

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

(21) **PI0612072-5 A2**

(22) Data de Depósito: 12/06/2006  
(43) Data da Publicação: 19/10/2010  
(RPI 2076)



(51) *Int.Cl.:*  
C07D 487/04  
A61K 31/519  
A61P 25/28

(54) Título: **INIBIDORES DA ASPARTIL PROTEASE**

(30) Prioridade Unionista: 14/06/2005 US 60/690,537

(73) Titular(es): SCHERING CORPORATION

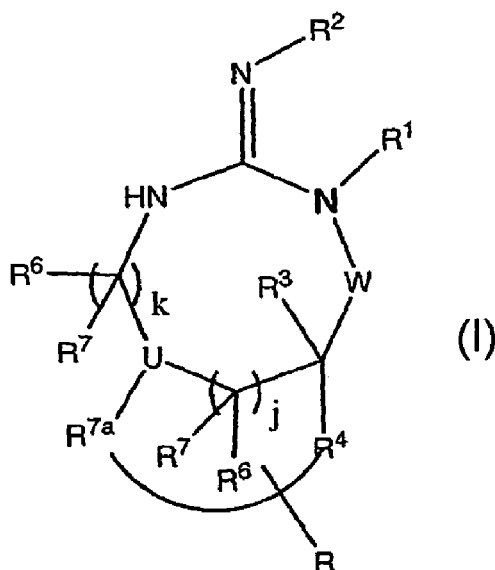
(72) Inventor(es): ANDREW STAMFORD, BRIAN MCKITTRICK,  
COREY STRICKLAND, JOHANNES H. VOIGT, MIHIRBARAN  
MANDAL, WILLIAM J. GREENLEE, XIAOXIANG LIU, ZHAONING  
ZHU

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &  
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006022918 de 12/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/138264 de 28/12/2006

(57) Resumo: INIBIDORES DA ASPARTIL PROTEASE. A presente invenção refere-se a compostos de acordo com a Fórmula I ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal ou um solvato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que j, k, U, W, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> e R<sup>7a</sup> são tal como descritos na especificação acima. É descrito também o método para inibição da aspartil protease, e particularmente, os métodos para tratamento das doenças cardiovasculares, doenças cognitivas e neurodegenerativas. São descritos também os métodos de tratar doenças cognitivas ou neurodegenerativas usando os compostos da Fórmula 1 em combinação com um inibidor da colinesterase ou um agonista m1 ou antagonista m2 muscarínico.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "INIBIDORES  
DA ASPARTIL PROTEASE".

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se aos inibidores da aspartilprotease, composições farmacêuticas compreendendo os ditos compostos, seu uso no tratamento de doenças cardiovasculares, doenças cognitivas e neurodegenerativas, e seu uso como inibidores do vírus da imunodeficiência humana, das plasmepsinas, da catepsina D e das enzimas protozoárias.

ANTECEDENTES

10 Existem diversas proteases aspárticas conhecidas até agora, incluindo a pepsina A e C, a renina, BACE, BACE 2, a Napsina A, e as catepsinas D, possuindo sido implicadas em condições patológicas. O papel do sistema renina-angiotensina (RAS) em regular a pressão sangüínea e a concentração de eletrólitos no líquido foi bem-estabelecido (Oparila, S, et al. *N Engl J Med* 1974; 291:381-401/446-57). O octapeptídeo angiotensina-II, um potente vasoconstritor e estimulador para a liberação da aldoserona adrenal, foi processado a partir do precursor decapeptídea angiotensina-I, que é processado por sua vez a partir do angiotensinogênio pela enzima renina. A angiotensina-II é encontrada também como desempenhando papéis no  
15 crescimento das células da musculatura lisa vascular, na inflamação, na reação de espécies reativas de oxigênio, na trombose, e influência a aterogênese e as lesões vasculares. Clinicamente, o benefício da interrupção da geração da angiotensina-II através do antagonismo da conversão da angiotensina-I tem sido bem-conhecido e existem diversos fármacos inibidores do ACE  
20 disponíveis no mercado. O bloqueio da conversão precoce do angiotensinogênio em angiotensina-I, isto é, a inibição da enzima renina, é esperado como possuindo efeitos similares, mas não idênticos. Como a renina é uma aspartilprotease cujo único substrato natural é o angiotensinogênio, acredita-se que haveria menos efeitos adversos freqüentes para se controlar uma  
25 pressão sangüínea elevada e menos sintomas relacionados regulados pela angiotensina-II através da sua inibição.  
30

Uma outra protease, a Catepsina-D, está envolvida na biogêne

se lisossômica e no direcionamento para uma proteína, e pode também estar envolvido no processamento do antígeno e na apresentação de fragmentos do peptídeo. Ela tem sido ligada à numerosas doenças incluindo o mal de Alzheimer, a doença do tecido conectivo, a distrofia muscular e ao câncer do seio.

O mal de Alzheimer (AD) é uma doença neurodegenerativa progressiva que é finalmente fatal. A progressão da doença está associada com a perda gradual da função cognitiva relacionada à memória, ao raciocínio, à orientação e ao julgamento. As mudanças comportamentais incluindo a confusão, a depressão e a agressão também se manifestam enquanto a doença progride. A disfunção cognitiva e comportamental é tida como sendo o resultado da função neuronal alterada e da perda neuronal no hipocampo e no córtex cerebral. Os tratamentos atualmente disponíveis para o AD são paliativos, e embora melhorem os distúrbios cognitivos e comportamentais, não impedem a progressão da doença. Conseqüentemente há uma necessidade médica em relação aos tratamentos não adequados do AD de modo que se evite a progressão da doença.

Os sinais patológicos para o AD são a deposição das placas  $\beta$ -amilóides extracelulares ( $A\beta$ ) e as malhas neurofibrilares intracelulares compreendidas pelas proteínas tau anormalmente fosforiladas. Os indivíduos com AD exibem a característica de depósitos de  $A\beta$ , nas regiões do cérebro conhecidas como sendo importantes para a memória e a cognição. Acredita-se que  $A\beta$  seja o agente causador fundamental da perda das células e da disfunção neuronal que está associada com o declínio cognitivo e comportamental. As placas amilóides consistem predominantemente em peptídeos  $A\beta$  compreendidos de 40 a 42 resíduos de aminoácidos, que são derivados do processamento da proteína precursora amilóide (APP). A APP é processada por atividades múltiplas e diferentes da protease. Os peptídeos  $A\beta$  resultam da clivagem da APP pela  $\beta$ -secretase na posição que corresponde ao N-terminal da  $A\beta$  pela atividade da  $\beta$ -secretase e no C-terminal pela atividade da  $\gamma$ -secretase. A APP também é clivada pela atividade da  $\alpha$ -secretase tendo por resultado o fragmento secretado, não amiloidogênico conhecido

como a APP solúvel.

Uma aspartilprotease conhecida como BACE-1 foi identificada como responsável pela atividade da  $\beta$ -secretase para a clivagem da APP na posição que corresponde ao N-terminal dos peptídeos A $\beta$ .

5 A evidência bioquímica e genética acumulada suporta o papel central da A $\beta$  na etiologia do AD. Por exemplo, A $\beta$  foi mostrada como sendo tóxica às células neuroniais *in vitro* e quando injetada nos cérebros de roedores. Além disso, as formas herdadas para o AD precoce são conhecidas pelo fato de estarem presentes mutações bem definidas da APP ou das pre-  
10 senilinas. Essas mutações aumentam a produção de A $\beta$  e são consideradas causativas para o AD.

Como os peptídeos A $\beta$  são formados em consequência da atividade da  $\beta$ -secretase, a inibição da BACE-1 deve inibir a formação dos peptídeos A $\beta$ . Assim a inibição da BACE-1 é uma aproximação terapêutica de  
15 um tratamento para o AD e outras doenças cognitivas e neurodegenerativas causadas por deposição da placa A $\beta$ .

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é o agente causador da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Demonstrou-se clinicamente que compostos tais como o indinavir, o ritonavir e o saquinavir que  
20 são inibidores da aspartilprotease do HIV resultam em uma diminuição da carga viral. Desse modo, poderia ser esperado que os compostos aqui descritos sejam úteis para o tratamento da AIDS. Tradicionalmente, um alvo principal para os pesquisadores tem sido a protease do HIV-1, uma aspartilprotease relacionada com a renina.

25 Além disso, o vírus tipo I da leucemia da célula T humana (HTLV-I) é um retrovírus humano que está associado clinicamente com a leucemia da célula T do adulto e outras doenças crônicas. Como outros retrovírus, o HTLV-I necessita de uma aspartilprotease para processar as proteínas do precursor viral, que produzem vírions maduros. Isso torna a protease um  
30 alvo atrativo para o projeto de um inibidor (Moore, et al. *Purification of HTLV-I Protease and Synthesis of Inhibitors for the treatment of HTLV-I Infection*, 55th Southeast Regional Meeting of the American Chemical Society, Atlanta,

GA, US November 16-19, 2003 (2003), 1073. CODEN; 69EUCH Conference, AN 2004:137641 CAPLUS).

Plasmepsinas são enzimas essenciais da aspartilprotease do parasita da malária. Os compostos para a inibição das plasmepsinas das proteases do aspartila, particularmente das I, II, IV e HAP, estão em desenvolvimento para o tratamento da malária (Freire, et al. WO 2002074719. Na Byoung-Kuk, et al., *Aspartic proteases of Plasmodium vivax are highly conserved in wild isolatos*, Korean Journal of Parasitology (2004 June), 42(2) 61-6. Journal code: 9435800). Além disso, os compostos usados para atingir as plasmepsinas das proteases do aspartil(por exemplo, I, II, IV e HAP), foram usados para matar os parasitas da malária, tratando assim os pacientes afligidos.

Os compostos que agem na forma de inibidores da aspartilprotease são descritos, por exemplo, no pedido de depósito USSN 11/010.772, arquivado em 13 de dezembro de 2004, aqui incorporado pela referência.

A WO/9304047, aqui incorporada pela referência, descreve os compostos possuindo um núcleo de quinazolin-2-ti)ona. O documento alega que os compostos descritos no mesmo são inibidores da transcriptase reversa do HIV.

O pedido de publicação norte-americano Nº US 2005/0282826 A1, aqui incorporado pela referência, descreve a difenilimidazopiridina ou as imidazolaminas, que são consideradas como úteis no tratamento terapêutico, na prevenção ou na melhora de uma doença ou de um distúrbio caracterizado por depósitos elevados de  $\beta$ -amilóides ou os níveis elevados de  $\beta$ -amilóides em um paciente. Os estados da doença mencionados no pedido de publicação incluem o mal de Alzheimer, a debilidade cognitiva suave, a síndrome de Down, a hemorragia cerebral hereditária com a amiloidose do tipo holandês, a angiopatia amilóide cerebral e a demência degenerativa.

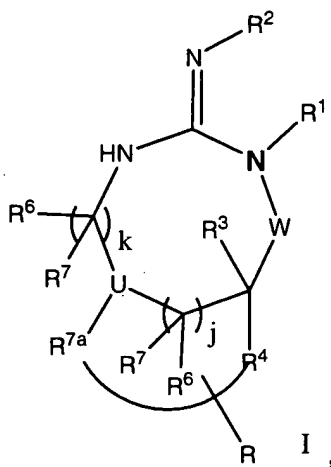
O pedido de publicação norte-americano Nº US 2005/0282825 A1, aqui incorporado pela referência, descreve as amino-5,5-difenilimidazolonas, que seriam úteis para o tratamento terapêutico, a prevenção ou a melhora de uma doença ou de um distúrbio caracterizado por

depósitos elevados de  $\beta$ -amilóides ou os níveis elevados de  $\beta$ -amilóides em um paciente. Os estados da doença mencionados no pedido de publicação incluem o mal de Alzheimer, a debilidade cognitiva suave, a síndrome de Down, a hemorragia cerebral hereditária com a amiloidose do tipo holandês, a angiopatia amilóide cerebral e a demência degenerativa.

Outras publicações que descreveram os compostos úteis para tratar o mal de Alzheimer incluem a WO 2006/044492, que descreve os compostos da espiropiperidina que seriam inibidores da  $\beta$ -secretase, e a WO 2006/041404, que descreve os compostos amina substituídos que seriam úteis para o tratamento ou a profilaxia de patologias relacionadas com a  $A\beta$ . Ambas essas publicações são aqui incorporadas pela referência.

### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção se refere aos compostos possuindo a Fórmula estrutural I,



ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal ou um solvato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

j é 0 ou 1;

k é 0 ou 1, contanto que quando k for 1, U não pode ser -N-;

W é uma ligação, -C(=S)-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(=O)-, -O-, -

C(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)-, -N(R<sup>5</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)C(=O)- ou -C(=N(R<sup>5</sup>))-;

U é -N- ou -C(R<sup>6</sup>)-;

R é 1 a 5 grupos R<sup>21</sup>;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>5</sup> são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, hetero-

cicloalquilalquila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalquilalquila, arilheterocicloalquilalquila, heteroarileterocicloalquilalquila, cicloalquila, arilcicloalquila, heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroarila-eterocicloalquila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilcicloalquenila, heteroarilcicloalquenila, heterocicloalquenila, arileterocicloalquenila, heteroarileterocicloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila, heterocicloalquilarila, cicloalquenilarila, heterocicloalquenilarila, heteroarila, cicloalquileteroarila, heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila, heterocicloalquileteroarila,  $-OR^{15}$ ,  $-CN$ ,  $-C(=NR^{11})R^8$ ,  $-C(O)R^8$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ ,  $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$ ,  $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$ ,  $-NO_2$ ,  $-N=C(R^8)_2$  e  $-N(R^{11})(R^{12})$ , contanto que  $R^1$  e  $R^5$  não sejam ambos selecionados de  $-NO_2$ ,  $-N=C(R^8)_2$  e  $-N(R^{11})(R^{12})$ ;

$R^3$ ,  $R^6$  e  $R^7$  são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalquilalquila, arileterocicloalquilalquila, heteroarileterocicloalquilalquila, cicloalquila, arilcicloalquila, heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroarila-eterocicloalquila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilcicloalquenila, heteroarilcicloalquenila, heterocicloalquenila, arileterocicloalquenila, heteroarileterocicloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila, heterocicloalquilarila, cicloalquenilarila, heterocicloalquenilarila, eteroarila, cicloalquileteroarila, heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila, heterocicloalquileteroarila, halogênio,  $-CH_2-O-Si(R^9)(R^{10})(R^{19})$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^8$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ ,  $-SR^{19}$ ,  $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$ ,  $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$ ,  $-N(R^{11})(R^{12})$ ,  $-N(R^{11})C(O)R^8$ ,  $-N(R^{11})S(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{11})S(O)_2R^{10}$ ,  $-N(R^{11})-C(O)-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{11})C(O)OR^9$  e  $-C(=NOH)R^8$ ;

$R^4$  e  $R^{7a}$  são independentemente selecionados do grupo consistindo em uma ligação, alquileno, arilalquileno, heteroarilalquileno, cicloalquila alquileno, heterocicloalquilalquileno, arilcicloalquilalquileno, heteroarilcicloalquilalquileno, arileterocicloalquilalquileno, heteroarileterocicloalquilalquileno, cicloalquileno, arilcicloalquileno, heteroarilcicloalquileno, heterocicloalquilenno, arileterocicloalquileno, heteroarileterocicloalquileno, alquenileno, arilal-

quenileno, cicloalquenileno, arilcicloalquenileno, heteroarilcicloalquenileno, heterocicloalquenileno, arileterocicloalquenileno, heteroarileterocicloalquenileno, alquinileno, arilalquinileno, arileno, cicloalquilarileno, heterocicloalquilarileno, cicloalquenilarileno, cicloalquenilarileno, heterocicloalquenilarileno, heteroarileno, cicloalquileteroarileno, heterocicloalquileteroarileno, cicloalquileteroarileno e heterocicloalquenileteroarileno, com a condição de que ambos  $R^4$  e  $R^{7a}$  não sejam ambos uma ligação;

$R^4$  e  $R^{7a}$  juntos podem ser uma cadeia carbônica de  $C_1$  a  $C_8$ , em que, opcionalmente, um, dois ou três carbonos do anel podem ser trocados por  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$  ou  $-N(R^5)-$ , e  $R^4$  e  $R^{7a}$  juntamente com os átomos de carbono nos quais estejam ligados, formam anéis de 3 a 8 membros, opcionalmente substituídos por R, com as seguintes condições:

de que quando pelo menos um dos átomos de carbono é trocado por  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$  ou  $-N(R^5)-$ , então o número de átomos de carbono nas porções  $R^4$  e  $R^{7a}$  da cadeia que se liga com U é igual a b, sendo que b varia de 0 a 5, e o número de átomos de carbono que estão nas porções  $R^4$  e  $R^{7a}$  da cadeia que se liga com o átomo de carbono de  $-C(R^3)-$  é igual a c, sendo que c varia de 0 a 5;

de que quando j é 0 ou 1, pelo menos um dos átomos de carbono deve ser trocado por  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$  ou  $-N(R^5)-$ ;

de que quando j é 0 ou 1 e somente um átomo de carbono do anel é trocado com  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$  ou  $-N(R^5)-$ ,  $R^4$  e  $R^{7a}$  não podem formar um cicloalquiléter;

