (t, J 6,1 Hz, 2H), 5,95-6,01 (m, 2H), 6,86 (dt, J = 1,0, 6,8 Hz, 1H), 7,05-7,09 (m, 2H), 7,17 (dd, J = 6,9, 9,2 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,84-7,87 (m, 2H), 8,21 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 6,9 Hz, 1H), ¹³C RMN (125MHz, acetona-d₆) ppm 25,8, 26,7, 42,2, 57,1, 61,6, 67,9, 92,3, 94,2, 110,2, 114,0, 114,4, 116,5, 119,6, 124,6, 128,5, 129,7, 131,7, 135,9, 139,3, 139,4, 147,6, 156,0, 163,9.

(3,5-Dimetoxi-fenil)-{3-[4-(2-isopropil-indolizina-1-sulfonil)-fenoxi]-propil}-amina (1-50B). 2-Isopropil-1-[[4-[(3-bromopropil)oxi]-fenil]sulfonil]indolizina(8), 3,5-dimetoxianilina (2,5 eq), e trietilamina (1,5 eq) foram refluídas em tolueno por 24 h. O solvente foi então eliminado sob vácuo e o resíduo foi retido em H₂O. O meio foi extraído com CH₂Cl₂, seco sobre Na₂SO₄ e evaporado até secar. O óleo obtido foi purificado via cromatografia flash com o uso de CH₂Cl₂/ MeOH como o eluente.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 3,32 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,55-3,64 (m, 1H), 3,74-3,77 (m,

6H), 4,09 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 5,81 (d, J = 2,1 Hz, 1H),
 5,85-5,90 (m, 1H), 6,72 (dt, J = 1,1, 6,8 Hz, 1H), 6,89-
 6,92 (m, 2H), 7,04-7,08 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,83- 7,86
 (m, 2H), 7,91-7,94 (m, 1H), 8,26 (d, J = 9,2 Hz, 1H), ¹³C
 5 RMN (125MHz, CDCl₃) ppm 24,5, 24,9, 28,8, 40,9, 55,1, 55,2,
 66,1, 89,8, 91,0, 91,7, 93,4, 107,8, 111,4, 112,6, 114,4,
 118,3, 122,5, 125,6, 128,0, 134,4, 137,2, 138,1, 149,9,
 161,6, 161,7.

[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-etil]-{3-[4-(2-isopropil-
 10 indolizina-1-sulfonil)-fenoxil]-propil}-amina (1-50C). 2-
 Isopropil-1-[[4-[(3-bromopropil)oxi]-fenil]sulfonil]
 indolizina(8), 2-(3,4-Dimetoxifenil)-etilamina (2,5 eq,
 e trietilamina (1,5 eq) foram refluídas em tolueno por 24
 h. O solvente foi então eliminado sob vácuo e o resíduo foi
 15 retido em H₂O. O meio foi extraído com CH₂Cl₂, seco sobre
 Na₂SO₄ e evaporado até secar. O óleo obtido foi purificado
 via cromatografia flash com o uso de CH₂Cl₂/ MeOH como o
 eluente.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,22 (d, J = 6,9 Hz, 6H),
 20 1,91-1,97 (m, 3H), 2,76 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,80 (t, J =
 6,9 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,55-3,61 (m, 1H),
 3,84 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,02 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 6,68-
 678 (m, 5H), 6,84-6,87 (m, 2H), 7,02-7,06 (m, 1H), 7,13 (s,
 1H), 7,80-7,83 (m, 2H), 7,91 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,24 (d,
 25 J = 9,2 Hz, 1H), ¹³C RMN (125MHz, CDCl₃) ppm 24,4, 24,8,
 29,3, 35,6, 46,5, 51,2, 55,8, 66,5, 107,8, 111,2, 111,3,
 111,9, 112,5, 114,3, 118,2, 120,5, 122,4, 125,6, 127,9,
 132,3, 134,3, 137,0, 138,0, 147,4, 148,9, 161,7.

Ciclohexil-{3-[4-(2-isopropil-indolizina-1-sulfonil)-
 30 fenoxil]-propil}-amina (1-52A). 2-Isopropil-1-[[4-[(3-

bromopropil)oxi]-fenil]sulfonil]indolizina (8), ciclohexil amina (2,5 eq), e trietilamina (1,5 eq) foram refluídas em tolueno por 24 h. O solvente foi então eliminado sob vácuo e o resíduo foi retido em H₂O. O meio foi extraído com 5 CH₂Cl₂, seco sobre Na₂SO₄ e evaporado até secar. O óleo obtido foi purificado via cromatografia flash com o uso de CH₂Cl₂/ MeOH como o eluente.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,61-1,71 (m, 3H), 1,81-1,86 (m, 2H), 2,24-2,29 (m, 2H), 10 2,46-2,52 (m, 1H), 3,03-3,10 (m, 1H), 3,15-3,23 (m, 1H), 3,53-3,60 (m, 1H), 4,09 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 6,72 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,86-6,90 (m, 2H), 7,04-7,09 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,81-7,84 (m, 2H), 7,93 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 9,02 (brs, 1H), ¹³C RMN (125MHz, CDCl₃) ppm 15 24,5, 24,7, 24,9, 25,7, 29,1, 42,1, 57,9, 65,4, 107,6, 111,4, 112,7, 114,4, 118,3, 122,6, 125,7, 128,0, 134,4, 137,6, 138,1, 161,1.

1-{4-[3-(Azaciclododec-1-il)-propoxil]-benzil}-2-isopropil-indolizina (1-76A). 2-Isopropil-1-[[4-[(3-bromopropil)oxi]-fenil]sulfonil]indolizina (8), 20 dodecametilenoimina (2,5 eq), e trietilamina (1,5 eq) foram refluídas em tolueno por 24 h. O solvente foi então eliminado sob vácuo e o resíduo foi retido em H₂O. O meio foi extraído com CH₂Cl₂, seco sobre Na₂SO₄ e evaporado até 25 secar. O óleo obtido foi purificado via cromatografia flash com o uso de CH₂Cl₂/ MeOH como o eluente.

¹H-NMR (500 MHz) ppm 8,16 (d, 1H, J=9,2Hz), 7,82 (d, 1H, J=6,8Hz), 7,74 (d, 2H, J=8,9Hz), 7,03 (m, 1H), 6,95 (ddd, 1H, J=1,0Hz, J=6,7Hz, J=9,1Hz), 6,80 (d, 2H, 30 J=8,9Hz), 6,61 (dt, 1H, J=1,2Hz, J=6,8Hz), 3,97 (t, 2H,

J=6Hz), 3,50 (sept, 1H, J=6,9Hz), 2,38 (t, 2H, J=6,6Hz), 2,24 (t, 4H, J=5,1Hz), 1,78 (quint, 2H, J=6,4Hz), 1,24 (m, 22H), 1,12 (d, 6H, J=6,9Hz), ¹³-C RMN (125 MHz) 24,5, 24,8, 25,1, 25,5, 25,8, 26,1, 26,4, 27,0, 51,1, 55,4, 66,6, 5 108,2, 111,3, 112,5, 114,5, 118,4, 122,8, 126,2, 128,0, 134,4, 136,5, 137,8, 161,9.

terc-Butil-{3-[4-(2-isopropil-indolizina-1-ilmetil)-fenoxi]-propil}-amina (176D). 2-Isopropil-1-[[4-[(3-bromopropil)oxi]-fenil]sulfonil]indolizina (8), terc-butyl
10 amina (2,5 eq), e trietilamina (1,5 eq) foram refluxadas em tolueno por 24 h. O solvente foi então eliminado sob vácuo e o resíduo foi retido em H₂O. O meio foi extraído com CH₂Cl₂, seco sobre Na₂SO₄ e evaporado até secar. O óleo obtido foi purificado via cromatografia flash com o uso de
15 CH₂Cl₂/ MeOH como o eluente.