$R^8$  é independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalquilalquila, arileterocicloalquilalquila, heteroarila - heterocicloalquila alquila, cicloalquila, arilcicloalquila, heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroarileterocicloalquila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilcicloalquenila, heteroarilcicloalquenila, heterocicloalquenila, arileterocicloalquenila, heteroarileterocicloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila, heterocicloalquilarila,



la, cicloalquenilarila, heterocicloalquenilaarila, heteroarila, cicloalquileteroari-  
 la, heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila, heterocicloalquenilete-  
 roarila,  $-OR^{15}$ ,  $-N(R^{15})(R^{16})$ ,  $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ ,  $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ ,  $-$   
 $N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ ,  $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ ,  $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ ,  $-$   
 5  $N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$  e  $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ ;

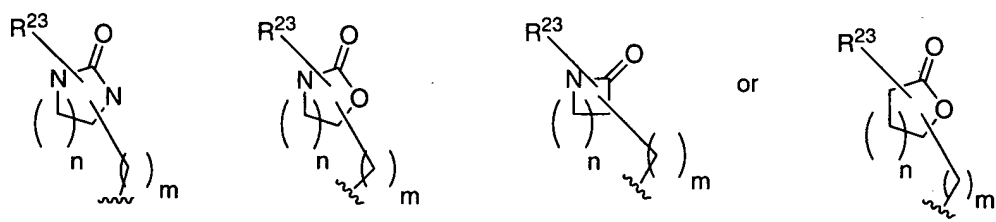
$R^9$  é independentemente selecionado do grupo consistindo em  
 H, alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilal-  
 quila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalquilalquila, arileterocicloalquila  
 alquila, heteroarileterocicloalquilalquila, cicloalquila, arilcicloalquila, heteroa-  
 rilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroarileterocicloal-  
 quila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilcicloalquenila, heteroarilci-  
 cloalquenila, heterocicloalquenila, arileterocicloalquenila, heteroarileteroci-  
 cloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila, heterocicloalquilarila,  
 cicloalquenilarila, heterocicloalquenilaarila, heteroarila, cicloalquileteroarila,  
 heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila, e heterocicloalqueniletero-  
 arila;

$R^{10}$  é independentemente selecionado do grupo consistindo em  
 H, alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilal-  
 quila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalquilalquila, arileterocicloalquilalqui-  
 la, heteroarileterocicloalquilalquila, cicloalquila, arilcicloalquila, heteroarilci-  
 cloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroarileterocicloalquila,  
 alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilcicloalquenila, heteroarilcicloalque-  
 nila, heterocicloalquenila, arileterocicloalquenila, heteroarileterocicloalqueni-  
 la, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila, heterocicloalquilarila, cicloal-  
 quenilarila, heterocicloalquenilarila, heteroarila, cicloalquileteroarila, heteroci-  
 cloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila, heterocicloalquenileteroarila e  $-$   
 20  $N(R^{15})(R^{16})$ ;

$R^{11}$ ,  $R^{12}$  e  $R^{13}$  são independentemente selecionados do grupo  
 consistindo em H, alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, hete-  
 rocicloalquilalquila, arilcicloalquila alquila, heteroarilcicloalquila alquila, arile-  
 terocicloalquilalquila, heteroarileterocicloalquilalquila, cicloalquila, arilcicloal-  
 quila, heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroaril-  
 30

leterocicloalquila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilcicloalquenila,  
 heteroarilcicloalquenila, heterocicloalquenila, arileterocicloalquenila, heteroa-  
 rileterocicloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila, heterociclo-  
 5 alquila- arila, cicloalquenilarila, heterocicloalquenilaarila, heteroarila, cicloal-  
 quileteroarila, heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila, heterociclo-  
 alquenileteroarila,  $-C(O)R^8$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-$   
 $C(O)N(R^{15})(R^{16})$ ,  $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ ,  $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$  e  $-CN$ ;  
 $R^{15}$ ,  $R^{16}$  e  $R^{17}$  são independentemente selecionados do grupo  
 consistindo em H, alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, hete-  
 10 rocicloalquilalquila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalquilalquila, ariletero-  
 cicloalquilalquila, heteroarileterocicloalquilalquila, cicloalquila, arilcicloalquila,  
 heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroariletero-  
 cicloalquila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilcicloalquenila, heteroa-  
 rilcicloalquenila, heterocicloalquenila, arileterocicloalquenila, heteroariletero-  
 15 cicloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila, heterocicloalquilarila,  
 cicloalquenilarila, heterocicloalquenilaarila, heteroarila, cicloalquila hetero-  
 arila, heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila, heterocicloalque-  
 nileteroarila,  $R^{18}$  - alquila,  $R^{18}$  - arilalquila,  $R^{18}$  - heteroarilalquila,  $R^{18}$  - cicloal-  
 quilalquila,  $R^{18}$  - heterocicloalquilalquila,  $R^{18}$  - arilcicloalquilalquila,  
 20  $R^{18}$  - heteroarilcicloalquilalquila,  $R^{18}$  - arileterocicloalquilalquila,  $R^{18}$  - heteroa-  
 rileterocicloalquilalquila,  $R^{18}$  - cicloalquila,  $R^{18}$  - arilcicloalquila,  $R^{18}$  - heteroa-  
 rilcicloalquila,  $R^{18}$  - heterocicloalquila,  $R^{18}$  - arileterocicloalquila,  
 $R^{18}$  - heteroarileterocicloalquila,  $R^{18}$  - alquenila,  $R^{18}$  - arilalquenila,  $R^{18}$  - ciclo-  
 alquenila,  $R^{18}$  - arilcicloalquenila,  $R^{18}$  - heteroarilcicloalquenila,  $R^{18}$  - hetero-  
 25 cicloalquenila,  $R^{18}$  - arileterocicloalquenila,  $R^{18}$  - heteroarileterocicloalquenila,  
 $R^{18}$  - alquinila,  $R^{18}$  - arilalquinila,  $R^{18}$  - arila,  $R^{18}$  - cicloalquilarila,  $R^{18}$  - hetero-  
 cicloalquilarila,  $R^{18}$  - cicloalquenilarila,  $R^{18}$  - heterocicloalquenilaarila,  $R^{18}$  -  
 heteroarila,  $R^{18}$  - cicloalquileteroarila,  $R^{18}$  - heterocicloalquileteroarila,  $R^{18}$  -  
 cicloalquenileteroarila, e  $R^{18}$  - heterocicloalquenileteroarila; ou

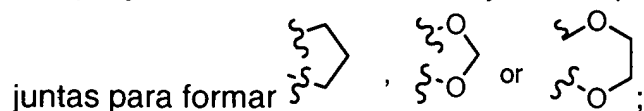
30  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  e  $R^{17}$  são:



em que  $R^{23}$  enumera de 0 a 5 substituintes,  $m$  é de 0 a 6 e  $n$  é de 0 a 5;

$R^{18}$  representa de 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalquila alquila, arileterocicloalquilalquila, heteroarileterocicloalquilalquila, cicloalquila, arilcicloalquila, heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroarileterocicloalquila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilcicloalquenila, heteroarilcicloalquenila, heterocicloalquenila, arileterocicloalquenila, heteroarileterocicloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila, heterocicloalquilarila, cicloalquenilarila, heterocicloalquenilarila, heteroarila, cicloalquileteroarila, heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila, heterocicloalquenileteroarila,  $-\text{NO}_2$ , halogênio, HO-alcoxialquila,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$ , alquila-CN,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{20}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquila})_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquila})(\text{arila})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquila})(\text{heteroarila})$ ,  $-\text{SR}^{19}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{alquila})$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{alquila})(\text{alquila})$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{arila})$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{19}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{heterocicloalquila})$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquila})_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquila})(\text{arila})$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^{20}$ ,  $-\text{O}$ -heterocicloalquila,  $-\text{O}$ -cicloalquila alquila,  $-\text{O}$ -heterocicloalquilalquila,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}^{20}$ ,  $-\text{N}(\text{alquila})_2$ ,  $-\text{N}(\text{arilalquila})_2$ ,  $-\text{N}(\text{arilalquila})$ - $(\text{heteroarilalquila})$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{20}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{alquila})$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{alquila})$   $-(\text{alquila})$ ,  $-\text{N}(\text{alquila})$   $-\text{C}(\text{O})$   $-\text{NH}(\text{alquila})$ ,  $-\text{N}(\text{alquila})$   $-\text{C}(\text{O})$   $-\text{N}(\text{alquila})$   $-(\text{alquila})$ ,  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ ,  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquila})$ ,  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquila})$   $-(\text{alquila})$ ,  $-\text{N}(\text{alquila})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquila})$  e  $-\text{N}(\text{alquila})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquila})$   $-(\text{alquila})$ ;

ou duas porções  $R^{18}$  em carbonos adjacentes podem ser ligadas



R<sup>19</sup> é alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalquilalquila, arileterocicloalquilalquila, heteroarileterocicloalquilalquila, cicloalquila, arilcicloalquila, heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroarileterocicloalquila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilcicloalquenila, heteroarilcicloalquenila, heterocicloalquenila, arileterocicloalquenila, heteroarileterocicloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila, heterocicloalquilarila, cicloalquenilarila, heterocicloalquenilarila, heteroarila, cicloalquileteroarila, heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila ou heterocicloalquenileteroarila;

R<sup>20</sup> um dos seguintes compostos substituídos com halogênio: arila, alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalquilalquila, arileterocicloalquilalquila, heteroarileterocicloalquilalquila, cicloalquila, arilcicloalquila, heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroarileterocicloalquila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilcicloalquenila, heteroarilcicloalquenila, heterocicloalquenila, arileterocicloalquenila, heteroarileterocicloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila, heterocicloalquilarila, cicloalquenilarila, heterocicloalquenilarila, heteroarila, cicloalquileteroarila, heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila ou heterocicloalquenileteroarila,

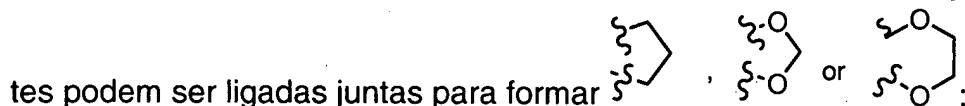
E em que cada um dos grupos alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalquilalquila, arileterocicloalquilalquila, heteroarileterocicloalquilalquila, cicloalquila, arilcicloalquila, heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroarileterocicloalquila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilcicloalquenila, heteroarilcicloalquenila, heterocicloalquenila, arileterocicloalquenila, heteroarileterocicloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila, heterocicloalquilarila, cicloalquenilarila, heterocicloalquenilarila, heteroarila, cicloalquileteroarila, heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila, heterocicloalquenileteroarila, nos R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>; R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> e R<sup>13</sup>.

São independentemente não substituídos ou substituídos por 1 a 5 grupos  $R^{21}$  independentemente selecionados dos grupos consistindo em alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquila alquila, heterocicloalquilalquila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalquilalquila, arileterocicloalquilalquila, heteroarileterocicloalquilalquila, cicloalquila, arilcicloalquila, heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroarileterocicloalquila, alquênila, arilalquênila, cicloalquênila, arilcicloalquênila, heteroarilcicloalquênila, heterocicloalquênila, arileterocicloalquênila, heteroarileterocicloalquênila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila, heterocicloalquilarila, cicloalquênilarila, heterocicloalquênilarila, heteroarila, cicloalquileteroarila, heterocicloalquila -eteroarila, cicloalquênileteroarila, heterocicloalquênileteroarila, halog-, CN,  $-C(=NR^{11})R^{15}$ ,  $-OR^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-C(O)OR^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ ,  $-SR^{15}$ ,  $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ ,  $-CH(R^{15})(R^{16})$ ,  $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ ,  $-C(=NOR^{15})R^{16}$ ,  $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ ,  $-N(R^{15})(R^{16})$ , -alquila- $N(R^{15})(R^{16})$ ,  $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ ,  $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$ ,  $-CH_2-N(R^{15}) - C(O) - N(R^{16})(R^{17})$ ,  $-CH_2-R^{15}$ ;  $-CH_2N(R^{15})(R^{16})$ ,  $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ ,  $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ ,  $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ ,  $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ ,  $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ ,  $-N(R^{15}) - C(O) - N(R^{16})(R^{17})$ ,  $-CH_2-N(R^{15}) - C(O) - N(R^{16})(R^{17})$ ,  $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ ,  $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-N_3$ ,  $-NO_2$  e  $-S(O)_2R^{15}$ ;

e em que cada um dos grupos alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalquilalquila, arileterocicloalquilalquila, heteroarileterocicloalquilalquila, cicloalquila, arilcicloalquila, heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroarileterocicloalquila, alquênila, arilalquênila, cicloalquênila, arilcicloalquênila, heteroarilcicloalquênila, heterocicloalquênila, arileterocicloalquênila, heteroarileterocicloalquênila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila, heterocicloalquilarila, cicloalquênilarila, heterocicloalquênilarila, heteroarila, cicloalquileteroarila, heterocicloalquileteroarila, cicloalquênileteroarila e heterocicloalquênileteroarila no  $R^{21}$  são independentemente não substituídos ou substituídos por 1 a 5 grupos  $R^{22}$  independentemente selecionados dos grupos consistindo em alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalquilalquila,

- arila - heterocicloalquilalquila, heteroarileterocicloalquilalquila, cicloalquila, arilcicloalquila, heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroarileterocicloalquila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilcicloalquenila, heteroarilcicloalquenila, heterocicloalquenila, arileterocicloalquenila, heteroarileterocicloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila, heterocicloalquilarila, cicloalquenilarila, heterocicloalquenilarila, heteroarila, cicloalquila- eteroarila, heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila, heterocicloalquenileteroarila, halogênio,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-C(=NR^{11})R^{15}$ ,  $-OR^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-C(O)OR^{15}$ ,  $-alquila-C(O)OR^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ ,  $-SR^{15}$ ,  $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ ,  $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ ,  $-C(=NOR^{15})R^{16}$ ,  $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ ,  $-N(R^{15})(R^{16})$ ,  $-alquila-N(R^{15})(R^{16})$ ,  $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ ,  $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$ ,  $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ ,  $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ ,  $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ ,  $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ ,  $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ ,  $-N(R^{15}) - C(O) - N(R^{16})(R^{17})$ ,  $-CH_2-N(R^{15}) - C(O) - N(R^{16})(R^{17})$ ,  $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ ,  $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ ,  $-N_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-S(O)R^{15}$  e  $-S(O)_2R^{15}$ ;

ou duas porções  $R^{22}$  ou duas porções  $R^{22}$  em carbonos adjacentes



- E quando  $R^{21}$  ou  $R^{22}$  são selecionados do grupo consistindo em  $-C(=NOR^{15})R^{16}$ ,  $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ ,  $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$ ,  $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ ,  $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ ,  $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ ,  $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ ,  $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ ,  $-N(R^{15}) - C(O) - N(R^{16})(R^{17})$ ,  $-CH_2-N(R^{15}) - C(O) - N(R^{16})(R^{17})$ ,  $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$  e  $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ ;  $R^{15}$  e  $R^{16}$  juntos podem ser uma cadeia de  $C_2$  a  $C_4$  em que, opcionalmente, um, dois ou três carbonos do anel podem ser trocados por  $-C(O)-$  ou  $-N(H)-$  e  $R^{15}$  e  $R^{16}$ , juntamente com os átomos aos quais eles estão ligados, formam um anel de 5 a 7 membros, opcionalmente substituídos por  $R^{23}$ ;

- $R^{23}$  é 1 a 5 grupos independentemente selecionados dos grupos consistindo em alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalquilalquila, arileterocicloalquilalquila, heteroarileterocicloalquilalquila, cicloalquila, arilcicloalquila, heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroariletero-

cicloalquila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilcicloalquenila, heteroarilcicloalquenila, heterocicloalquenila, arileterocicloalquenila, heteroarileterocicloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquila arila, heterocicloalquila- arila, cicloalquenilarila, heterocicloalquenilarila, heteroarila, cicloalquileteroarila, heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila, heterocicloalqueni-  
 5 leteroarila, halo,  $-CN$ ,  $-OR^{24}$ ,  $-C(O)R^{24}$ ,  $-C(O)OR^{24}$ ,  $-C(O)N(R^{24})(R^{25})$ ,  $-SR^{24}$ ,  $-S(O)N(R^{24})(R^{25})$ ,  $-S(O)_2N(R^{24})(R^{25})$ ,  $-C(=NOR^{24})R^{25}$ ,  $-P(O)(OR^{24})(OR^{25})$ ,  $-N(R^{24})(R^{25})$ ,  $-alquila-N(R^{24})(R^{25})$ ,  $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ ,  $-CH_2-N(R^{24})C(O)R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ ,  $-CH_2-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ ,  
 10  $N(R^{24})S(O)_2N(R^{25})(R^{26})$ ,  $-N(R^{24})S(O)N(R^{25})(R^{26})$ ,  $-N(R^{24}) - C(O) - N(R^{25})(R^{26})$ ,  $-CH_2-N(R^{24}) - C(O) - N(R^{25})(R^{26})$ ,  $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ ,  $-CH_2-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ ,  $-S(O)R^{24}$  e  $-S(O)_2R^{24}$ ; e em que cada um dos grupos alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalquilalquila, arileterocicloalquilalquila, heteroarileterocicloalquilalquila,  
 15 cicloalquila, arilcicloalquila, heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroarileterocicloalquila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilcicloalquenila, heteroarilcicloalquenila, heterocicloalquenila, arilaeterocicloalquenila, heteroarileterocicloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila, heterocicloalquilarila, cicloalquenilarila, heterocicloalquenilarila, heteroarila, cicloalquileteroarila, heterocicloalquileteroarila, cicloalquenila-  
 20 alquenila- eteroarila e heterocicloalquenilaeteroarila grupos in  $R^{23}$  são independentemente não substituídos ou substituídos por 1 a 5 grupos  $R^{27}$  independentemente selecionados dos grupos consistindo em alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalquilalquila, arileterocicloalquilalquila, heteroarileterocicloalquilalquila, cicloalquila, arilcicloalquila, heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroarileterocicloalquila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilcicloalquenila, heteroarilcicloalquenila, heterocicloalqueni-  
 25 la, arileterocicloalquenila, heteroarileterocicloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila, heterocicloalquilarila, cicloalquenilarila, heterocicloalquenilarila, heteroarila, cicloalquileteroarila, heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila, heterocicloalquenilaeteroarila, halogênio,  $-CF_3$ ,  $-CN$ , -

OR<sup>24</sup>, -C(O)R<sup>24</sup>, -C(O)OR<sup>24</sup>, alquila-C(O)OR<sup>24</sup>, -C(O)N(R<sup>24</sup>)(R<sup>25</sup>), -SR<sup>24</sup>, -S(O)N(R<sup>24</sup>)(R<sup>25</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>24</sup>)(R<sup>25</sup>), -C(=NOR<sup>24</sup>)R<sup>25</sup>, -P(O)(OR<sup>24</sup>)(OR<sup>25</sup>), -N(R<sup>24</sup>)(R<sup>25</sup>), -alquila-N(R<sup>24</sup>)(R<sup>25</sup>), -N(R<sup>24</sup>)C(O)R<sup>25</sup>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>24</sup>)C(O)R<sup>25</sup>, -N(R<sup>24</sup>)S(O)R<sup>25</sup>, -N(R<sup>24</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>25</sup>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>24</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>25</sup>, -N(R<sup>24</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>25</sup>)(R<sup>26</sup>), -N(R<sup>24</sup>)S(O)N(R<sup>25</sup>)(R<sup>26</sup>), -N(R<sup>24</sup>) - C(O) - N(R<sup>25</sup>)(R<sup>26</sup>), -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>24</sup>) - C(O) - N(R<sup>25</sup>)(R<sup>26</sup>), -N(R<sup>24</sup>)C(O)OR<sup>25</sup>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>24</sup>)C(O)OR<sup>25</sup>, -S(O)R<sup>24</sup> e -S(O)<sub>2</sub>R<sup>24</sup>;

R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup> e R<sup>26</sup> são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalquilalquila, arileterocicloalquilalquila, heteroarileterocicloalquilalquila, cicloalquila, arilcicloalquila, heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroarileterocicloalquila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilcicloalquenila, heteroarilcicloalquenila, heterocicloalquenila, arileterocicloalquenila, heteroarileterocicloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila, heterocicloalquilarila, cicloalquenilarila, heterocicloalquenilarila, heteroarila, cicloalquileteroarila, heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila, heterocicloalquenileteroarila, R<sup>27</sup> - alquila, R<sup>27</sup> - arilalquila, R<sup>27</sup> - heteroarilalquila, R<sup>27</sup> - cicloalquilalquila, R<sup>27</sup> - heterocicloalquilalquila, R<sup>27</sup> - arilcicloalquilalquila, R<sup>27</sup> - heteroarilcicloalquilalquila, R<sup>27</sup> - arileterocicloalquilalquila, R<sup>27</sup> - heteroarileterocicloalquilalquila, R<sup>27</sup> - cicloalquila, R<sup>27</sup> - arilcicloalquila, R<sup>27</sup> - heteroarilcicloalquila, R<sup>27</sup> - heterocicloalquila, R<sup>27</sup> - arileterocicloalquila, R<sup>27</sup> - heteroarileterocicloalquila, R<sup>27</sup> - alquenila, R<sup>27</sup> - arilalquenila, R<sup>27</sup> - cicloalquenila, R<sup>27</sup> - arilcicloalquenila, R<sup>27</sup> - heteroarilcicloalquenila, R<sup>27</sup> - heterocicloalquenila, R<sup>27</sup> - arileterocicloalquenila, R<sup>27</sup> - heteroarileterocicloalquenila, R<sup>27</sup> - alquinila, R<sup>27</sup> - arilalquinila, R<sup>27</sup> - arila, R<sup>27</sup> - cicloalquilarila, R<sup>27</sup> - heterocicloalquilarila, R<sup>27</sup> - cicloalquenilarila, R<sup>27</sup> - heterocicloalquenilarila, R<sup>27</sup> - heteroarila, R<sup>27</sup> - cicloalquileteroarila, R<sup>27</sup> - heterocicloalquileteroarila, R<sup>27</sup> - cicloalquenileteroarila e R<sup>27</sup> - heterocicloalquenileteroarila;

R<sup>27</sup> representa de 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalqui-



lalquila, arileterocicloalquilalquila, heteroarileterocicloalquilalquila, cicloalqui-  
 la, arilcicloalquila, heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalqui-  
 la, heteroarileterocicloalquila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilciclo-  
 alquenila, heteroarilcicloalquenila, heterocicloalquenila, arileterocicloalqueni-  
 5 la, heteroarileterocicloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila,  
 heterocicloalquilarila, cicloalquenilarila, heterocicloalquenilarila, heteroarila,  
 cicloalquilheteroarila, heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila, hete-  
 rocicloalquenileteroarila,  $-\text{NO}_2$ , halo,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$ , alquila-CN,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{28}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{28}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{29}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquila})_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquila})$  (arila),  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquila})$  (heteroarila),  $-\text{SR}^{28}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{29}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{alquila})$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{alquila})(\text{alquila})$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{arila})$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{28}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{arila})$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{heterocicloalquila})$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquila})_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquila})$  (arila),  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^{29}$ ,  $-\text{O-heterocicloalquila}$ ,  $-\text{O-cicloalquilalquila}$ ,  $-\text{O-heterocicloalquilalquila}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}^{29}$ ,  $-\text{N}(\text{alquila})_2$ ,  $-\text{N}(\text{arilalquila})_2$ ,  $-\text{N}(\text{arilalquila})$  (heteroarilalquila),  $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{29}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{alquila})$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{alquila})$  (alquila),  $-\text{N}(\text{alquila}) - \text{C}(\text{O}) - \text{NH}(\text{alquila})$ ,  $-\text{N}(\text{alquila}) - \text{C}(\text{O}) - \text{N}(\text{alquila})(\text{alquila})$ ,  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{29}$ ,  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquila})$ ,  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquila})(\text{alquila})$ ,  $-\text{N}(\text{alquila})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquila})$  e  $-\text{N}(\text{alquila})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquila})$  (alquila);

20  $\text{R}^{28}$  é alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, hete-  
 rocicloalquilalquila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalquilalquila, ariletero-  
 cicloalquilalquila, heteroarileterocicloalquilalquila, cicloalquila, arilcicloalquila,  
 heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroariletero-  
 cicloalquila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilcicloalquenila, heteroa-  
 rilcicloalquenila, heterocicloalquenila, arileterocicloalquenila, heteroariletero-  
 cicloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila, heterocicloalquilarila,  
 25 cicloalquenilarila, heterocicloalquenilarila, heteroarila, cicloalquileteroari-  
 la, heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila ou heterocicloalquenila-  
 eteroarila;

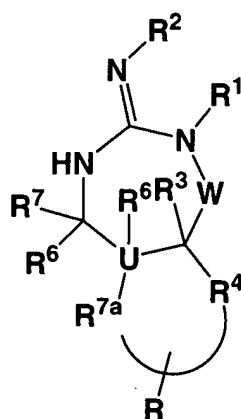
30  $\text{R}^{29}$  é alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, hete-  
 rocicloalquilalquila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalquilalquila, ariletero-  
 cicloalquilalquila, heteroarileterocicloalquilalquila, cicloalquila, arilcicloalquila,

heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroarileterocicloalquila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilcicloalquenila, heteroarilcicloalquenila, heterocicloalquenila, arileterocicloalquenila, heteroarileterocicloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila, heterocicloalquilarila, cicloalquenilarila, heterocicloalquenilarila, heteroarila, cicloalquila-eteroarila, heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila ou heterocicloalquenileteroarila;

$R^{30}$  é alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalquilalquila, arileterocicloalquilalquila, heteroarileterocicloalquilalquila, cicloalquila, arilcicloalquila, heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroarileterocicloalquila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilcicloalquenila, heteroarilcicloalquenila, heterocicloalquenila, arileterocicloalquenila, heteroarileterocicloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila, heterocicloalquilarila, cicloalquenilarila, heterocicloalquenilarila, heteroarila, cicloalquileteroarila, heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila ou heterocicloalquenileteroarila; e

$R^{31}$  é alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalquilalquila, arileterocicloalquilalquila, heteroarileterocicloalquilalquila, cicloalquila, arilcicloalquila, heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroarileterocicloalquila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilcicloalquenila, heteroarilcicloalquenila, heterocicloalquenila, arileterocicloalquenila, heteroarileterocicloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila, heterocicloalquilarila, cicloalquenilarila, heterocicloalquenilarila, heteroarila, cicloalquileteroarila, heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila, heterocicloalquenileteroarila;

com a seguinte condição de que quando U,  $R^{7a}$  e  $R^4$  ciclizarem para formar a seguinte estrutura bicíclica:



W não pode ser uma ligação.

Em um outro aspecto, a presente invenção se refere a uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um composto de acordo com a Fórmula I e de um veículo farmacêuticamente aceitável.

- 5 Em um outro aspecto, a presente invenção compreende o método de inibição das proteases do aspartilcompreendendo a administração de pelo menos um composto de acordo com a Fórmula I a um paciente que esteja necessitando de tal tratamento.

- 10 Mais especificamente, a presente invenção compreende: o método para tratamento de uma doença cardiovascular tal como a hipertensão, a insuficiência renal, a falência cardíaca congestiva ou uma outra doença modulada pela inibição da renina; o método para tratamento do vírus da imunodeficiência humana; o método para tratamento de uma doença cognitiva ou neurodegenerativa tal como o mal de Alzheimer; o método para inibi-
- 15 ção das plasmepsinas I e II para o tratamento da malária; o método para inibição das catepsinas D para o tratamento do mal de Alzheimer, do câncer do seio, e do câncer ovariano; e o método para inibição das enzimas protozoárias, por exemplo, para a inibição do plasmodium falciparum, para o tratamento de infecções fúngicas. O dito método de tratamento compre-
- 20 dendo a administração de pelo menos um composto de acordo com a Fórmula I a um paciente que esteja necessitando de tal tratamento. Particularmente, a presente invenção compreende o método para tratamento do mal de Alzheimer compreendendo a administração de pelo menos um composto de acordo com a Fórmula I a um paciente que esteja necessitando de tal
- 25 tratamento.

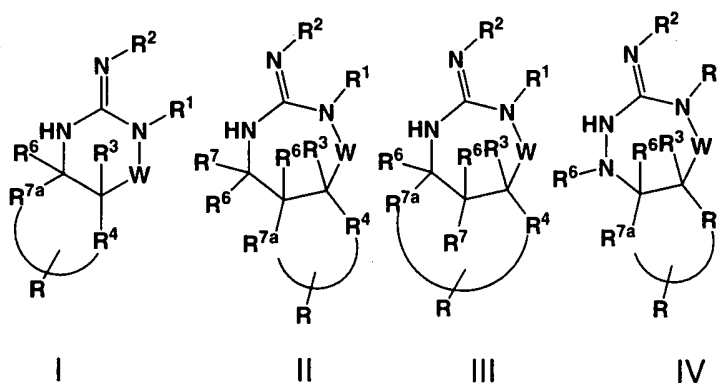
Em um outro aspecto, a presente invenção compreende o método para tratamento do mal de Alzheimer compreendendo a administração a um paciente que esteja necessitando de tal tratamento de uma combinação de pelo menos um composto de acordo com a Fórmula I e um inibidor da colinesterase ou um agonista  $m_1$  ou um antagonista  $m_2$  muscarínico.

Em um aspecto final, a presente invenção se refere a um kit compreendendo composições farmacêuticas em recipientes separados dentro de uma única embalagem para uso combinado, em que um recipiente compreende um composto de acordo com a Fórmula I em um veículo farmacêuticamente aceitável e um segundo recipiente compreende um inibidor da colinesterase ou um agonista  $m_1$  ou antagonista  $m_2$  muscarínico em um veículo farmacêuticamente aceitável, as quantidades combinadas estando em uma quantidade eficaz para tratar uma doença cognitiva ou uma doença neurodegenerativa tal como o mal de Alzheimer.

#### 15 DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO:

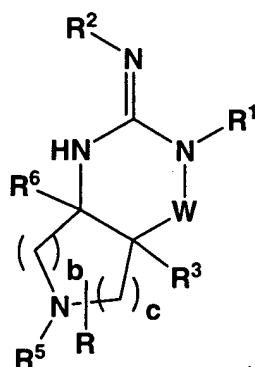
Geralmente, é compreendido que grupos divalentes sejam lidos da esquerda para a direita.

Os compostos preferidos de acordo com a Fórmula I em que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup> e W são tal como definido acima, incluindo as seguintes estruturas:

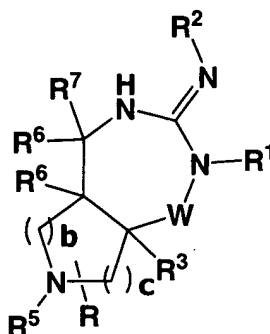


contanto que na estrutura II, W não seja uma ligação.

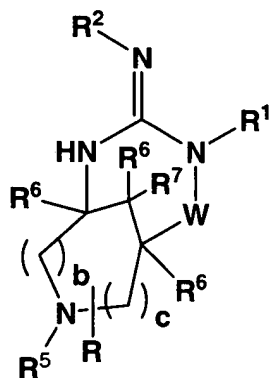
Os compostos de acordo com a Fórmula I em que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> e W são tal como definido acima também incluem as seguintes estruturas:



em que b varia de 1 a 5 e c varia de 0 a 5; ou



em que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> e W, em que b varia de 1 a 5 e c varia de 0 a 5; ou

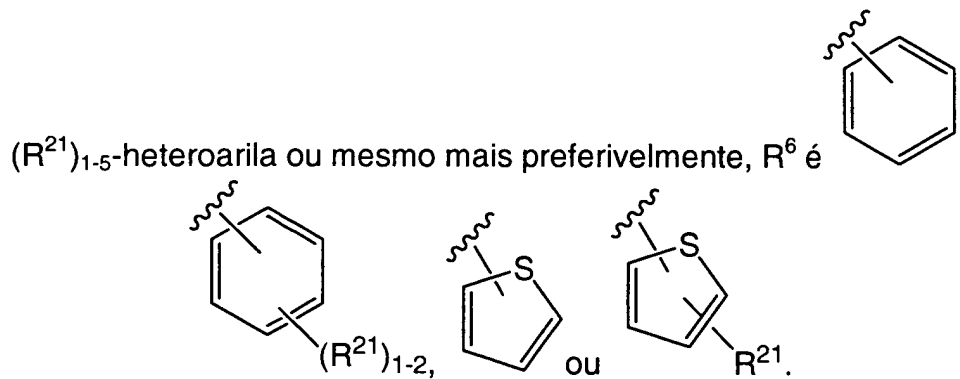


5 em que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> e W são tal como definido acima, b varia de 1 a 4 e c varia de 0 a 4.

Os compostos preferidos de acordo com a Fórmula I são aqueles compostos em que R<sup>1</sup> é alquila ou mais preferivelmente, R<sup>1</sup> é metila.

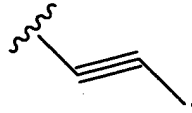
Os compostos mais preferidos de acordo com a presente invenção são aqueles de acordo com a Fórmula I em que R<sup>2</sup> é H.