¹H-NMR (500 MHz) ppm 1,13 (d, 6H, J=6,8Hz), 1,42 (s, 9H), 2,49 (quint, 2H, J=6,5Hz), 3,06 (m, 2H), 3,48 (sept., 1H, J=6,8Hz), 4,00 (t, 2H, J=5,8Hz), 6,64 (dt, 1H, J=1,0Hz, J=6,8Hz), 6,80 (d, 2H, J=8,9Hz), 6,98 (m, 1H), 7,05 (s, 20 1H), 7,74 (d, 2H, J=8,9Hz), 7,84 (d, 1H, J=6,8Hz), 8,15 (d, 1H, J=9,2Hz), 8,88 (s, 1H), ¹³-C RMN (125 MHz) 24,5, 24,9, 26,0, 26,1, 39,5, 58,1, 65,5, 107,6, 114,4, 112,7, 114,4, 118,3, 122,6, 125,7, 128,0, 134,5, 137,6, 138,2, 161,2.

Dihexil-{3-[4-(2-isopropil-indolizina-1-ilmetil)-fenoxi]-propil}-amina (1-86A). 2-Isopropil-1-[[4-[(3-bromopropil)oxi]-fenil]sulfonil]indolizina (8), di-n-hexil
25 amina (2,5 eq), e trietilamina (1,5 eq) foram refluxadas em tolueno por 24 h. O solvente foi então eliminado sob vácuo e o resíduo foi retido em H₂O. O meio foi extraído com
30 CH₂Cl₂, seco sobre Na₂SO₄ e evaporado até secar. O óleo

obtido foi purificado via cromatografia flash com o uso de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ como o eluente.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) ppm 0,86 (t, 6H, $J=6,8\text{Hz}$), 1,22 (d, 6H, $J=6,9\text{Hz}$), 1,28 (m, 12H), 1,42 (m, 4H, $J=5,6\text{Hz}$), 1,92
5 (m, 2H), 2,42 (m, 4H), 2,58 (m, 2H), 3,59 (sept, 1H, $J=6,8\text{Hz}$), 4,03 (t, 2H, $J=6,3\text{Hz}$), 6,71 (dt, 1H, $J=1,1\text{Hz}$, $J=6,8\text{Hz}$), 6,89 (d, 2H, $J=8,9\text{Hz}$), 7,05 (ddd, 1H, $J=0,9\text{Hz}$, $J=6,7\text{Hz}$, $J=9,1\text{Hz}$), 7,13 (s, 1H), 7,83 (d, 2H, $J=8,9\text{Hz}$),
10 7,91 (d, 1H, $J=6,9\text{Hz}$), 8,25 (d, 1H, $J=9,1\text{Hz}$), $^{13}\text{-C RMN}$ (125 MHz) 14,3, 22,9, 24,8, 25,1, 27,4, 32,0, 50,6, 54,4, 66,8, 108,2, 118,6, 112,8, 114,6, 118,6, 122,7, 125,9, 128,2, 134,6, 137,1, 138,4, 162,2.

2-Isopropil-1-{4-[3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propoxil]-benzil}-indolizina (1-50E). 2-Isopropil-1-[[4-[(3-
15 bromopropil)oxi]-fenil]sulfonil]indolizina (8), 4-fenilpiperidine (2,5 eq), e trietilamina (1,5 eq) foram refluídas em tolueno por 24 h. O solvente foi então eliminado sob vácuo e o resíduo foi retido em H_2O . O meio foi extraído com CH_2Cl_2 , seco sobre Na_2SO_4 e evaporado até
20 secar. O óleo obtido foi purificado via cromatografia flash com o uso de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ como o eluente.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) ppm 1,23 (d, 6H, $J=6,9\text{Hz}$), 2,04 (d, 3H, $J=13,6\text{Hz}$), 2,44 (bs, 4H), 2,75 (bs, 3H), 3,10 (bs, 2H), 3,58 (m, 3H), 4,12 (t, 2H, $J=5,7\text{Hz}$), 6,73 (dt, 1H, $J=1,1\text{Hz}$, $J=6,8\text{Hz}$), 6,89 (d, 2H, $J=8,9\text{Hz}$), 7,07 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,30 (m, 6H), 7,85 (d, 2H, $J=8,9\text{Hz}$), 7,93 (d, 1H, $J=6,8\text{Hz}$), 8,25 (d, 1H, $J=9,1\text{Hz}$), $^{13}\text{-C RMN}$ (125 MHz) 24,8, 25,2, 118,6, 112,9, 114,6, 118,6, 122,9, 126,0, 127,1, 128,3, 129,1, 134,7, 138,4.

30 **(3,4-Dimetoxi-fenil)-{3-[4-(2-isopropil-indolizin-1-**

ilmetil)-fenoxi]-propil}-amina (1-42A). 2-Isopropil-1-[[4-
[(3-bromopropil)oxi]-fenil]sulfonil]indolizina (8), 3,4-
Dimetoxianilina (2,5 eq) , e trietilamina (1,5 eq) foram
refluídas em tolueno por 24 h. O solvente foi então
5 eliminado sob vácuo e o resíduo foi retido em H₂O. O meio
foi extraído com CH₂Cl₂, seco sobre Na₂SO₄ e evaporado até
secar. O óleo obtido foi purificado via cromatografia flash
com o uso de CH₂Cl₂/ MeOH como o eluente.

¹H-NMR (500 MHz) ppm 1,23 (d, 6H, J=6,8Hz), 1,59 (bs,
10 1H), 2,10 (quint, 2H, J=6,3Hz), 3,30 (t, 2H, J=6,6Hz), 3,59
(td, 1H, J=6,8Hz, J=13,7Hz), 3,83 (s, 3H), 3,86 (s, 3H),
4,12 (t, 2H, J=5,9Hz), 6,17 (dd, 1H, J=2,5Hz, J=8,5Hz),
6,26 (m, 3H), 6,34 (d, 1H, J=2,5Hz), 6,73 (td, 4H, J=5,9Hz,
J=6,8Hz), 6,92 (d, 2H, J=8,8Hz), 7,06 (dd, 1H, J=6,8Hz,
15 J=9,1Hz), 7,13 (s, 1H), 7,85 (d, 2H, J=8,8Hz), 7,92 (d, 1H,
J=6,8Hz), 8,26 (d, 1H, J=9,2Hz), 13-C RMN (125 MHz) 24,5,
24,9, 29,0, 41,8, 55,7, 56,6, 56,7, 66,2, 99,0, 100,7,
103,6, 106,4, 112,6, 113,1, 113,3, 114,4, 118,4,
122,5, 125,6, 128,0, 134,4, 137,3, 138,2, 140,6, 141,7,
20 142,2, 142,9, 150,1, 161,6.

**[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-etil]-{3-[4-(2-isopropil-
indolizin-1-ilmetil)-fenoxi]-propil}-metil-amina (1-38).**

2-Isopropil-1-[[4-[(3-bromopropil)oxi]-fenil]sulfonil]
indolizina (8), [2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]-metil amina
25 (2,5 eq), e trietilamina (1,5 eq) foram refluídas em
tolueno por 24 h. O solvente foi então eliminado sob vácuo
e o resíduo foi retido em H₂O. O meio foi extraído com
CH₂Cl₂, seco sobre Na₂SO₄ e evaporado até secar. O óleo
obtido foi purificado via cromatografia flash com o uso de
30 CH₂Cl₂/ MeOH como o eluente.