Um outro grupo de compostos preferidos de acordo com a Fórmula I são aqueles compostos em que R<sup>6</sup> é arila, (R<sup>21</sup>)<sub>1-5</sub>-arila, heteroarila ou

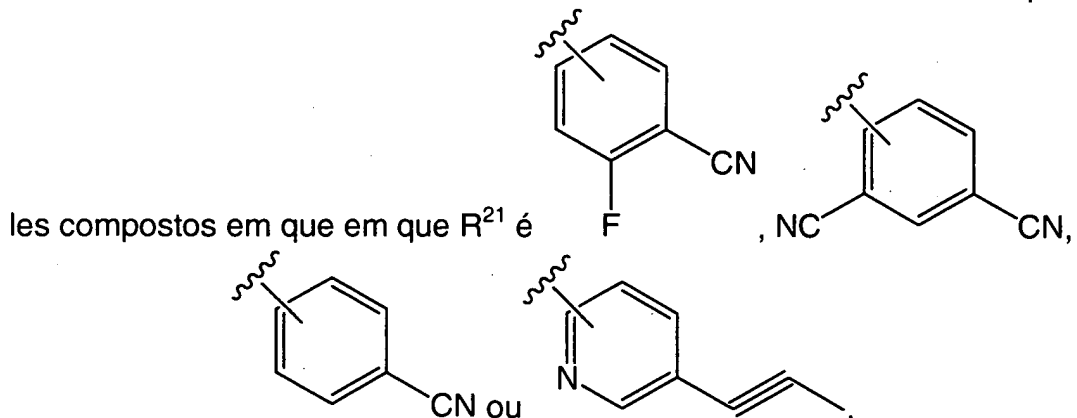


Os compostos preferidos de acordo com a Fórmula I são aqueles compostos em que R<sup>21</sup> é -CN, halo, arila, (R<sup>22</sup>)<sub>1-2</sub>-arila, heteroarila ou (R<sup>22</sup>)<sub>1-2</sub>-heteroarila.

Os compostos preferidos de acordo com a Fórmula I são aqueles compostos em que R<sup>22</sup> é -CN, halogênio ou alquino, ou mais preferivel-

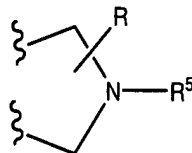
mente, R<sup>22</sup> é F ou .

Os compostos preferidos de acordo com a Fórmula I são aque-



Os compostos mais preferidos de acordo com a Fórmula I são 5 aqueles compostos em que W é -C(O)-.

Um outro grupo de compostos preferidos de acordo com a Fórmula I são aqueles compostos em que R4 e R7a formam R4 e R7a forma



Os compostos preferidos de acordo com a Fórmula I são aqueles compostos em que R é halo, mais preferivelmente quando R é F.

Os compostos preferidos de acordo com a Fórmula I são aque-

les compostos em que:

R é H ou halo;

R<sup>1</sup> é alquila;

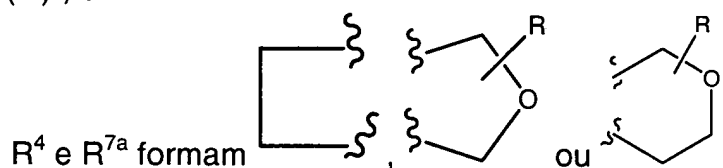
R<sup>2</sup> é H;

5 R<sup>6</sup> é R<sup>21</sup>-arila;

R<sup>21</sup> é R<sup>22</sup>-arila;

R<sup>22</sup> é halogênio ou CN;

W é -C(O)-; e



Um outro grupo de compostos preferidos de acordo com a Fór-

10 mula I são aqueles compostos em que:

R<sup>1</sup> é alquila;

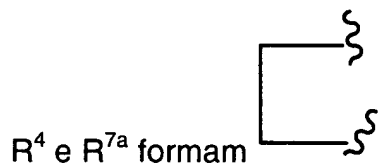
R<sup>2</sup> é H;

R<sup>6</sup> é R<sup>21</sup>-arila;

R<sup>21</sup> é R<sup>22</sup>-arila;

15 R<sup>22</sup> é halogênio ou CN;

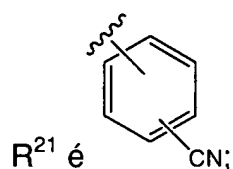
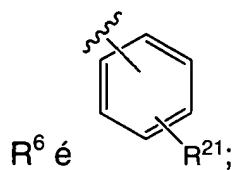
W é -C(O)-; e



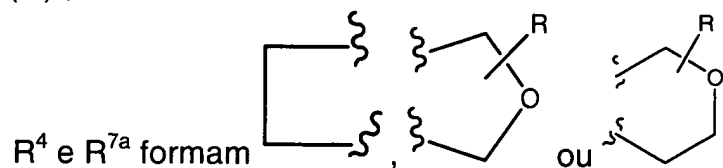
Um grupo ainda adicional dos compostos preferidos de acordo com a Fórmula I são aqueles compostos em que:

R<sup>1</sup> é metila;

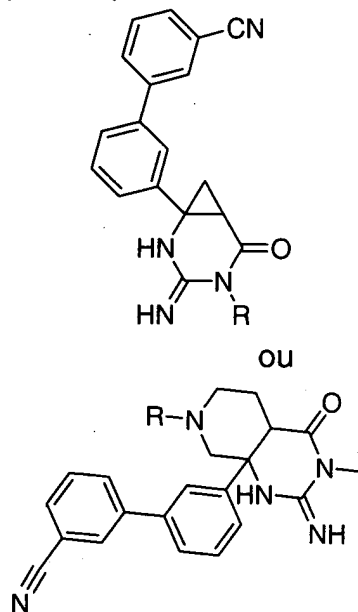
20 R<sup>2</sup> é H;



W é -C(O)-; e

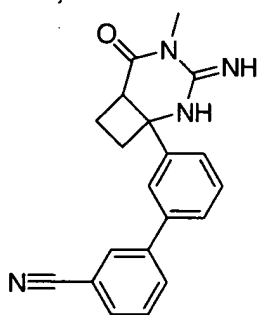


Em um grupo dos compostos preferidos de acordo com a Fórmula I estão aqueles compostos possuindo a estrutura:

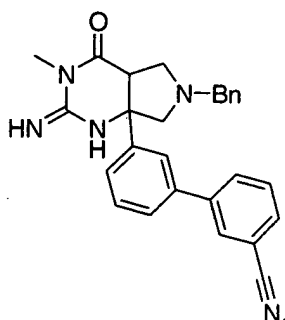


em que R é tal como aqui definido.

- 5 Os seguintes compostos preferidos de acordo com a Fórmula I possuem as seguintes estruturas;

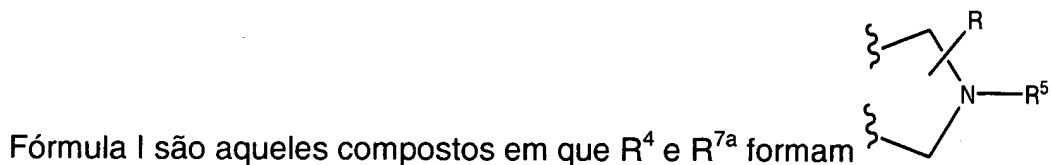


e

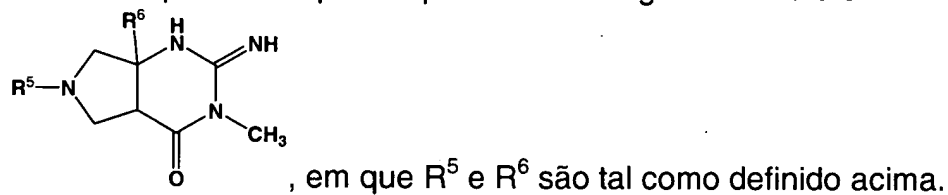




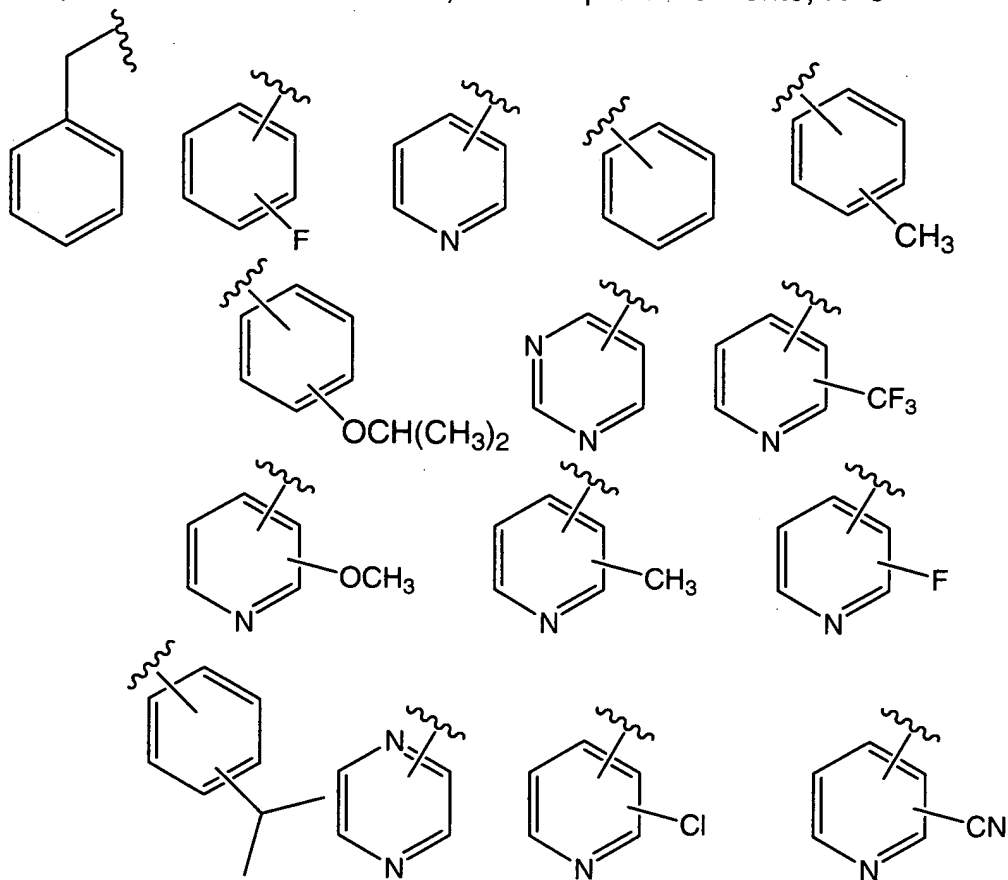
Um grupo adicional dos compostos preferidos de acordo com a

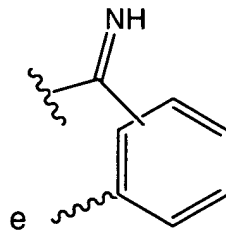


Um grupo adicional dos compostos preferidos de acordo com a Fórmula I são aqueles compostos possuindo a seguinte estrutura:



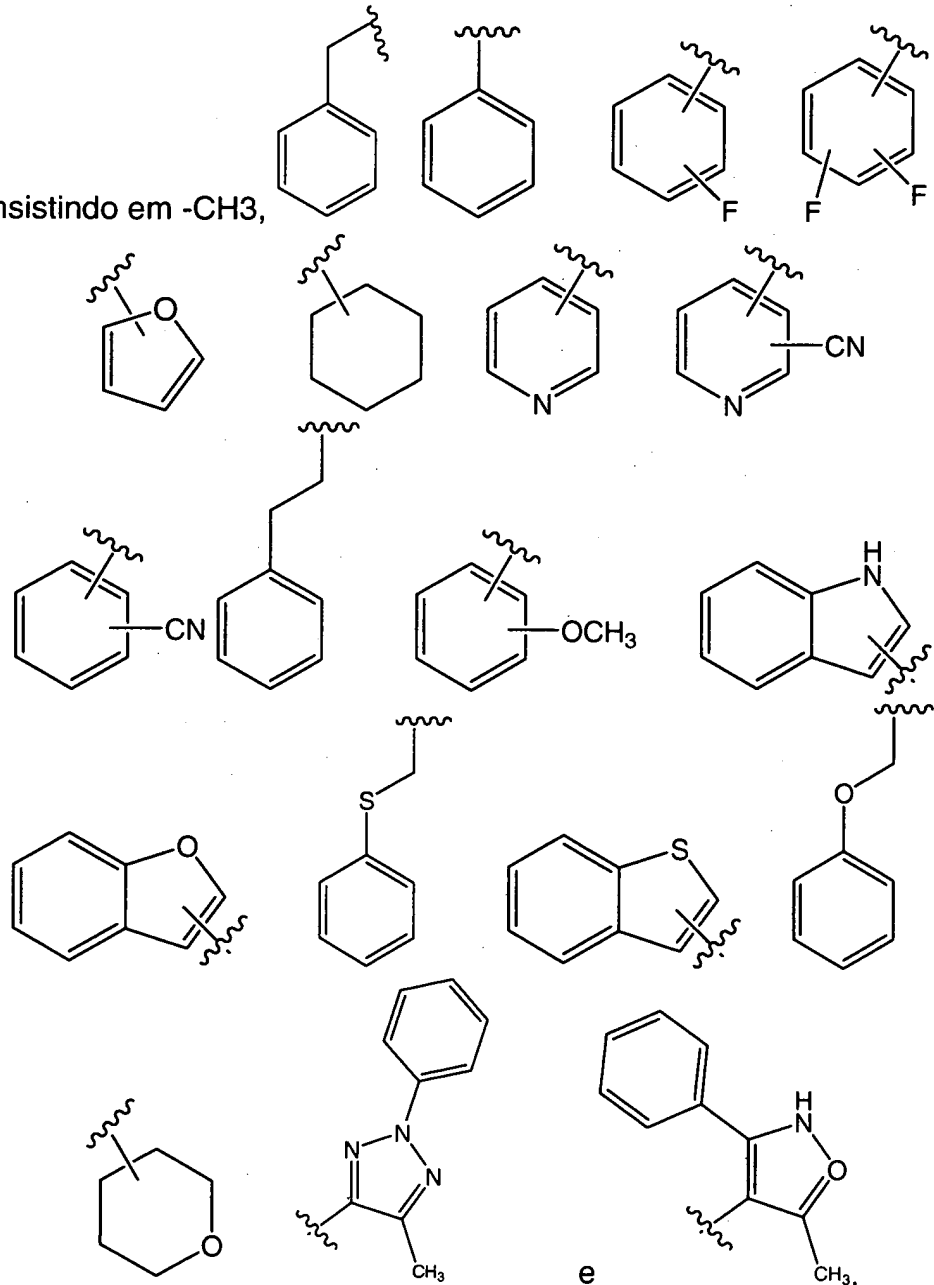
Um grupo dos compostos preferidos de acordo com a Fórmula I são aqueles compostos onde  $R^5$  é independentemente selecionado dos grupos consistindo em arilalquila, arila, heteroarila,  $-C(=NR^{11})R^8$ ,  $-C(O)R^8$ ,  $-C(O)OR^9$ , arila- $R^{21}$  e heteroarila- $R^{21}$ , ou mais preferivelmente,  $R^5$  é



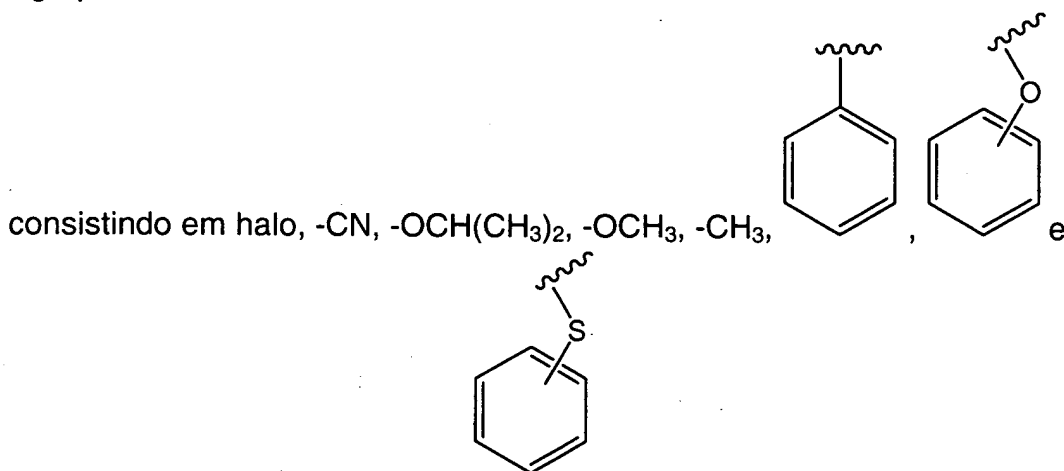


Um grupo ainda adicional dos compostos preferidos de acordo com a Fórmula I são aqueles compostos onde  $R^8$  ou  $R^9$  são independentemente selecionados dos grupos consistindo em, alquila, cicloalquila, arila, arilalquila, heteroarila,  $R^{18}$ -alquila,  $R^{18}$ -arila, e  $R^{18}$ -heteroarila; ou mesmo mais preferivelmente,  $R^8$  ou  $R^9$  são independentemente selecionados dos

grupos consistindo em -CH<sub>3</sub>,



Um grupo ainda adicional dos compostos preferidos de acordo com a Fórmula I são aqueles compostos onde R18 representa de 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em alquila, halogênio, -CF<sub>3</sub>, -CN, -SR19 e -OR20, ou mesmo mais preferivelmente, R18 representa de 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo



Um grupo ainda adicional dos compostos preferidos de acordo com a Fórmula I são aqueles compostos em que: R<sup>21</sup> representa de 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halo, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> e -CN.

5 Deve ser notado que os carbonos da Fórmula I podem ser substituídos por 1 a 3 átomos de silício enquanto todas as exigências de valência estiverem sendo satisfeitas.

10 Como usado acima, e durante toda a especificação, os seguintes termos, a menos que indicado de outra maneira, devem ser compreendidos como possuindo os seguintes significados:

"Paciente" inclui tanto ser humano quanto animais.

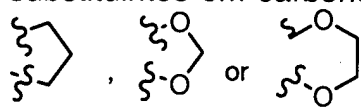
"Mamífero" significa seres humanos e outros animais mamíferos.

15 "Alquila" significa um grupo de hidrocarbonetos alifáticos que podem ser retos ou ramificados e compreendendo de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono na cadeia. Os grupos alquila preferidos contêm de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono na cadeia. Os grupos alquila mais preferidos contêm de aproximada-

- mente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono na cadeia. Ramificado significa que um ou os mais grupos alquila inferiores tais como metila, etila ou propila, estão ligados a uma cadeia alquila linear. Um "alquila inferior" significa um grupo que tem de aproximadamente 1 a aproximadamente 6
- 5 átomos de carbono na cadeia que pode ser reta ou ramificada. Exemplos não limitantes de grupos alquila apropriados incluem os metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, t-butila, n-pentila, heptila, nonila e decila. Os grupos alquila R<sup>21</sup>-substituídos incluem a fluorometila, a trifluorometila e a ciclopropilmetila.
- 10 "alquenila" significa um grupo de hidrocarbonetos alifáticos contendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono e que pode ser reto ou ramificado e compreendendo de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono na cadeia. Os grupos alquenila preferidos têm de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono na cadeia; e
- 15 e mais preferivelmente de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono na cadeia. Ramificado significa que um ou mais grupos alquila inferiores tais como metila, etila ou propila, estão ligados a uma cadeia alquenila linear. "Alquenila inferior" significa de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono na cadeia que pode ser reta ou ramificada.
- 20 Exemplos não limitantes de grupos alquenila apropriados incluem o etenila, propenila, n-butenila, 3-metila butenila-2, o n-pentenila, o octenila e o decenila.
- "Alquinila" significa um grupo de hidrocarbonetos alifáticos contendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono e que pode ser reto ou
- 25 ramificado e compreendendo de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono na cadeia. Os grupos preferidos do alquinila têm de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono na cadeia; e mais preferivelmente de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono na cadeia. Ramificado significa que um ou os mais grupos alqui-
- 30 la inferiores tais como metila, etila ou propila, estão ligados a uma cadeia linear de alquinila. "Alquinila inferior" significa de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono na cadeia que pode ser reta ou ramifica-

da. Exemplos não limitantes de grupos apropriados de alquinila incluem a etinila, a propinila, a 2-butinila, a 3-metilbutinila, a n-pentinila, e a decinila.

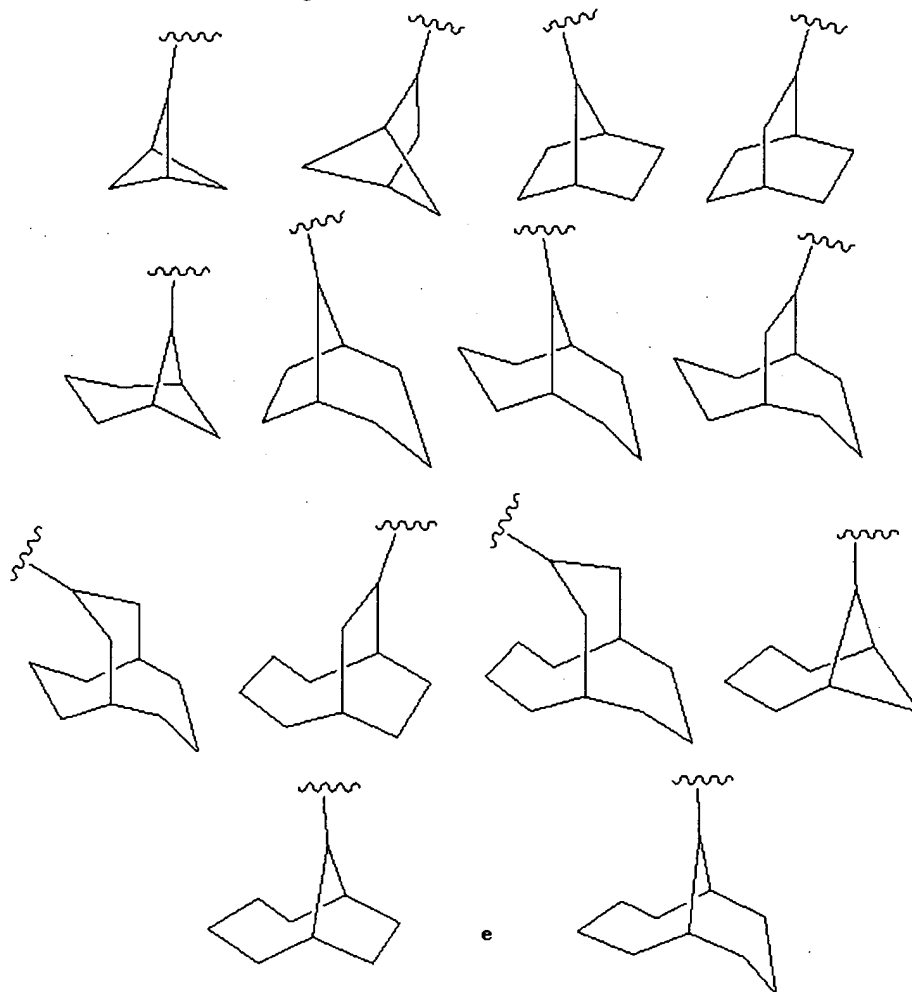
"Arila" significa um sistema de anel aromático monocíclico ou multicíclico compreendendo de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, preferivelmente de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. O grupo arila pode opcionalmente ser substituído com um ou mais substituintes (por exemplo, R18, R21, R22, etc..) que podem ser os mesmos ou diferentes, e serem tal como aqui definido ou dois substituintes em carbonos adjacentes podem ser ligados juntos para formar

10 . Exemplos não limitantes de grupos arila apropriados incluem o fenila e o naftila.

"Heteroarila" significa um sistema de anel aromático monocíclico ou multicíclico compreendendo de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos no anel, preferivelmente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos no anel, em que de um a quatro dos átomos no anel é um elemento diferente do carbono, por exemplo, o nitrogênio, o oxigênio ou o enxofre, sozinhos ou em combinação. As heteroarilas preferidas contêm de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos no anel. A "heteroarila" pode opcionalmente ser substituída por um ou mais substituintes R<sup>21</sup> que podem ser os mesmos ou diferentes, e são tal como aqui definido. O prefixo azo, oxo ou tio antes do nome da raiz da heteroarila significa que pelo menos um átomo de nitrogênio, de oxigênio ou de enxofre, respectivamente, estão presentes como um átomo do anel. Um átomo de nitrogênio de uma heteroarila pode opcionalmente ser oxidado ao óxido de nitrogênio correspondente. Exemplos não limitantes de heteroarilas apropriadas incluem a piridila, a pirazinila, a furanila, a tienila, a pirimidinila, a isoxazolila, a isotiazolila, a oxazolila, a tiazolila, a pirazolila, a furazanila, a pirrolila, a pirazolila, a triazolila, a 1,2,4-tiodiazolila, a pirazinila, a piridazinila, a quinoxalinila, a ftalazinila, a imidazo[1,2-a]piridinila, a imidazo[2,1-b]tiazolila, a benzofurazanila, a indolila, a azoindolila, a benzimidazolila, a benzotienila, a quinolinila, a imidazolila, a tienopiridila, a quinazolinila, a tienopirimidila, a pirrolopiridila, a

imidazopiridila, a isoquinolinila, a benzoazoindolila, a 1,2,4-triazinila, a benzotiozolila e similares.

"Cicloalquila" significa um sistema mono ou multicíclico de anel não aromático compreendendo de aproximadamente 3 a aproximadamente 15 átomos de carbono, preferivelmente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Os anéis preferidos de cicloalquila contêm de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos no anel. A cicloalquila pode opcionalmente ser substituída com um ou mais substituintes  $R^{21}$  que podem ser os mesmos ou diferentes, e são tal como definido acima. Exemplos não limitantes de cicloalquilas monocíclicas apropriadas incluem a ciclopropila, a ciclopentila, a cicloexila, a cicloeptila e similares. Exemplos não limitantes de cicloalquilas multicíclicas apropriadas incluem a 1-decalina, norbornila, adamantila e similares. Exemplos não limitantes adicionais de cicloalquilas incluem os seguintes:



"Cicloalquiléter" significa um anel não aromático de 3 a 15 átomos compreendendo um átomo de oxigênio e de 2 a 14 átomos de carbono. Os átomos de carbono do anel podem ser substituídos, contanto que os substituintes adjacentes ao oxigênio do anel não incluam o halogênio ou os substituintes adjacentes ao anel através do átomo de oxigênio, de nitrogênio ou de enxofre.

"Cicloalquenila" significa um sistema mono ou multicíclico de anel não aromático compreendendo de aproximadamente 3 a aproximadamente 15 átomos de carbono, preferivelmente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono que contenha pelo menos uma dupla ligação carbono-carbono. O anel de cicloalquenila pode opcionalmente ser substituído com um ou mais substituintes  $R^{21}$  que podem ser os mesmos ou diferentes, e são tal como definido acima. Os anéis de cicloalquenila preferidos contêm de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos no anel. Exemplos não limitantes de cicloalquenas monocíclicas apropriadas incluem a ciclopentenila, a ciclohexenila, a cicloheptenila e similares. Exemplos não limitantes de uma cicloalquenila multicíclica apropriada é a norbornilenila.

"Heterociclenila" (ou "heterocicloalquenila") significa um sistema monocíclico ou multicíclico de anel não aromático compreendendo de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos no anel, preferivelmente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos no anel, em que um ou mais dos átomos no sistema do anel são um elemento diferente do carbono, por exemplo, o nitrogênio, o oxigênio ou o átomo do enxofre, sozinho ou em combinação, e que contenha pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono ou uma ligação dupla carbono-nitrogênio. Não existem átomos adjacentes de oxigênio e/ou de enxofre presentes no sistema do anel. Os anéis preferidos de heterociclenila contêm de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos no anel. Os prefixos azo, oxo ou tio antes que o nome da raiz do heterociclenila significam que pelo menos um átomo do nitrogênio, do oxigênio ou do enxofre respectivamente está presente como um átomo do anel. A heterociclenila pode opcionalmente ser substituída por um ou mais

substituintes do sistema do anel, em que o "substituinte do sistema do anel" é tal como definido acima. O átomo do nitrogênio ou do enxofre da heterociclenila pode opcionalmente ser oxidado ao Óxido de nitrogênio, ao óxido de enxofre ou ao correspondente, dióxido de enxofre. Exemplos não limitantes de grupos monocíclicos apropriados da azoeterociclonila inclui a 1,2,3,4-tetraidropiridila, 1,2-diidropiridila, 1,4-diidropiridila, 1,2,3,6-tetraidropiridila, 1,4,5,6-tetraidropirimidila, 2-pirrolinila, 3-pirrolinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, e similares. Exemplos não limitantes de grupos apropriados da oxoeterociclonila incluem o 3,4 - diidro - 2H - pirano, diidrofuranila, fluorodidrofuranila, e similares. Exemplo não limitante de um grupo multicíclico apropriado da oxoeterociclonila é a 7-oxabicyclo[2.2.1]heptenila. Exemplos não limitantes de anéis monocíclicos apropriados da tioeterociclonila incluem o diidrotiofenila, a diidrotiopiranila, e similares.

"Halo" significa o grupo flúor, cloro, bromo, ou iodo. São preferidos o flúor, o cloro ou o bromo, sendo mais preferidos o flúor e o cloro.

"Haloalquila" significa uma alquila tal como definido acima em que um ou mais átomos de hidrogênio na alquila são substituídos por um grupo do halogênio definido acima.

"Hetrociclila" (ou heterocicloalquila) significa um sistema monocíclico ou multicíclico de anel saturado não aromático compreendendo de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos no anel, preferivelmente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos no anel, em que de 1 a 3, preferivelmente 1 ou 2 dos átomos no sistema do anel são um elemento diferente do carbono, por exemplo, nitrogênio, oxigênio ou enxofre, sozinho ou em combinação. Não existem átomos adjacentes de oxigênio e/ou de enxofre presentes no sistema do anel. As hetrociclilas preferidas contêm de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos no anel. Os prefixos azo, oxo ou tio antes do nome da raiz da hetrociclila significam que pelo menos um átomo de nitrogênio, de oxigênio ou de enxofre respectivamente está presente como um átomo do anel. A hetrociclila pode opcionalmente ser substituída por um ou mais substituintes R<sup>21</sup> que podem ser os mesmos ou diferentes, e são tal como aqui definido. O átomo de nitrogênio ou de enxofre

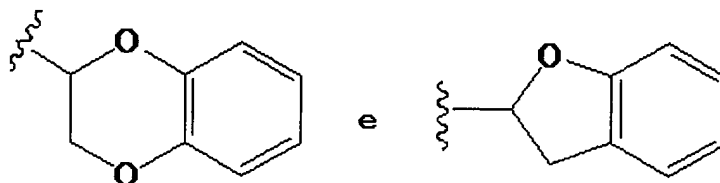


da heterociclila pode opcionalmente ser oxidado ao óxido de nitrogênio, ao óxido de enxofre ou ao correspondente dióxido de enxofre. Exemplos não limitantes de anéis monocíclicos apropriados de heterociclila incluem piperidila, pirrolidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, tiozolidinila, 1,3-dioxolanila, 1,4-dioxanila, tetraidrofurana, tetraidrotiofenila, tetraidrotiopirani-  
5 la e similares.

"Aralquila" significa um grupo aril-alquil- em que a arila e a alquila são tal como descrito anteriormente. As aralquilas preferidas compreendem um grupo alquila inferior. Exemplos não limitantes de grupos apropriados de aralquilas inclui benzila, 2-fenetila e naftalenilmetila. A ligação com a  
10 porção progenitora é através da alquila.

"Arlcicloalquila" significa um grupo derivado de uma arila e de uma cicloalquila fundidas tal como aqui definido. As arlcicloalquilas preferidas são aquelas em que a arila é fenila e a cicloalquila consiste em aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos no anel. A arlcicloalquila pode  
15 opcionalmente ser substituída por de 1 a 5 substituintes  $R^{21}$ . Exemplos não limitantes de arlcicloalquilas apropriadas inclui a indanila e 1,2,3,4-tetraidronaftila e similares. A ligação com a porção de origem é feita através de um átomo de carbono não aromático.

"Arileterocicloalquila" significa um grupo derivado de uma arila e de uma heterocicloalquila fundidos tal como aqui definido. As arileterocicloalquilas preferidas são aquelas em que a arila é fenila e heterocicloalquila consiste em de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos no anel. A arileterocicloalquila pode opcionalmente ser substituída por de 1 a 5 substituintes  $R^{21}$ . Exemplos não limitantes de arileterocicloalquilas apropriadas incluem:  
20  
25



A ligação com a porção de origem é feita através de um átomo de carbono não aromático.

Similarmente, os termos "heteroarilalquila", "cicloalquilalquila" e

"heterocicloalquilalquila", significam um grupo heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquilalquila em que a heteroarila, a cicloalquila, a heterocicloalquila e a alquila são tal como anteriormente descrito. Compreendem-se também os termos "arilcicloalquilalquila", "heteroarilcicloalquilalquila", "arileterocicloalquilalquila", "heteroarileterocicloalquilalquila", "heterocicloalquila", "heteroarileterocicloalquila", "heteroarilcicloalquila", "heteroarileterocicloalquila", "arilcicloalquenila", "heteroarilcicloalquenila", "heterocicloalquenila", "arileterocicloalquenila", "heteroarileterocicloalquenila", "cicloalquilarila", "heterocicloalquilarila", "heterocicloalquenilarila", "heterocicloalquileteroarila", "cicloalquenilarila", "cicloalquenileteroarila", "heterocicloalquenilarila" e "heterocicloalquenileteroarila" similarmente representados pela combinação dos grupos arila, cicloalquila, alquila, heteroarila, heterocicloalquila, cicloalquenila e heterocicloalquenila tal como descrito anteriormente. Os grupos preferidos contêm um grupo alquila inferior. A ligação com a porção de origem é feita através da alquila.