¹H-NMR (500 MHz) ppm 1,21 (d, 6H, J=6,9Hz), 1,96 (quint, 2H, J=6,7Hz), 2,33 (s, 3H), 2,61 (m, 5H), 2,73 (dd, 3H, J=5,9Hz, J=9,6Hz), 3,58 (sept, 1H, J=6,8Hz), 3,83 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,99 (t, 2H, J=6,3Hz), 6,72 (m, 4H),
 5 6,88 (d, 2H, J=8,9Hz), 7,04 (ddd, 1H, J=0,9Hz, J=6,7Hz, J=9,1Hz), 7,12 (s, 1H), 7,82 (d, 2H, J=8,9Hz), 7,91 (d, 1H, J=6,7Hz), 8,24 (d, 1H, J=9,1Hz), ¹³-C RMN (125 MHz) 24,5, 24,8, 26,9, 33,2, 42,1, 53,8, 55,8, 55,9, 59,6, 66,3, 111,2, 111,3, 112,0, 112,6, 114,4, 118,3, 120,5, 122,4,
 10 125,6, 127,9, 134,3, 136,9, 138,1, 147,3, 148,9, 161,8.

Dibutil-{3-[4-(2-isopropil-indolizina-1-ilmetil)-fenoxi]-propil}-amina (1-52C). 2-Isopropil-1-[[4-[(3-bromopropil)oxi]-fenil]sulfonil]indolizina (8), di-n-butyl amina (2,5 eq), e trietilamina (1,5 eq) foram refluídas em
 15 tolueno por 24 h. O solvente foi então eliminado sob vácuo e o resíduo foi retido em H₂O. O meio foi extraído com CH₂Cl₂, seco sobre Na₂SO₄ e evaporado até secar. O óleo obtido foi purificado via cromatografia flash com o uso de CH₂Cl₂/ MeOH como o eluente.

¹H-NMR (500 MHz) ppm 0,89 (t, 6H, J=7,4Hz), 1,21 (d, 6H, J=6,8Hz), 1,31 (sext., 4H, J=7,5Hz), 1,51 (m, 4H), 2,03 (m, 2H), 2,57 (bs, 4H), 2,74 (bs, 2H), 3,57 (sept., 1H, J=6,8Hz), 4,04 (t, 2H, J=6,1Hz), 6,71 (dt, 1H, J=0,7Hz, J=6,8Hz), 6,88 (d, 2H, J=8,8Hz), 7,05 (dd, 1H, J=6,8Hz, J=9,1Hz), 7,13 (s, 1H), 7,82 (d, 2H, J=8,8Hz), 7,92 (d, 1H, J=6,9Hz), 8,24 (d, 1H, J=9,2Hz), ¹³-C RMN (125 MHz) 13,9, 20,5, 24,5, 24,8, 50,3, 53,5, 66,1, 107,8, 111,3, 112,6, 114,3, 118,3, 122,4, 125,6, 127,9, 134,3, 137,0, 138,0, 161,6.

30 **4-(2-isopropil-indolizina-1-sulfonil)-fenil éster de**

ácido tolueno-4-sulfônico (SrOTs) (6).

¹H-NMR (500 MHz) ppm 1,20 (d, 6H, J=6,9Hz), 2,47 (s, 3H), 3,51 (sept., 1H, J=6,8Hz), 6,77 (dt, 1H, J=1,2Hz, J=6,8Hz), 7,09 (m, 4H), 7,32 (d, 2H, J=8,0Hz), 7,68 (d, 2H, J=8,3Hz), 7,84 (d, 2H, J=8,9Hz), 7,96 (d, 1H, J=6,8Hz), 8,23 (d, 1H, J=9,2Hz), ¹³-C RMN (125 MHz) 21,7, 24,4, 24,9, 1H,8, 113,0, 118,2, 122,8, 123,1, 125,9, 127,7, 128,5, 129,9, 131,8, 134,9, 138,4, 143,8, 145,8, 151,9.

2-Isopropil-1-{4-[3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propoxi]-benzenossulfonil}indolizina (1-50D). 2-Isopropil-1-[[4-[(3-bromopropil)oxi]-fenil]sulfonil]indolizina (8), 1-fenilpiperazina (2,5 eq), e trietilamina (1,5 eq) foram refluídas em tolueno por 24 h. O solvente foi então eliminado sob vácuo e o resíduo foi retido em H₂O. O meio foi extraído com CH₂Cl₂, seco sobre Na₂SO₄ e evaporado até secar. O óleo obtido foi purificado via cromatografia flash com o uso de CH₂Cl₂/ MeOH como o eluente.

¹H-NMR (500 MHz) ppm 1,23 (d, 6H, J=6,9Hz), 1,98 (quint, 2H, J=6,6Hz), 2,07 (td, 2H, J=2,2Hz, J=4,4Hz), 2,53 (t, 2H, J=7,0Hz), 2,57 (m, 4H), 2,87 (bs, 1H), 3,16 (m, 4H), 3,62 (sept., 1H, J=6,9Hz), 4,15 (t, 2H, J=6,4Hz), 6,79 (t, 1H, J=7,3Hz), 6,84 (dt, 1H, J=1,1Hz, J=6,8Hz), 6,94 (d, 2H, J=8,0Hz), 7,06 (d, 2H, J=8,9Hz), 7,16 (ddd, 1H, J=0,9Hz, J=6,8Hz, J=9,1Hz), 7,22 (dd, 2H, J=7,4Hz, J=8,6Hz), 7,50 (s, 1H), 7,86 (d, 2H, J=8,9Hz), 8,22 (d, 1H, J=9,2Hz), 8,31 (d, 1H, J=6,9Hz), ¹³-C RMN (125 MHz) 25,8, 26,6, 28,3, 50,7, 55,0, 56,3, 68,3, 110,2, 113,9, 114,4, 116,4, 117,5, 119,6, 120,8, 124,5, 128,4, 129,7, 130,7, 135,9, 139,3, 153,5, 164,0.

{3-[4-(2-Isopropil-indolizina-1-sulfonil)-fenoxi]-propil}-

(3,4,5-trimetoxibenzil)-amina (1-42B). 2-Isopropil-1-[[4-
 [(3-bromopropil)oxi]-fenil]sulfonil]indolizina (8), 3,4,5-
 Trimetoxibenzilamina (2,5 eq) , e trietilamina (1,5 eq)
 foram refluídas em tolueno por 24 h. O solvente foi então
 5 eliminado sob vácuo e o resíduo foi retido em H₂O. O meio
 foi extraído com CH₂Cl₂, seco sobre Na₂SO₄ e evaporado até
 secar. O óleo obtido foi purificado via cromatografia flash
 com o uso de CH₂Cl₂/ MeOH como o eluente.