"Acila" significa um grupo H-C(O)-, alquila-C(O)-, alquenila-C(O)-, alquinila-C(O)- ou cicloalquila-C(O)- em que os vários grupos são tal como descritos anteriormente. A ligação com a porção de origem é feita através da carbonila. Os grupos acila preferidos contêm uma alquila inferior. Exemplos não limitantes de grupos acila apropriados incluem formila, acetila, propanoíla, 2-metilpropanoíla, butanoíla e cicloexanoíla.

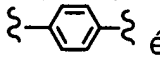
"Alcóxi" significa um grupo alquila-O- em que o grupo alquila é tal como descrito anteriormente. Exemplos não limitantes de grupos alcóxi apropriados incluem metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi e heptóxi. A ligação com a porção de origem é feita através do oxigênio do éter.

"Alcoxialquila" significa um grupo derivado de um alcóxi e de um alquila tal como aqui definido. A ligação com a porção de origem é feita através da alquila.

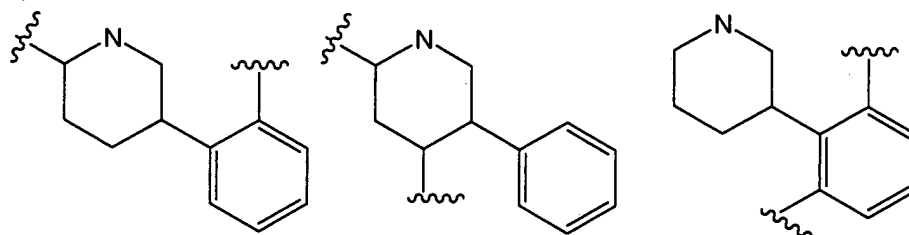
"Arilalquenila" significa um grupo derivado da arila e da alquenila tal como aqui definido. As arilalquenilas preferidas são aquelas em que a arila é fenila e a alquenila consiste em de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 átomos. O arilalquenila pode opcionalmente ser substituído por

um ou mais substituintes  $R^{27}$ . A ligação com a porção de origem é feita através de um átomo de carbono não aromático.

"Arilalquinila" significa um grupo derivado da arila e da alquinila tal como aqui definido. As arilalquinilas preferidas são aquelas em que a arila é fenila e a alquinila consiste em de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 átomos. O arilalquinila pode opcionalmente ser substituída por um ou mais substituintes  $R^{27}$ . A ligação com a porção de origem é feita através de um átomo de carbono não aromático.

O sufixo "eno" na alquila, na arila, no heterocicloalquila, etc., indica uma porção divalente, por exemplo,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  é etileno, e  $\xi$ -- $\xi$  é para-fenileno.

Compreende-se que grupos multicíclicos divalentes, por exemplo, arileterocicloalquileno, podem ser unidos a outros grupos através das ligações que são formadas em um ou em outro anel de grupo dito. Por exemplo,



O termo "opcionalmente substituído" significa uma substituição opcional com os grupos, radicais ou porções, especificados na posição ou em posições disponíveis.

A substituição em um cicloalquilalquila, em um heterocicloalquilalquila, em um arilalquila, ou em uma porção do heteroarilalquila inclui a substituição na parte anel e/ou na parte alquila do grupo.

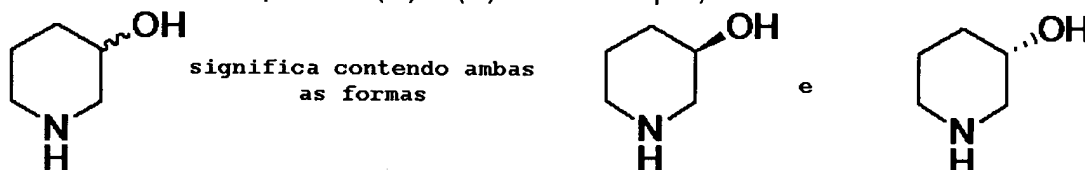
Quando uma variável aparece mais de uma vez em um grupo, por exemplo,  $R^8$  no  $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^8)_2$ , ou uma variável parece mais de uma vez na estrutura da Fórmula I, por exemplo,  $R^{15}$  pode parecer em ambos  $R^1$  e  $R^3$ , as variáveis podem ser as mesmas ou diferentes.

Em referência ao número das porções (por exemplo, substituintes, grupos ou anéis) em um composto, a menos que definidas de outra maneira, as frases "uma ou mais" e "pelo menos um" significa que podem haver

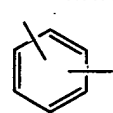
tantas porções quanto seja permitido quimicamente, e a determinação do número máximo de tais porções está completamente dentro do conhecimento daqueles versados na técnica. Com relação às composições e aos métodos compreendendo o uso de "pelo menos um composto de acordo com a Fórmula I", significa que de um a três compostos de acordo com a Fórmula I podem ser administrados ao mesmo tempo, preferivelmente um.

Tal como aqui utilizado, o termo "composição" possui a intensão de abranger um produto compreendendo os componentes especificados nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto que resultar, diretamente ou indiretamente, da combinação dos componentes especificados nas quantidades especificadas.

A linha ondulada  $\sim$  na forma de uma ligação indica geralmente uma mistura, ou qualquer um, dos isômeros possíveis, por exemplo, contendo estereoquímica (R) e (S). Por exemplo,



Linhas desenhadas dentro dos sistemas de anel, como, por exemplo:


 indicam que a ligação pode ser feita em quaisquer dos átomos de carbono substituíveis do anel.

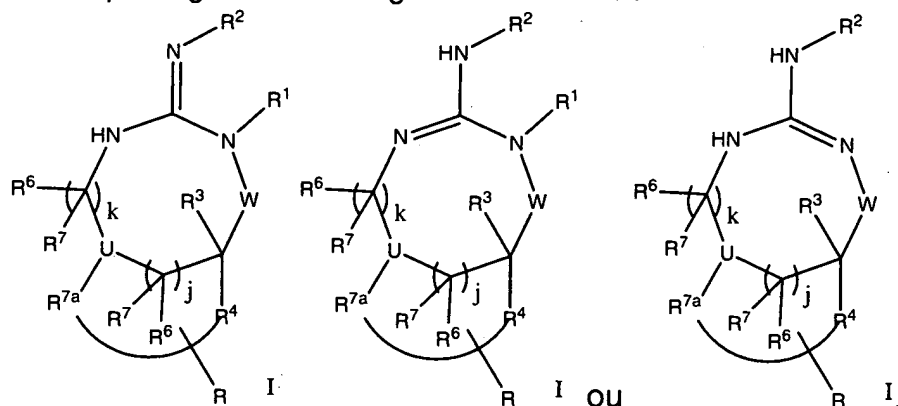
Tal como bem-conhecido na técnica, uma ligação desenhada a partir de um átomo em particular na extremidade da qual nenhuma porção terminal seja desenhada indica um grupo metila ligado através dessa ligação ao átomo, a menos que de outra maneira seja indicado. Por exemplo:



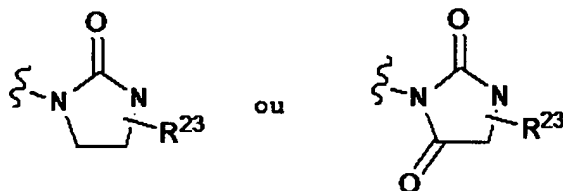
Deve-se também notar que todo o heteroátomo com valências insatisfeitas no texto, nos esquemas, nos exemplos, nas fórmulas estruturais e em quaisquer tabelas no presente relatório, é assumido como possuindo o

átomo ou átomos de hidrogênio necessários para satisfazer tais valências.

Aqueles versados na técnica reconhecerão que determinados compostos de acordo com a Fórmula I são tautoméricos, e todas as tais formas tautoméricas são aqui contempladas como partes da presente invenção. Por exemplo, um composto em que  $R^1$  é H, o dito composto pode ser representado por algumas das seguintes estruturas:



Quando,  $R^8$ , por exemplo, é  $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ , e  $R^{16}$  e  $R^{17}$  formam um anel, a porção formada é, por exemplo:



Os pró-fármaco e os solvatos dos compostos de acordo com a presente invenção são aqui também contemplados. Uma discussão dos pró-fármacos é fornecida em T. Higuchi e V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 do A.C.S. Symposium Series, e no *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association e Pergamon Press. O termo "pró-fármaco" significa um composto (por exemplo, um precursor do fármaco) que é transformado *in vivo* para produzir um composto de acordo com a Fórmula (I) ou um sal, um hidrato ou um solvato farmacologicamente aceitável do referido composto. A transformação pode ocorrer por vários mecanismos (por exemplo, por processos metabólicos ou químicos) como, por exemplo, pela hidrólise no sangue. Uma discussão do uso dos pró-fármacos é fornecida por T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems" Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Se-

ries, e no *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Por exemplo, se um composto de acordo com a Fórmula (I) ou um sal, um hidrato ou um solvato farmaceuticamente aceitável do dito composto contiver um grupo funcional do tipo ácido carboxílico, um pró-fármaco pode compreender um éster formado pela troca do átomo de hidrogênio do grupo ácido por um grupo tal como, por exemplo, alquila(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcanoiloximetila(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), 1 - (alcanoilóxi)etila possuindo 4 a 9 átomos de carbono, 1 - metila - 1 - (alcanoilóxi) - etila possuindo 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetila possuindo 3 a 6 átomos de carbono, 1 - (alcoxicarbonilóxi)etila possuindo 4 a 7 átomos de carbono, 1 - metila - 1 - (alcoxicarbonilóxi)etila possuindo 5 a 8 átomos de carbono, N - (alcoxicarbonila)aminometila possuindo 3 a 9 átomos de carbono, 1 - (N - (alcoxicarbonila) amino) etila possuindo de 4 a 10 átomos de carbono, 3 - ftalidila, 4 - crotonolactonila, gama - butirolactonila-4, N,N - dialquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) - alquila(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>) (tal como o β-dimetilaminoetila), carbamoila - alquila(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), - N,N - dialquilcarbamoila(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) - alquila(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) e piperidino, pirrolidino ou morfolino alquila(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>) e similares.

Similarmente, se um composto de acordo com a Fórmula (I) contiver um grupo funcional álcool, um pró-fármaco pode ser formado pela troca do átomo de hidrogênio do grupo do álcool com um grupo como, por exemplo, alcanoil oximetila(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), 1 - (alcanoilóxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)) etila, 1 - metila - 1 - (alcanoil óxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)) etila, alcóxicarbonilóximetila(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N - alcóxicarbonilaminometila(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), succinoíla, alcanoil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), α-amino alkanila(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilacila e α-aminoacila, ou α-aminoacila-α-aminoacila, onde cada grupo de α-aminoacila é selecionado independentemente dos L-aminoácidos naturais, P(O)(OH)<sub>2</sub>, - P(O)(O-alquila(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub> ou glicosila (radical resultante da remoção de um grupo hidroxila da forma do hemiacetal de um hidrocarboneto), e amina similares.

Se um composto de acordo com a Fórmula (I) incorporar um grupo funcional, um pró-fármaco pode ser formada pela troca de um átomo de hidrogênio no grupo da amina com um grupo tal como, por exemplo, R-

carbonila, RO-carbonila, NRR'-carbonila onde R e R' são cada um independentemente alquila(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquila(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), benzila, ou R-carbonila é uma α-aminoacila natural ou α-aminoacila natural, -C(OH)C(O)OY<sup>1</sup> em que Y<sup>1</sup> é H, alquila(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ou benzila, -C(OY<sup>2</sup>)Y<sup>3</sup> em que Y<sup>2</sup> é o alquila(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) e Y<sup>3</sup> é alquila(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carbóxi alquila(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ou mono -N- ou di -N,N- alquilaamino alquila(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(Y<sup>4</sup>)Y<sup>5</sup> em que Y<sup>4</sup> é H ou metila e Y<sup>5</sup> é mono -N- ou di -N,N- alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) morfolino, piperidin-1-ila ou pirrolidin-1-ila, e similares.

"Solvato" significa uma associação física de um composto da presente invenção com uma ou mais moléculas de solvente. Essa associação física envolve a variação dos graus de ligação iônica e covalente, incluindo a ponte de hidrogênio. Em determinados exemplos o solvato será capaz de isolamento, por exemplo, quando uma ou mais moléculas do solvente é incorporado na rede do cristal do sólido cristalino. "Solvato" abrange tanto a fase da solução quanto os solvatos isoláveis. Exemplos não limitantes de solvatos apropriados incluem etanolatos, metanolatos, e similares. O "hidrato" é um solvato em que a molécula solvente é H<sub>2</sub>O.

"Quantidade eficaz" ou "quantidade terapeuticamente eficaz" possuem o sentido de descrever uma quantidade de composto ou uma composição da presente invenção eficaz para a inibição do aspartil protease e/ou inibindo o BACE-1 e produzindo assim o efeito terapêutico desejado em um paciente adequado.

Os compostos de acordo com a Fórmula I formam os sais que estão também dentro do alcance da presente invenção. A referência a um composto de acordo com a Fórmula I é compreendida aqui como incluindo a referência aos sais do mesmo, a menos que de outra maneira seja indicado. O termo "sal (sais)", tal com aqui empregado, significa os sais ácidos formados com ácidos inorgânicos e/ou orgânicos, assim como os sais básicos formados com bases inorgânicas e/ou orgânicas. Adicionalmente, quando um composto de acordo com a Fórmula I contém uma porção básica tal como, mas não limitado a, uma piridina ou imidazol, e uma porção ácida tal como, mas não limitado a, um ácido carboxílico, podem ser formados os

zwitterions ("sais internos") que estão incluídos dentro do termo "sal (sais)" tal como aqui utilizado. Os sais farmacologicamente aceitáveis (isto é, não tóxicos, fisiologicamente aceitável) são preferidos, embora outros sais sejam também úteis. Sais dos compostos de acordo com a Fórmula I podem ser

5 formados, por exemplo, reagindo um composto de acordo com a Fórmula I com uma quantidade de ácido ou de base, tal como uma quantidade equivalente, em um meio tal como aquele em que o sal precipita ou em um meio aquoso seguido por liofilização. Os ácidos (e bases) que são considerados

10 geralmente apropriados para a formação de sais farmacologicamente úteis dos compostos farmacêuticos básicos (ou ácidos) são discutidos, por exemplo, por S. Berge et al, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson et al, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; no The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C.

15 em suas páginas na internet); e P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (2002) Int'l. Union of Pure and Applied Chemistry, pp. 330-331. Estas descrições são aqui incorporadas pela referência às mesmas.

Exemplos de sais de adição ácida incluem acetatos, adipatos,

20 alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, benzenossulfonatos, bissulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentano-propionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanossulfonatos, fumaratos, glucoeptanoatos, glicerofosfatos, hemissulfatos, heptanoatos, hexanoatos, cloridratos, bromidrato, iodidrato, 2-hidroxietanossulfonatos, lactatos, maleatos,

25 metanossulfonatos, sulfatos de metila, 2-naftalenossulfonatos, nicotinas, nitratos, oxalatos, pamoatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, bissulfatos, sulfatos, sulfonatos (tais como aqueles aqui mencionados), tartaratos, tiocianatos, toluenossulfonatos (conhecidos também como tosilatos) undecanoatos,

30 e similares.

Exemplos de sais básicos incluem sais de amônio, sais de metais alcalinos tais como sais de sódio, de lítio, e de potássio, sais de metais



alcalinos-terrosos tais como sais de cálcio e sais de magnésio, sais de alumínio, sais de zinco, sais com bases orgânicas (por exemplo, aminas orgânicas) como benzatinas, dietilamina, dicicloexilaminas, hidrabaminas (formadas com N,N - bis(desidroabietila)etilenodiamina), N-metila-D-glucaminas, N-metila-D-glucamidas, t-butila aminas, piperazina, o fenilcicloexilamina, colina, trometamina, e sais com aminoácido tais como a arginina, a lisina e similares. Os grupos básicos contendo nitrogênio podem ser quaternizados com agentes tais como haletos de alquilas inferiores (por exemplo, cloretos, brometos e iodetos de metila, etila, propila e butila), sulfatos de dialquila (por exemplo, sulfatos de dimetila, dietila, dibutila, e diamila), haletos de cadeia longa (por exemplo, cloretos, brometos e iodetos de decila, laurila, miristila e estearila), os haletos de aralquila (por exemplo, brometos de benzila e de fenetila), e outros.

Todos os ditos sais ácidos e sais básicos possuem a intenção de serem sais farmacologicamente aceitáveis dentro do alcance da presente invenção e todos os sais ácidos e sais básicos são considerados equivalentes às formas livres dos compostos correspondentes para as finalidades da presente invenção.

Todos os estereoisômeros (por exemplo, isômeros geométricos, isômeros óticos e similares) dos compostos aqui mencionados (incluindo aqueles dos sais, dos solvatos e dos pró-fármacos dos ditos compostos assim como os sais e os solvatos dos pró-fármacos), tais como aqueles que podem existir devido aos carbonos assimétricos em vários substituintes, incluindo as formas enantioméricas (que podem existir mesmo na ausência de carbonos assimétricos), as formas rotaméricas, os atropisômeros, e as formas diastereoisoméricas, são contemplados dentro do alcance da presente invenção. Os estereoisômeros individuais dos compostos de acordo com a presente invenção podem, por exemplo, estar substancialmente livres de outros isômeros, ou podem estar misturados, por exemplo, como racematos ou com todos os outros, ou outros estereoisômeros selecionados. Os centros quirais da presente invenção podem ter a configuração S ou R tal como definido pelas recomendações da *IUPAC* 1974. O uso dos termos "sal", "sol-

vato", "pró-fármaco" e similares, possui a intenção de serem aplicados igualmente ao sal, ao solvato e ao pró-fármaco dos enantiômeros, dos estereoisômeros, dos rotâmeros, dos tautômeros, dos racematos ou dos pró-fármacos dos compostos da invenção.

5 As formas polimórficas dos compostos de acordo com a Fórmula I, e dos sais, dos solvatos e dos pró-fármacos dos compostos de acordo com a Fórmula I, possuem a intenção de estarem incluídos na presente invenção.

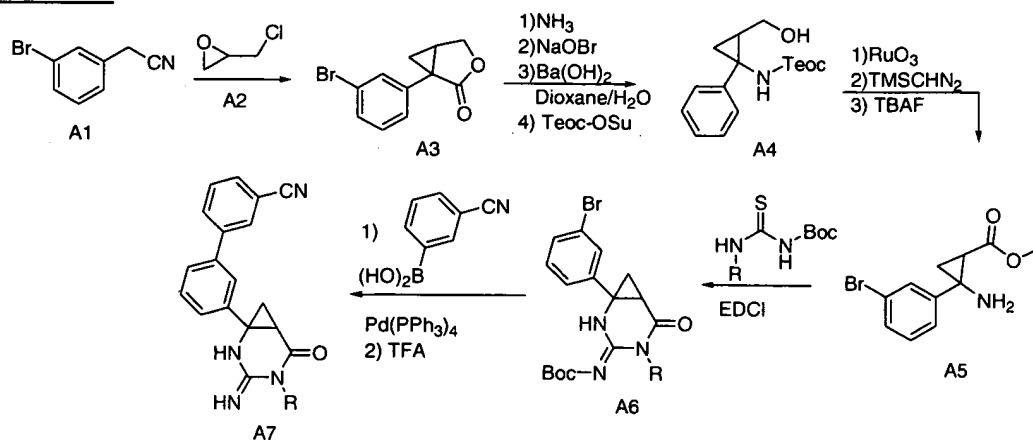
Os compostos de acordo com a Fórmula I podem ser produzidos usando procedimentos conhecido na técnica. Os seguintes esquemas de  
10 reação mostram procedimentos típicos, mas aqueles versados na técnica reconhecerão que outros procedimentos podem também ser adequados.

Nos Esquemas e no Exemplo abaixo, as seguintes abreviaturas são usadas:

15 Temperatura ambiente: t.a.  
Cromatografia líquida de alta pressão: HPLC.  
HPLC de fase reversa: RP-HPLC.  
Cromat. líquida com espectrometria de massa: LCMS.  
Espectrometria de massa: MS.  
Politetrafluoretileno: PTFE.  
20 Hora: h.  
Minuto: min.  
Tempo de retenção: tR.  
Etila: Et.  
Metila: Me.  
25 Benzila: Bn.  
Diisopropilamida de lítio: LDA.  
Cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropila)-3-etila  
carbodiimida: EDCI.  
N,N – diisopropiletilamina: DIEA.  
30 Acetato de etila: EtOAc.  
N,N – dimetilformamida: DMF.  
Metanol: MeOH.

- Etanol: EtOH.  
 Acetonitrila: CH<sub>3</sub>CN.  
 Ácido acético: AcOH.  
 Sulfato de magnésio: MgSO<sub>4</sub>.  
 5 Iodeto de cobre: CuI.  
 Diisopropilamina: iPr<sub>2</sub>NH.  
 Diclorobis(trifenilfosfina)paládio: PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.  
 Hidróxido de amônio: NH<sub>4</sub>OH.  
 Ácido trifluoroacético: TFA.  
 10 Benziloxicarbonila: Cbz.  
 Terc-butoxicarbonila: Boc.  
 Diclorometano: DCM.  
 Trimetilsilildiazometano: TMSCHN<sub>2</sub>.  
 N – hidroxilsuccinato de O - trimetilsililetoxicarbonila: Teoc-OSu.  
 15 Fluoreto de tetrabutilamônio: TBAF.  
 Tetraidrofurano: THF.  
 Ácido meta-cloroperbenzóico: MCPBA.  
 Ácido toluenosulfônico: TsOH.  
 Iodozila benzeno: PhIO.  
 20 Tetra acetato de chumbo: Pb(OAc)<sub>4</sub>.

### Método A.



### Método A, Etapa 1:

O procedimento da literatura é adaptado (Y. Kazuta, et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10 (2002), 3829-3848). Assim, para uma sus-

pensão de  $\text{NaNH}_2$  (22,0 mmols) em benzeno (20 mL) é adicionada uma solução de 3-bromofenilacetonitrila (10 mmols) em benzeno (10 ml) a 0 °C, e a reação é agitada na t.a. por 2 h. Depois que o solvente é evaporado o resíduo foi cromatografado para fornecer o produto A3.

5 Método A, Etapa 2:

Um procedimento similar ao da literatura é adaptado (Casadio, S. et al. *Bollettino Chimico Farmaceutico* (1978), 117(6), 331-42). O composto A3 é dissolvido em  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  7N e a solução é aquecida em um tubo selado a 70 °C por 1 h antes que o solvente seja evaporado. A amida resultante (10 mmols) é redissolvida em MeOH é tratada com NaOBr aq (5 eq) durante a noite antes que a mistura reacional seja particionada entre DCM/água. A camada orgânica é lavada com salmoura e seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e evaporada para fornecer o carbamato cíclico bruto que é hidrolisado com o  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  em dioxano/água sob calor durante a noite para fornecer o aminoálcool. A solução é resfriada a t.a. e seu pH é ajustado para 9 usando  $\text{NaHSO}_4$  aquoso antes que o TEOC-OSu (1,1 eq) seja adicionado. A reação é agitada por 5 h antes que a solução seja particionada entre DCM/água. A solução orgânica é lavada com salmoura e seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e logo em seguida evaporada fornecendo o produto bruto que purificado através de uma coluna de sílica-gel para fornecer o composto A4.

20 Método A, Etapa 3:

O procedimento da literatura é adaptado (Tetrahedron letters 2003). A uma mistura do A4 em  $\text{CCl}_4/\text{acetonitrila}/\text{H}_2\text{O}(5/5/1)$  é adicionado  $\text{RuCl}_3$  (0,1 eq),  $\text{NaIO}_4$  (10 eq) e  $\text{NaHCO}_3$  (10 eq) e a reação é agitada durante a noite antes que a mistura seja acidificada ao pH 3 e particionada em DCM/água. A camada orgânica é seca e o solvente é evaporado para fornecer o produto aminoácido que é dissolvido em MeOH e tratado com TMS- $\text{CHN}_2$  para fornecer o aminoéster correspondente após a evaporação do solvente. O aminoéster é tratado com o TBAF 1 N em THF por 20 minutos antes que a mistura reacional seja diluída com o éter e filtrada através de uma almofada de sílica-gel para fornecer o aminoéster, produto A5.

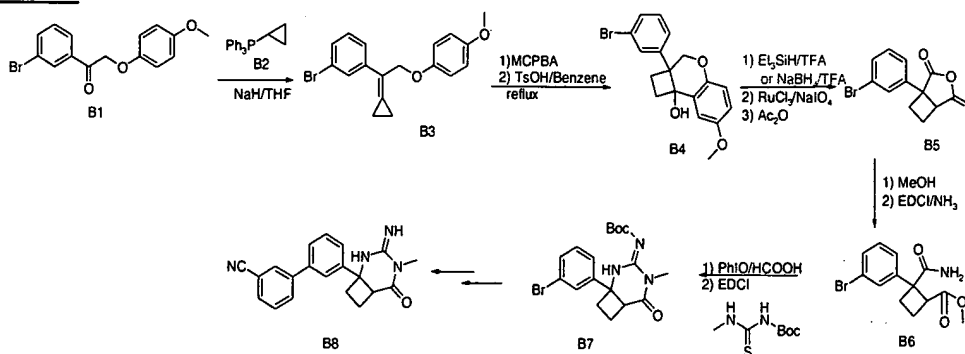
30 Método A, etapa 4:

A uma solução em DMF do A5 é adicionada N-metila-N'-Boc-tiourea (1 eq) seguida pela adição de EDCI (1 eq) e DIEA (2 eq) e a solução é agitada durante a noite. O solvente é evaporado sob o vácuo e o resíduo foi cromatografado para fornecer a boc-ED-iminopirimidinona A6.

#### 5 Método A, Etapa 5:

Uma mistura do composto A6, ácido 3-cianofenilborônico, Fibre-cat (4,26 % de paládio, 0,7 g) e  $K_2CO_3$  aq 1N (0,5 mL) em terc-butanol (10 mL) é aquecida a 110 °C por 15 minutos. Após ser resfriada, a mistura reacional é transferida a uma coluna pré-empacotada de Si-Carbonato e eluída com MeOH/ $CH_2Cl_2$  (1:1). O eluente é coletado e concentrado sob pressão reduzida para fornecer um produto bruto que depois é purificado por cromatografia em sílica-gel (gradiente de 20% a 50% EtOAc/hexanos) para fornecer o produto. Depois é feito o tratamento do produto com 30% TFA em DCM por 20 minutos seguido pela evaporação do solvente, é obtido o produto A7.

#### Método B.



#### Método B, Etapa 1:

Um procedimento da literatura é adaptado (Bernard, A. et al., *Tetrahedron* (2004), 60(2), 449-457). Os compostos B1 (1 g) e B2 (1,1 eq) em THF anidro são tratados com o NaH (1,5 eq) e a mistura é agitada na t.a. durante a noite. Depois da evaporação do solvente o resíduo é purificado através da coluna de sílica-gel para fornecer o composto B3.

#### Método B, Etapa 2:

Uma mistura do composto B3 (1 g), de MCPBA (2 eq) e de  $NaHCO_3$  (5 eq) é agitada durante a noite antes de ser diluída com o DCM e lavada com aq  $NaHCO_3$ , com salmoura e depois seca. O solvente é evapo-

rado para fornecer um epóxido bruto. Este produto bruto é dissolvido em benzeno anidro e é adicionado 100 mg de ácido p-toluenossulfônico. A reação é refluxada durante a noite antes de ser resfriada até a t.a., lavada com  $\text{NaHCO}_3$  aq e concentrada para fornecer o produto B4.

5 Método B, Etapa 3:

Uma solução do B4 (1 g) em 20 % TFA em DCM é tratada com o trietilsilano (3 eq) ou com o  $\text{NaBH}_4$ . Após a remoção dos voláteis, o resíduo foi cromatografado para fornecer um produto que é dissolvido em uma mistura de  $\text{CCl}_4$ /acetonitrila/água (5/5/1) e de  $\text{RuCl}_3$  (0,1 eq)/ $\text{NaIO}_4$  (10 eq). A mistura reacional é agitada durante a noite antes que o sólido seja filtrado e a mistura líquida seja concentrada. O resíduo é agitado com 10 ml anidrido acético por 30 minutos antes dos voláteis serem evaporados para fornecer o produto B5 bruto.

10 Método B, Etapa 4:

O bruto do produto anidrido é redissolvido em MeOH. A reação é refluxada por 1 h e o solvente evaporado. O resíduo é redissolvido em DMF seguido pela adição de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 eq) e do sal de cloridrato de EDCI (1,5 eq) e do DIEA (5 eq). A mistura reacional é agitada durante a noite antes de ser particionada em DCM/Água. A camada orgânica é seca, o solvente é evaporado e o resíduo foi cromatografado para fornecer a amida primária B6.

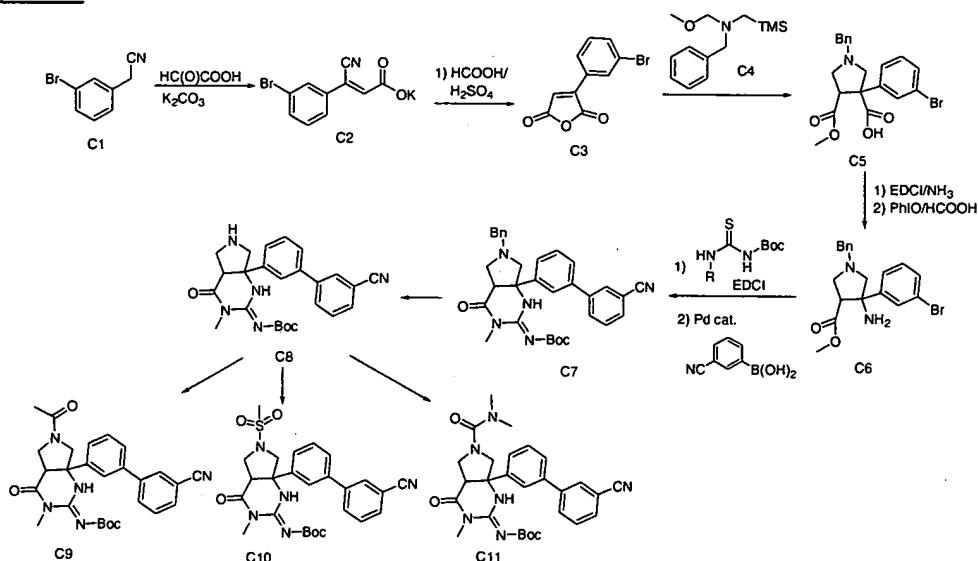
20 Método B, Etapa 5:

A uma solução do B6 em acetonitrila/água/ácido fórmico (3/1/6) é adicionado PhIO (2 eq) e a mistura é agitada durante a noite antes que a dita mistura seja tornada básica (pH 10) usando o  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  aq e particionada entre DCM e água. A camada orgânica é seca e o solvente é evaporado. O resíduo é redissolvido em DMF e EDCI (1,1 eq), o N-metila -N'-Boc-tiouréia (1,1 eq) e DIEA (2 eq) são adicionados. A reação é agitada durante a noite antes de ser particionada entre DCM e água. A camada orgânica é lavada com a salmoura e  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  seca e o solvente excedente é evaporado. O resíduo é purificado com uma coluna de sílica-gel para fornecer o produto B7.

30 Método B, etapa 6:

O produto B8 é obtido usando um método similar do Método A

## Etapa 5.

Método C.Método C, Etapa 1:

Um procedimento da literatura é adaptado (JOC, 1993, (58),  
 5 7916). A uma solução de 36 g de m-bromofenilacetoneitrila e de glicoxaldeído  
 (44,4 ml 50% solução aq) em 350 ml de MeOH são adicionados 63 g (2,5  
 eq) do K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e a mistura reacional é agitada na t.a. por 4 h. O sólido é filtra-  
 do e lavado com éter antes de ser ressuspendido em água fria e agitado vi-  
 gorosamente por 1 h. O sólido branco é filtrado fornecendo o produto bruto  
 10 C2.

Método C, Etapa 2:

O produto bruto C2 (50 g) é dissolvido em 400 ml de ácido fórmico e 40 ml de ácido sulfúrico conc. e a solução refluxada durante a noite. Depois que a reação é resfriada, a mistura está derramada em água com gelo e o sólido é filtrado para fornecer o produto C3.  
 15

Método C, Etapa 3:

A uma solução do C3 (0,27 g) e C4 (1,0 eq) em 3 ml de DCM anidro são adicionados 0,5 de TFA e a solução é agitada na t.a. durante a noite. Após a remoção do solvente, o resíduo é purificado usando uma coluna de fase reversa C-18 para fornecer o produto C5.  
 20

Método C, Etapa 4:

O composto C6 é obtido usando um procedimento similar ao Mé-

todo B, Etapa 5.

Método C. Etapa 5:

O produto C7 é obtido usando um procedimento similar ao Método A, Etapas 4, 5.