¹H-NMR (500 MHz) ppm 1,13 (d, 6H, J=6,9Hz), 1,18 (s,
 10 1H), 1,92 (m, 4H), 2,75 (t, 2H, J=6,9Hz), 3,39 (s, 1H),
 3,49 (sept,, 1H, J=6,9Hz), 3,67 (s, 2H), 3,74 (s, 9H), 3,99
 (t, 2H, J=6,1Hz), 6,48 (s, 2H), 6,62 (dt, 1H, J=1,1Hz,
 J=6,8Hz), 6,80 (d, 2H, J=8,9Hz), 6,96 (ddd, 1H, J=0,9Hz,
 J=6,7Hz, J=9,1Hz), 7,04 (s, 1H), 7,74 (d, 2H, J=8,9Hz),
 15 7,83 (d, 1H, J=6,8Hz), 8,15 (d, 1H, J=9,2Hz), ¹³-C RMN (125
 MHz) 24,8, 29,2, 29,7, 54,1, 60,7, 66,5, 105,0, 111,4,
 112,6, 114,4, 118,3, 122,5, 125,7, 127,9, 134,3, 137,0,
 138,1, 153,2, 161,7.

4-(piridin-2-ilmetanossulfonil)-fenil éster de ácido
 20 Tolueno-4-sulfônico (5).

¹H-NMR (500 MHz) ppm 2,48 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 7,10
 (d, 2H, J=8,7Hz), 7,26 (m, 1H), 7,35 (d, 2H, J=8,1Hz), 7,46
 (d, 2H, J=7,8Hz), 7,61 (d, 2H, J=8,7Hz), 7,70 (d, 31-1,
 J=8,1Hz), 8,40 (d, 11-1, J=4,2Hz), ¹³-C RMN (125 MHz) 21,6,
 25 64,6, 122,9, 123,5, 125,8, 128,5, 130,0, 130,4, 131,8,
 136,8, 136,9, 140,0, 148,6, 149,7, 153,4.

1-[4-(3-Bromo-propoxi)-benzenesulfonil]-2-isopropil-
 indolizina (8)

¹H-NMR (500 MHz) ppm 1,24 (d, 6H, J=6,8Hz), 2,32 (
 30 quint, 2H, J=6,1Hz), 3,60 (m, 3H), 4,13 (t, 2H, J=5,8Hz),

6,73 (dd, 1H, J=3,8Hz, J=9,8Hz), 6,92 (d, 2H, J=8,9Hz),
7,06 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,86 (d, 2H, J=8,8Hz), 7,93 (d,
1H, J=6,9Hz), 8,26 (d, 1H, J=9,2Hz), ¹³-C RMN (125 MHz)
24,8, 25,1, 29,8, 32,3, 65,8, 108,1, 118,6, 122,7, 125,9, 128,3, 134,7, 137,6, 138,4, 161,7.

4-[4-(quinolin-2-ilmetanosulfonil)-fenoxi]-fenil éster de ácido tolueno-4-sulfônico: A uma solução de NaHCO₃ (4,9 g, 58,38 mmol, 5 equiv.) e Na₂SO₃ (2,94 g, 23,35 mmol, 2 equiv.) em H₂O (20 mL) foi lentamente adicionado o cloreto de sulfonila (em porção) e a reação foi agitada em rt por 2 horas. Então o sal picolil clorídrico (4,04 g, 11,7 mmol, 1 equiv.) foi adicionado muito lentamente em porções e a reação foi agitada 10 minutos em rt e então aquecida até 100°C por 5 horas. A reação foi resfriada até rt e extraída com DCM várias vezes. o produto bruto foi usado para a próxima etapa sem purificação adicional. Sólido branco (49% de rendimento; 3,10 g; 5,68 mmol); Rf 0,5 (EtOAC/Hexanos 2:1); ¹H NMR RMN (CDCl₃, 500 MHz) ppm 2,45 (3H, s, CH₃), 4,74 (2H, s, CH₂), 7,03 (2H, d, J = 8,8 Hz, CH_{Ar}), 7,28 (2H, d, J = 8,3 Hz, CH_{Ar}), 7,60 (4H, d, J = 8,8 Hz, CH_{Ar}), 7,65 (2H, d, J = 8,3 Hz, CH_{Ar}), 7,76 (1H, t, J = 8,3 Hz, CH_{Ar}), 7,82 (1H, d, J = 8,3 Hz, CH_{Ar}), 7,85 (1H, d, J = 8,8 Hz, CH_{Ar}), 8,20 (1H, d, J = 8,3 Hz, CH_{Ar}).

Exemplo 3: estudo *in Vivo*

Um estudo agudo *in vivo* foi conduzida com camundongos. Os camundongos (Tg PS 1/APPsw; de 4 meses de idade) foram injetados por via intraperitoneal com 10mg/Kg do composto por 4 dias ou o veículo apenas (100 microL de DMSO). Uma hora depois da última injeção, os camundongos foram sacrificados, seus cérebros e plasma coletados. Aβ1-40 e

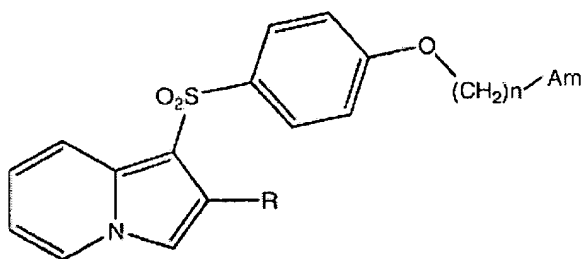
A β 1-42 foram avaliados no plasma e A β 1-40 e A β 1-42 hidrossolúveis cerebrais foram extraídos e quantificados por ELISAs (Biosource, CA). As concentrações da proteína foram determinadas nas diferentes amostras com o uso do método BCA e os resultados foram calculados em pg de A β por mg de proteína. Os resultados foram finalmente expressos como uma % dos valores calculados em animais que recebem o veículo apenas (% de controle).

Os resultados com os compostos 1-52C e 1-76D são mostrados na Figura 6 abaixo que mostra beta-amilóide (A β) plasmático (% de controle) com o uso de 10 mg/Kg de composto. A Figura 7 mostra beta-amilóide hidrossolúvel cerebral (A β) (% de controle) com o uso de 10 mg/Kg dos compostos 1-52C e 1-76D. O controle foi veículo. Também são mostrados os resultados com DAPT (1,3-Diazido-2-propil éster de ácido 4,4,4-trinitrobutírico), um conhecido inibidor de beta-amilóide.

REIVINDICAÇÕES

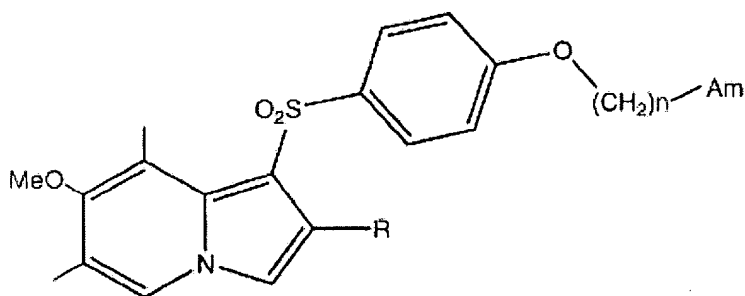
1. Método para o tratamento de uma doença associada com acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer caracterizado pelo fato de compreender a administração a um animal ou humano em necessidade deste de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula I, II, III ou IV, ou um sal, éster, ou pró-fármaco deste, em que o composto reduz opcionalmente a produção de β -amilóide em pelo menos cerca de 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% ou 50% em células que superexpressam APP ou um fragmento desta, em que o composto de fórmula I é:

15



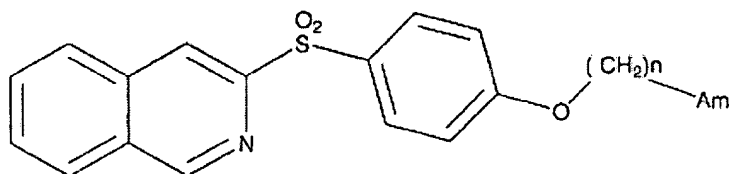
em que o composto de fórmula II é:

20



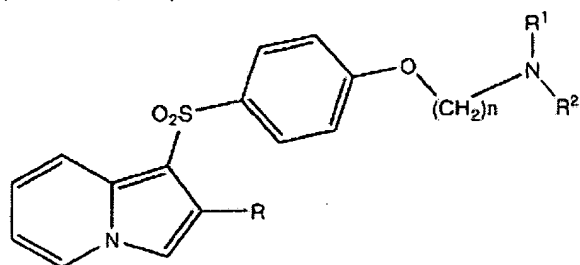
em que o composto de fórmula III é:

25



e, em que o composto de fórmula IV é:

30



em que, para as Fórmulas I, II, e III,

n é 3, 4 ou 5;

R é opcionalmente alquil substituído, por exemplo, metil, etil, isopropil, butil, isobutil; alquenil
5 opcionalmente substituído; alquinil opcionalmente substituído; cicloalquil opcionalmente substituído; heteroalquil opcionalmente substituído; aril opcionalmente substituído; heteroaril opcionalmente substituído; ou acil; ou qualquer um dos grupos listados para R na tabela 1;

10 Am é um resíduo de uma amina, como uma alquil amina opcionalmente substituída, ou Am é opcionalmente selecionado dos grupos listados na tabela 2 ou 3;

e

em que, para Fórmula IV,

15 n é 1, 2 ou 3;

R é alquil opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente substituído, ou alquinil opcionalmente substituído, ou, em uma modalidade, um C₁₋₁₀ alquil, por exemplo, metil, etil, propil, butil, secbutil, isopropil,
20 ou isobutil;

R¹ é H, alquil não substituído ou alquil substituído, como C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀ alquil substituído ou não substituído, incluindo de cadeia linear, ramificada, ou cicloalquil ou é o mesmo que R²;

25 R² é alquil não substituído ou alquil substituído, como C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀ alquil substituído ou não substituído, incluindo de cadeia linear, ramificada ou cicloalquil, em que o substituinte é, por exemplo, um grupo aromático substituído ou não substituído;
30 e opcionalmente R¹ e R² juntos formam um heterociclo

opcionalmente substituído, como um heterociclo de anel saturado ou insaturado opcionalmente substituído de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ou 14 membros, incluindo um ou mais heteroátomos como nitrogênio.

5 2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que para a Fórmula I, II, ou III, R é selecionado do grupo que consiste na tabela 1, e Am é selecionado do grupo que consiste na tabela 2 ou tabela 3; e

10 em que, para Fórmula IV,

n é 1, 2 ou 3;

R é um C1-10 alquil;

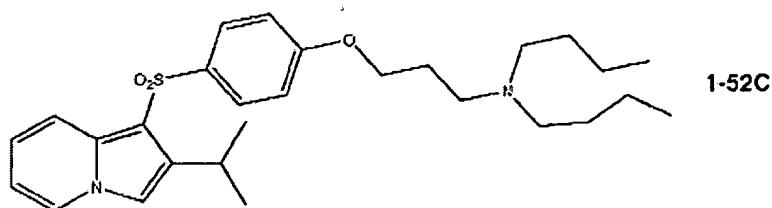
R¹ é um alquil C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, ou C10 substituído ou não substituído;

15 R² é um alquil C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10 substituído ou não substituído, em que o substituinte para R², se presente, é um grupo aromático substituído ou não substituído.

20 3. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que para a Fórmula I, II, ou III, R é selecionado de H, metil, etil, isopropil, butil, e isobutil, e Am é uma alquil amina; e

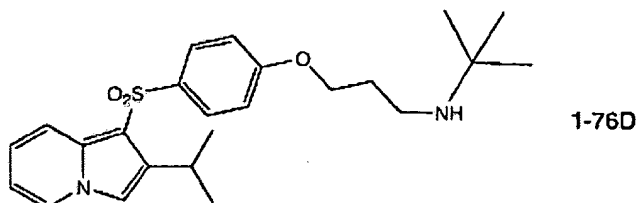
em que, para Fórmula IV, R é selecionado do grupo que consiste em metil, etil, propil, butil, secbutil, 25 isopropil, ou isobutil; R¹ é um C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, ou C10 alquil não substituído; e R² é um C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10 alquil não substituído.

30 4. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado do grupo que consiste em



e

5



5. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, ou 4, caracterizado pelo fato de que a quantidade terapêticamente eficaz do composto é entre aproximadamente 0,02 a 1.000 mg por dose unitária; ou aproximadamente de 0,5 a 500 mg por dose unitária.

6. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4 ou 5, caracterizado pelo fato de que a via de administração do composto ao animal ou humano é parenteral, oral ou intraperitoneal.

7. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, caracterizado pelo fato de que o composto é administrado por via oral em uma forma de dosagem unitária selecionada do grupo que consiste em cápsulas de gelatina de revestimento duro ou macio, comprimidos, pastilhas, sachês, pílula, elixires, suspensões, xaropes, "wafers", pós, grânulos, soluções e emulsões.

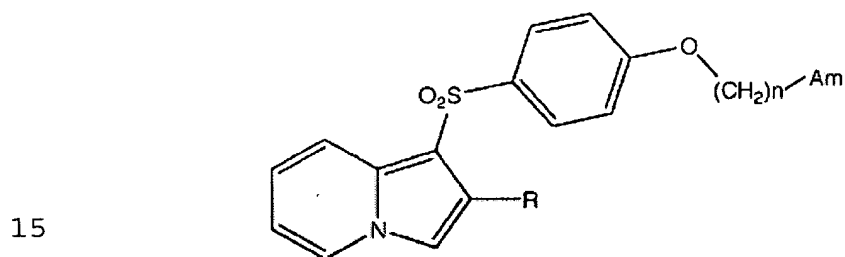
8. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7, caracterizado pelo fato de que compreende a administração a um ser humano em necessidade da mesma.

9. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8, caracterizado pelo

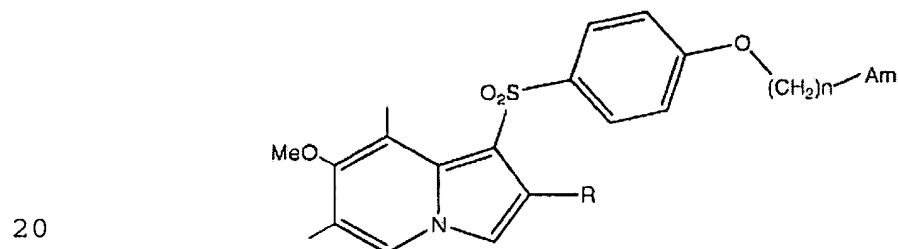
fato de que a doença é selecionada do grupo que consiste em dano cerebral traumático, doença de Alzheimer, angiopatia amilóide cerebral, hemorragia cerebral hereditária com amiloidose tipo Holandesa, ou outras formas de DA familiar e angiopatia amilóide cerebral de Alzheimer familiar.

10. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9, caracterizado pelo fato de que a doença é doença de Alzheimer.

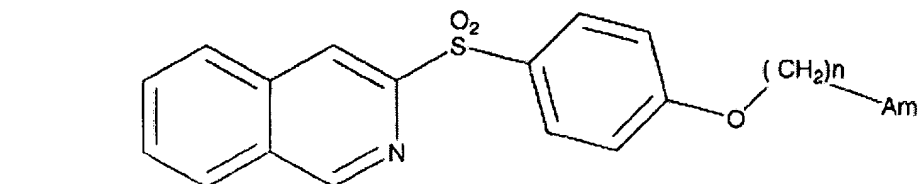
11. Composto de fórmula I, II, III ou IV, ou um sal, éster, ou pró-fármaco deste, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula I é:



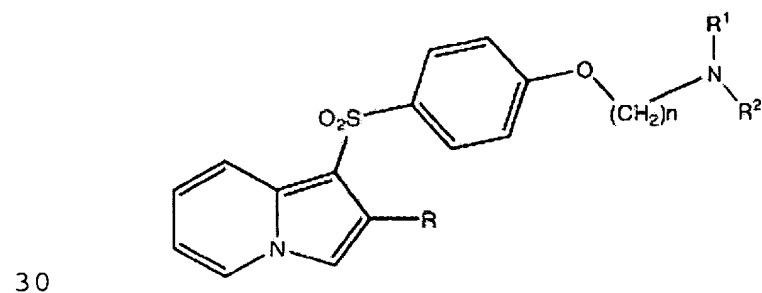
de que o composto de fórmula II é:



de que o composto de fórmula III é:



e de que o composto de fórmula IV é:



em que, para Fórmulas I, II, e III,

n é 3, 4 ou 5;

R é alquil opcionalmente substituído, por exemplo, metil, etil, isopropil, butil, isobutil; alquenil
5 opcionalmente substituído; alquinil opcionalmente substituído; cicloalquil opcionalmente substituído; heteroalquil opcionalmente substituído; aril opcionalmente substituído; heteroaril opcionalmente substituído; ou acil; ou qualquer um dos grupos listados para R na tabela 1;

10 Am é um resíduo de uma amina, como uma alquil amina opcionalmente substituída, ou Am é opcionalmente selecionado dos grupos listados na tabela 2 ou 3; e

em que, para Fórmula IV,

n é 1, 2 ou 3;

15 R é alquil opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente substituído ou alquinil opcionalmente substituído, ou, em uma modalidade, um C1-10 alquil, por exemplo, metil, etil, propil, butil, secbutil, isopropil, ou isobutil;

20 R¹ é H, alquil não substituído ou alquil substituído, como C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10 alquil substituído ou não substituído, incluindo de cadeia linear, ramificada ou cicloalquil, ou é o mesmo que R²;

R² é alquil não substituído ou alquil substituído,
25 como C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10 alquil substituído ou não substituído, incluindo de cadeia linear, ramificada ou cicloalquil, em que o substituinte é, por exemplo, um grupo aromático substituído ou não substituído;

e opcionalmente R¹ e R² juntos formam um heterociclo
30 opcionalmente substituído, como um heterociclo de anel

saturado ou insaturado opcionalmente substituído de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ou 14 membros, incluindo um ou mais heteroátomos como nitrogênio.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 11,
5 caracterizado pelo fato de que para a Fórmula I, II, ou III, R é selecionado do grupo que consiste na tabela 1, e Am é selecionado do grupo que consiste em tabela 2 ou tabela 3;

e

10 em que, para Fórmula IV,

n é 1, 2 ou 3;

R é um C1-10 alquil;

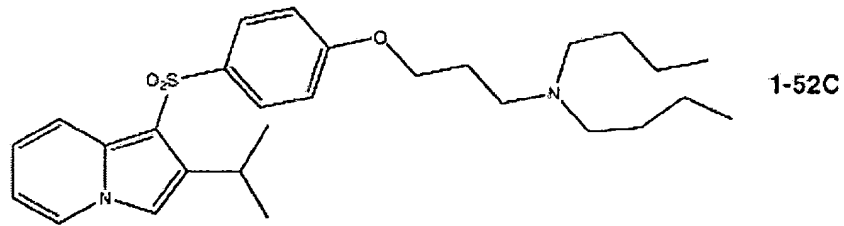
R¹ é um C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, ou C10 alquil substituído ou não substituído;

15 R² é um C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10 alquil substituído ou não substituído, em que o substituinte para R², se presente, é um grupo aromático substituído ou não substituído.

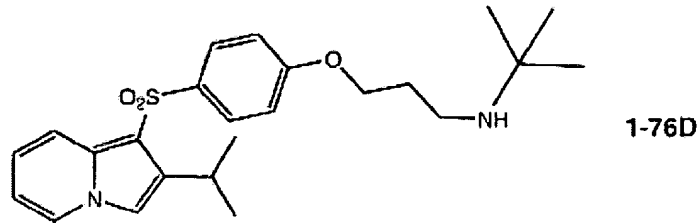
13. Composto, de acordo com a reivindicação 11,
20 caracterizado pelo fato de que para a Fórmula I, II, ou III, R é selecionado de H, metil, etil, isopropil, butil, e isobutil, e Am é uma alquil amina; e

em que, para Fórmula IV, R é selecionado do grupo que consiste em metil, etil, propil, butil, secbutil,
25 isopropil, ou isobutil; R¹ é um C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, ou C10 alquil não substituído; e R² é um C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10 alquil não substituído.

14. Composto, de acordo com a reivindicação 11,
caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo que
30 consiste em



5 e



15. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato
10 de compreender uma quantidade terapêuticamente eficaz de um
composto de qualquer uma das reivindicações 11, 12, 13 ou
14 ou um sal, éster, ou pró-fármaco deste, e um veículo
farmaceuticamente aceitável.

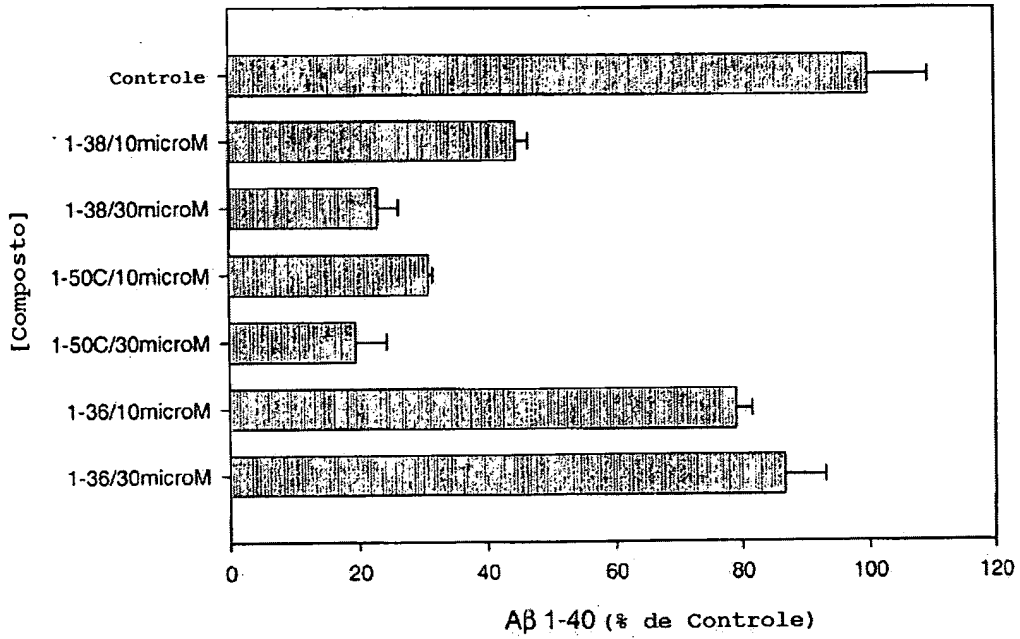


FIGURA 1

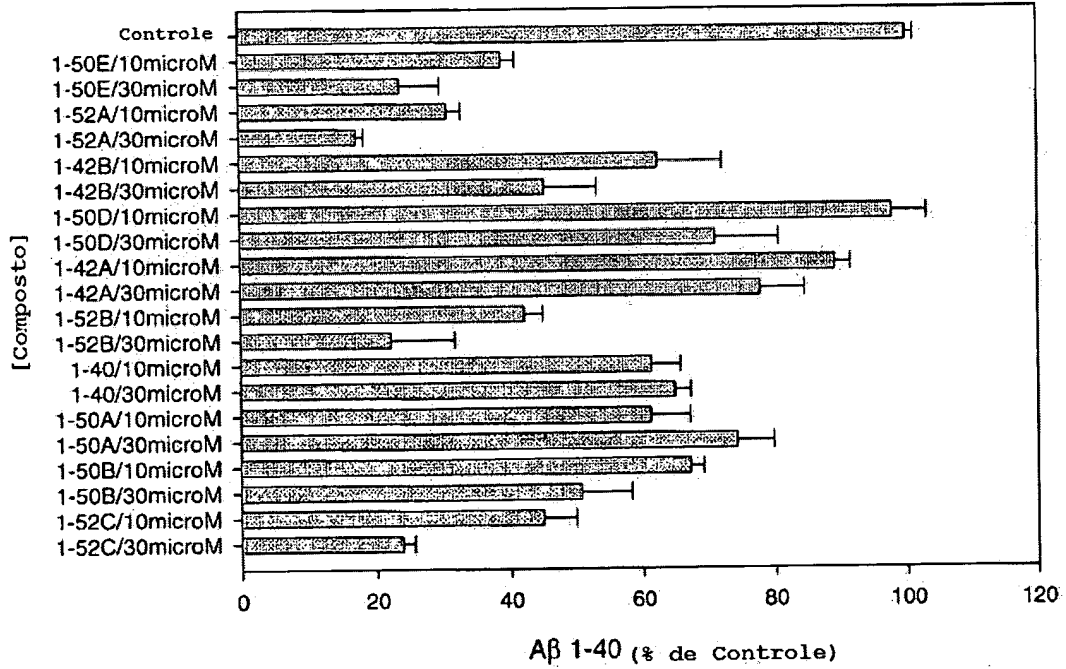


FIGURA 2

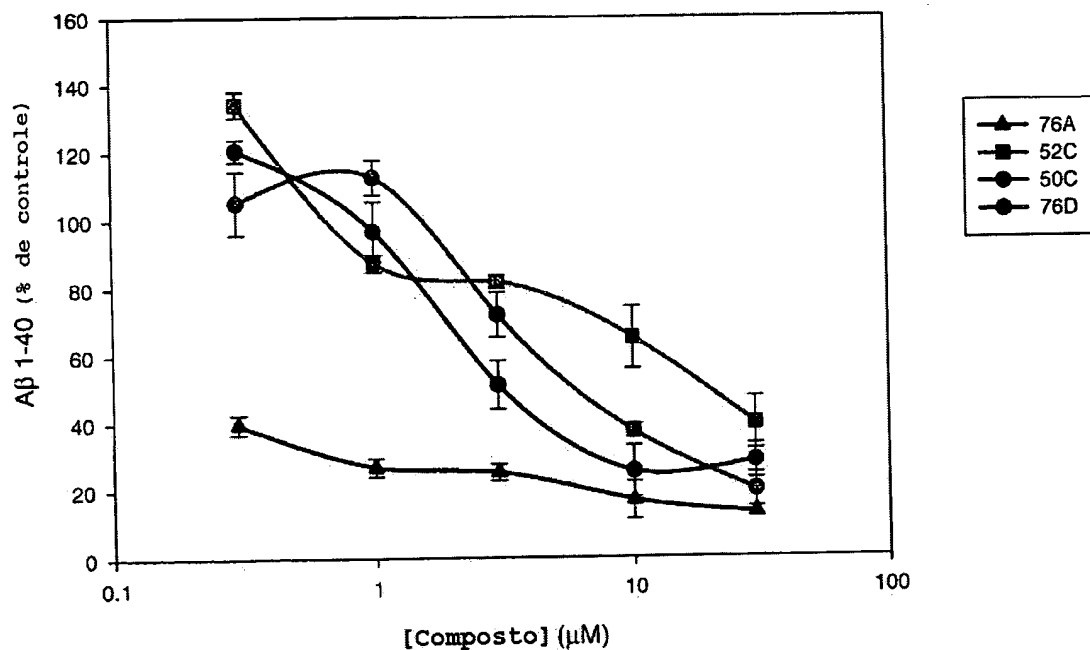


FIGURA 3

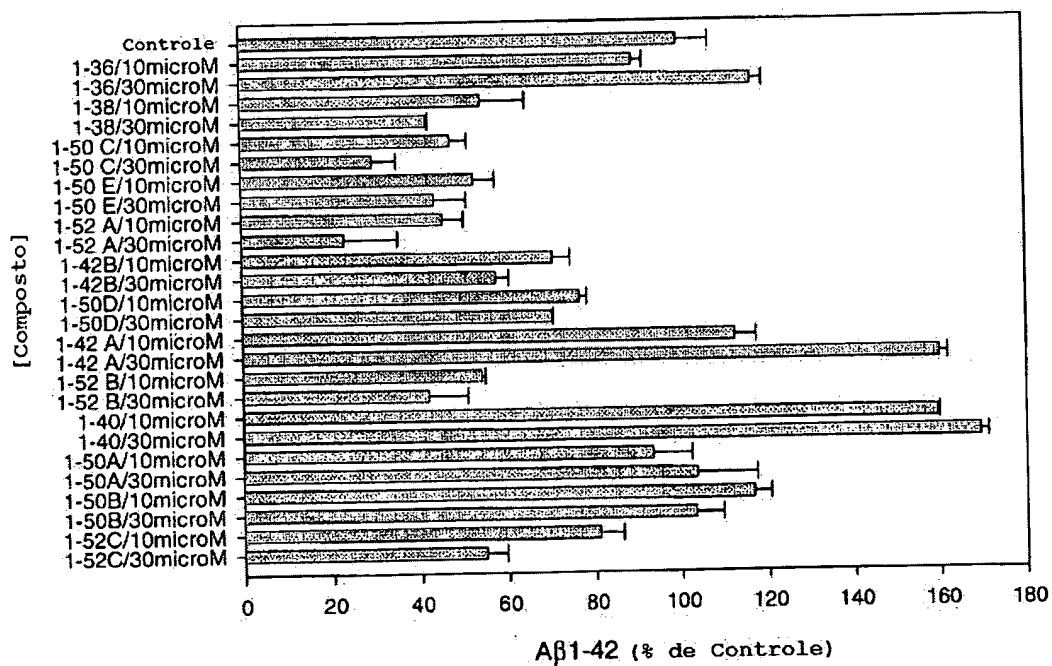


FIGURA 4

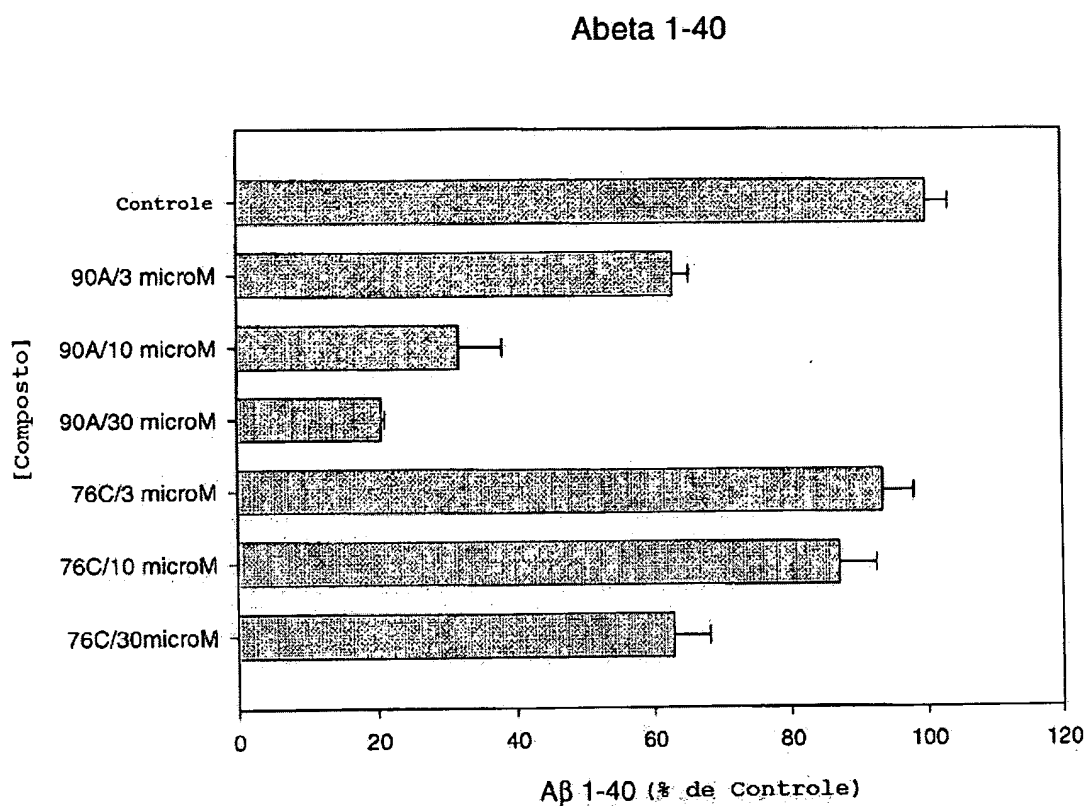


FIGURA 5

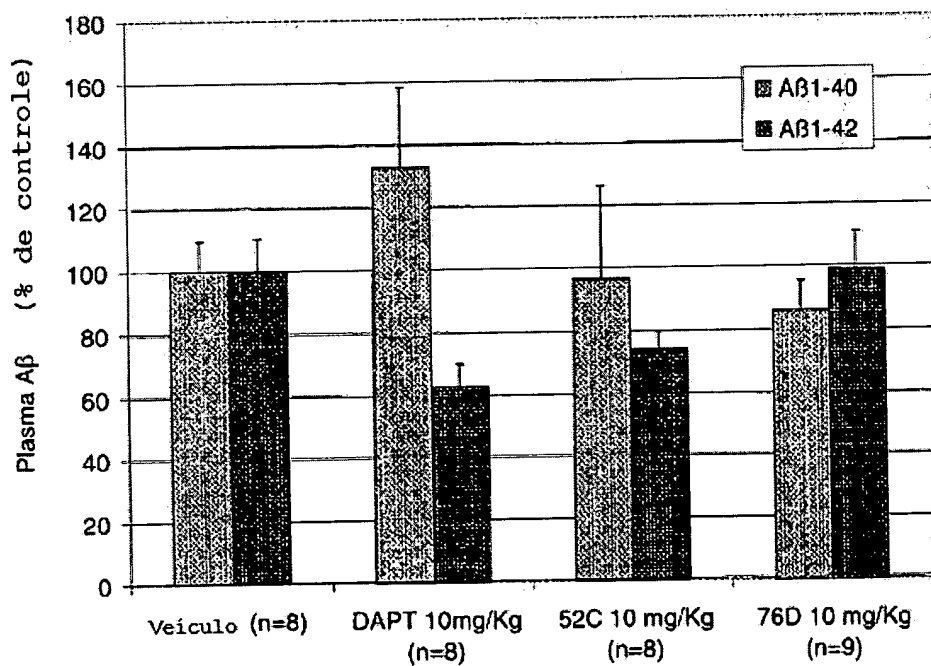


Figura 6

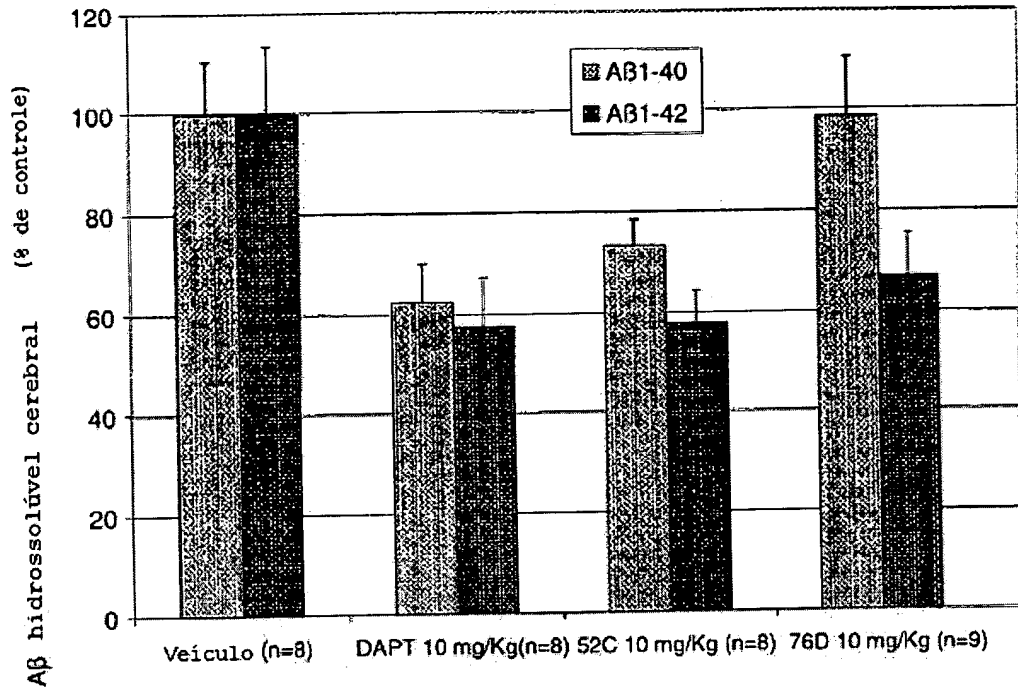


Figura 7

COMPOSTOS PARA INIBIÇÃO DA PRODUÇÃO DE BETA-AMILÓIDE

São fornecidos compostos úteis para o tratamento de doenças associadas com um acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer, como doença de Alzheimer. Também são fornecidos métodos de tratamento ou de redução do risco de desenvolver 5 produção de β -amilóide, depósito de β -amilóide, neurotoxicidade de β -amilóide (incluindo hiperfosforilação anormal de tau) e microgliose associados com acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer por administração de 10 quantidade terapêuticamente eficaz dos compostos. Também são fornecidos métodos para diagnóstico de doenças associadas com acúmulo cerebral de amilóide de Alzheimer em animais ou humanos por administração de quantidades eficazes diagnosticamente dos compostos.