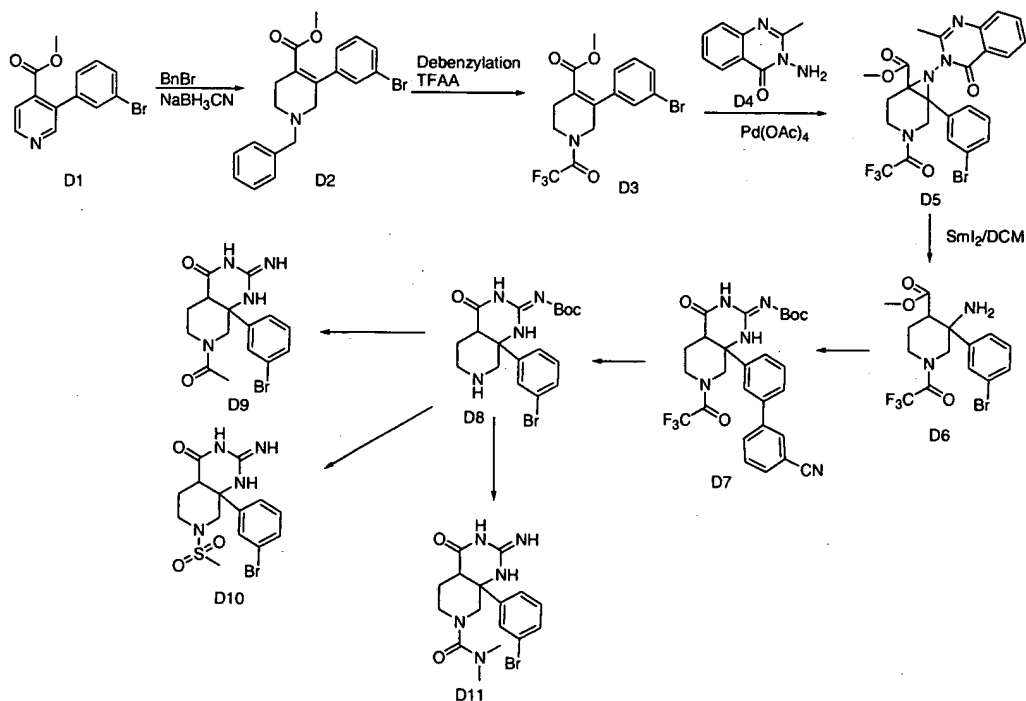
5 Método C, Etapa 6:

O composto C8 é obtido com o debenzilação do C7 sob condições de hidrogenação com paládio.

Método C, Etapas 7, 8, 9:

10 As condições convencionais de formação da amida, da sulfonamida e da uréia são usadas para os compostos C9, C10 e C11.

Método D.



Método D, Etapa 1:

O procedimento da literatura é usado para a geração dos compostos D2 e D3 (Gwaltney, S. et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2003), 13(7), 1359-1362). O éster metílico do ácido 3-m-bromofenilisonicotínico (D1) é tratado com o BnBr em DCM por 3 h a 50 °C antes de ser resfriado a t.a. e o NaBH<sub>3</sub>CN (6 eq) é adicionado. A reação é agitada durante a noite antes de ser diluída com o DCM e lavada com água e salmoura. O resíduo depois da remoção do solvente orgânico é purificado através de uma

20 coluna de sílica-gel para produzir o D2.



Método D, Etapa 2:

O composto D2 é tratado com o 1-cloroetilcloroformato em DCM por 2 h na t.a., antes de ser extinto com MeOH. Após a diluição com DCM, a mistura reacional é lavada com Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aq. A camada orgânica é seca e o solvente é evaporado para fornecer um produto bruto que é tratado com o anidrido trifluoro acético (2 eq) e TEA (2 eq) em DCM. A reação é agitada por 1 h antes de ser extinta com água e a solução de DCM é seca e concentrada para produzir o composto D3 após a purificação.

Método D, Etapa 3:

O procedimento da literatura é adaptado (*Selective aziridination of olefinic esters*. Deshmukh, M.; Chavan, P.; Kharade, D., *Monatshefte fuer Chemie* (1994), 125(6-7), 743-6). A uma solução de DCM de D3 e D4 (1,2 eq) é adicionado tetraacetato de chumbo (2 eq) e a reação é agitada durante a noite antes de ser diluída com o DCM e lavada com NaHCO<sub>3</sub> aq, salmoura. A camada de DCM é seca e o solvente é evaporado. O resíduo foi cromatografado para formar o composto D5.

Método D, Etapa 4:

O procedimento da literatura é adaptado (Atkinson, R et al., *Tetrahedron Letters* (2002), 43(11), 2083-2085). A uma solução do D5 em THF é adicionado SmI<sub>2</sub> em THF (4 eq) sendo que antes a reação foi extinta com água e a reação teve o pH ajustado para 9. A mistura reacional é particionada entre DCM e água. A solução orgânica é seca e o solvente evaporado fornecendo o produto bruto D6.

Método D, Etapa 5:

O produto D7 é obtido usando um procedimento similar ao Método A, Etapa 4 seguido pelo Método A, Etapa 5, para o acoplamento de Suzuki.

Método D, Etapa 6:

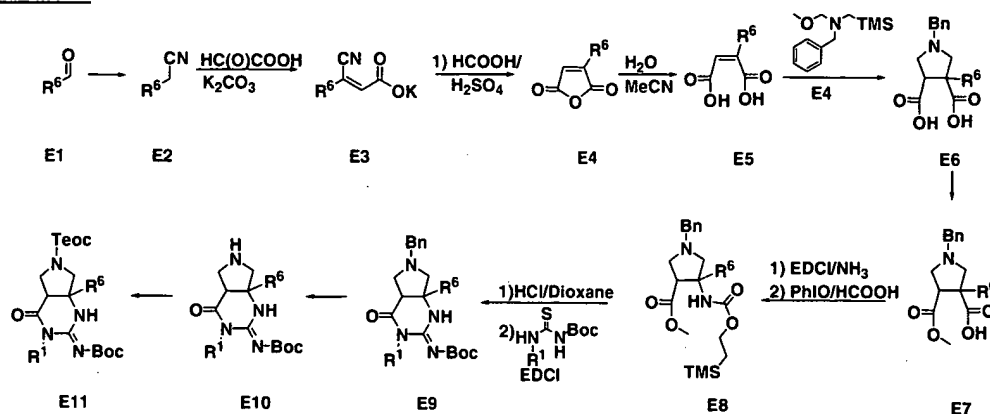
O composto D8 é obtido pelo tratamento do D7 com amônia 2N em MeOH.

Método D, Etapas 7, 8 e 9:

Procedimentos convencionais para formação da amida, da sul-

fonamida e da uréia é usado para a geração do D9, do D10 e do D11 após a desprotonação do grupo Boc em TFA.

### Método E.



### Método E, Etapa 1:

- 5 A uma solução do aldeído E1 ( $\text{R}^6 = 4\text{-bromotienil-2}$ , 20 g) em 100 mL de metanol foram adicionados 4 g de  $\text{NaBH}_4$  a 0 °C e a solução resultante foi agitada até que a reação estêve terminada em 0 °C. A reação foi extinta com água (100 mL) sendo que antes o solvente foi evaporado. O resíduo foi extraído com acetato de etila/água, e as camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura, e seca sobre o  $\text{MgSO}_4$ , e evaporada para fornecer um álcool que foi usado sem qualquer purificação adicional.
- 10

RMN( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) do álcool produzido ( $\text{R}^6 = 4\text{-bromotien-2-ila}$ ):  $\delta$  7,17, s, 1H; 6,93 s, 1H; 4,80, d ( $J = 6,0$  hertz), 2H; 1,84. t ( $J = 6,0$  hertz), 1 H.

- 15 A uma solução do álcool acima em 10 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi adicionado 1,2 equivalentes de  $\text{SOCl}_2$  a 0 °C. A mistura reacional resultante foi agitada a 0 °C por 30 minutos e na t.a. por 2h. A mistura reacional foi extraída com acetato de etila/água e as camadas orgânicas foram lavadas com salmoura, secas com  $\text{MgSO}_4$  e evaporadas para fornecer um cloreto.

- 20 RMN( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) do cloreto produzido ( $\text{R}^6 = 4\text{-bromotien-2-ila}$ ):  $\delta$  7,15-7,30, m, 2H; 4,73, s, 2H.

- 25 Ao cloreto (4,4 g, 21 mmols) em 50 mL de  $\text{AcCN}$  foi adicionado KCN (3,6 equivalentes, 5 g, 76 mmols) e a mistura reacional resultante foi agitada na t.a. por 1 hora antes que fosse aquecida sob o refluxo até o desaparecimento do material de partida. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila, filtrado e o sólido foi lavado com acetato de etila. O filtrado

combinado foi lavado com água, salmoura, seco e concentrado. O resíduo foi cromatografado usando o acetato de etila/hexano fornecer o produto E2 (R<sup>6</sup> = 4-bromotien-2-ila, 75%).

RMN (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>) de E2(R<sup>6</sup> = 4-bromotien-2-ila) : δ 7,18, s, 1H;  
5 7,00, s, 1H, 3,89, s, 2H.

#### Método E, Etapa 2:

Um procedimento da literatura foi adaptado (JOC, 1993, (58), 7916). A uma solução de 4 g de E2(R<sup>6</sup> = 4-bromotien-2-ila) e glicoxaldeído (1,5 eq, solução aq a 50%) em 50 ml de MeOH foram adicionados 6,9 g (2,5  
10 eq) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e a mistura reacional foi agitada na t.a. por 4 h. O sólido foi filtrado e lavado com éter antes que fosse ressuspensão em água fria e agitado vigorosamente por 1 h. O sólido branco é filtrado e seco fornecendo o produto bruto E3(R<sup>6</sup> = 4-bromotien-2-ila) que foi usado sem qualquer purificação adicional. Uma pequena quantidade do E3 foi extraída com EtOAc/1N  
15 HCl e a solução orgânica foi evaporada para fornecer o ácido livre correspondente do E3 (R<sup>6</sup> = 4-bromotien-2-ila).

RMN(<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>) do E3 (R<sup>6</sup> = 4-bromotien-2-ila) como um ácido livre: δ 7,69, s, 1H; 7,56, s, 1H; 6,96, s, 1H.

#### Método E, Etapa 3:

20 O produto bruto E3 (R<sup>6</sup> = 4-bromotien-2-ila) (50 g) foi dissolvido em 400 ml de ácido fórmico e em 40 ml de ácido sulfúrico conc. A solução foi refluxada por 2h, antes que fosse resfriada até a t.a.. A solução foi derramada sobre água com gelo e o sólido foi filtrado para fornecer o produto E4 (R<sup>6</sup> = 4-bromotien-2-ila) (80 %).

25 RMN(<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>) do E4 (R<sup>6</sup> = 4-bromotien-2-ila) : δ 7,88, s, 1H; 7,84, s, 1H; 7,09, s, 1H.

#### Método E, Etapa 4:

30 Uma solução de E4 (R<sup>6</sup> = 4-bromotien-2-ila) (27 g) em 300 ml da mistura de acetonitrila e água (10 %) foram aquecidos a 40 °C até que o material de partida começasse a desaparecer. A solução da reação foi concentrada e o resíduo foi seco a vácuo para fornecer o composto E5(R<sup>6</sup> = 4-bromotien-2-ila) com rendimento quantitativo.

RMN( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) do E4 ( $\text{R}^6 = 4\text{-bromotien-2-ila}$ ) :  $\delta$  7,66, s, 1H; 7,40, s, 1H; 6,42, s, 1H.

Método E, Etapa 5.

5 À solução do E5 ( $\text{R}^6 = 4\text{-bromotien-2-ila}$ ) (5 g, 18,17 mmols) em 72 mL THF anidro foi adicionado E4 (2,0 equivalentes, 6 mL) a 0 °C e a solução resultante foi agitada a 0 °C por 90 min sendo que antes a reação foi extinta com 10 mL de 1N HCl a 0 °C e a mistura reacional foi extraída com acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas, secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, a seguir concentradas para fornecer 6 g do E6 ( $\text{R}^6 = 4\text{-bromotien-2-ila}$ ), que foi usado para a etapa seguinte sem qualquer purificação adicional.

10 RMN( $^1\text{H}$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do E6 ( $\text{R}^6 = 4\text{-bromotien-2-ila}$ ) :  $\delta$  7,45-7,60, m, 7H; 4,49, m, 2H; 4,30, d ( $J = 12$  hertz), 1H; 3,8-4,0, m, 4 H.

Método E, Etapa 6:

15 Em um frasco seco em forno e contendo o composto E6 ( $\text{R}^6 = 4\text{-bromotien-2-ila}$ ) (6 g) foi adicionado o anidrido acético (100 mL) na t.a.. A solução resultante foi aquecida por 30 minutos a 90 °C sendo que antes a mistura reacional foi resfriada a t.a., derramada em um frasco contendo 500 mL de metanol a 0 °C e a solução foi evaporada até a secura. O produto bruto foi dissolvido em 200 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , lavado com 1N HCl, salmoura, seco com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrado para obter 6 g do produto E7 ( $\text{R}^6 = 4\text{-bromotien-2-ila}$ ) como um sal de HCl (rendimento 96%) que foi usado para a etapa seguinte sem purificação.

20 RMN( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) do E7 ( $\text{R}^6 = 4\text{-bromotien-2-ila}$ ) :  $\delta$  7,10 - 7,60, m, 7H; 4,3, m, 2H; 4,12, d ( $J = 12$  hertz), 1H; 3,7-3,9, m, 4H; 3,6, s, 3H.

Método E, Etapa 7.

30 A um frasco seco em forno contendo o composto E7 ( $\text{R}^6 = 4\text{-bromotien-2-ila}$ ) (4,67 g) em 10 mL de tolueno foi adicionado DPPA (2 equivalentes, 14,18 mmols, 3 mL) seguido pela trietil amina (2,2 equivalentes, 2,16 mL) a 0 °C, sendo que antes a mistura foi agitada na t.a. durante a noite. À mistura reacional foi adicionado o trimetilsililetanol (4 equivalentes, 4 mL) e a mistura reacional foi refluxada por 1 hora antes que fosse resfriada

na t.a., diluída com o acetato de etila (150 mL), lavada com salmoura, água, seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrada. O produto bruto foi cromatografado usando uma coluna de sílica-gel eluída (acetato de etila a 30% em hexanos) para obter 1,5 g do E8 ( $\text{R}^6 = 4\text{-bromotien-2-ila}$ ) (40%).

5 RMN( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) do E8 ( $\text{R}^6 = 4\text{-bromotien-2-ila}$ ) :  $\delta$  7,20-7,40, m, 5H; 7,07, d (J = 1,5 hertz), 1H; 6,94, d (J = 1,5 hertz), 1 H; 4,11, m, 2H; 3,79,  $\text{A}^{\text{B}}$  (J = 11 Hertz), 1H; 3,70, s, 3H; 3,69,  $\text{A}^{\text{B}}$  (J = 11 Hertz), 1H; 3,54,  $\text{A}^{\text{B}}$  (J = 10 Hertz), 1H; 3,32, t (J = 8 hertz), 1 H; 3,21, Ab (J = 10 Hertz), 1H; 3,16, t (J = 8 hertz), 1H; 2,88, t (J = 8 hertz), 1H; 0,97, m, 2H; 0,03, s, 9H.

10 Método E. Etapa 8.

A uma solução de 35,2 g de E8 ( $\text{R}^6 = 4\text{-bromotien-2-ila}$ ) em 200 ml de dioxano foi adicionado 20 ml de 4N HCl em dioxano a 0 °C e a solução foi deixada aquecer-se até a t.a. durante 14 h sendo antes o éter (400 ml) foi adicionado. O precipitate branco foi coletado e lavado com 200 ml do

15 éter, secos em um forno a vácuo durante a noite para fornecer 36,7 g de um sal de HCl, que foi usado sem qualquer purificação adicional.

RMN( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) do sal de HCl da amina produzida ( $\text{R}^6 = 4\text{-bromotien-2-ila}$ ) :  $\delta$  7,17, d (J = 1,5 hertz), 1H; 6,86, d (J = 6,86 hertz), 1H; 3,65-2,71, m, 1H; 3,45-3,31, m, 6H; 3,29, s, 3H.

20 A uma solução de DMF (300 ml) do sal de HCl (76 mmols) foi adicionado DIEA (5 eq), e o N-metila-N'-Boc-tiouréia (1 eq) seguido pela adição de EDCI.HCl (1,05 eq) e a solução foi agitada na t.a. por 48 h antes que fosse extraída com EtOAc/água. Após a remoção do solvente orgânico, o resíduo foi cromatografado através de uma coluna de sílica-gel para fornecer

25 o produto E11 ( $\text{R}^6 = 4\text{-tien-2-ila}$ ,  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ).

RMN( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) para o E11 ( $\text{R}^6 = 4\text{-tien-2-ila}$ ,  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ):  $\delta$  7,25-7,34, m, 5 H; 7,15, d (J = 1,5 hertz), 1H; 6,91, d (J = 1,5 hertz), 1H; 3,75, m, 2H; 3,42, m, 1H; 3,34, m, 1H; 3,31, S, 3H; 3,22,  $\text{A}^{\text{B}}$  (J = 10 Hertz), 1H; 3,09, Ab (J = 10 Hertz), 1H; 3,02, M, 1H; 1,54, S, 9H.

30 Método E. Etapa 9:

A uma mistura da solução de DCM (10 ml) de E11 ( $\text{R}^6 = 4\text{-tien-2-ila}$ ,  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ; 1 g) e carbonato de potássio (300 mg) foi adicionado 1-

cloroetilcloroformato a  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  e a solução foi agitada por 1,5 h na t.a. sendo que antes a mistura foi filtrada seguido pela evaporação do solvente. O resíduo foi redissolvido em 10 ml de metanol e a reação foi deixada durante a noite. Após a remoção do metanol a vácuo, o resíduo foi cromatografado para fornecer E12 como um sólido ( $R^6 = 4\text{-tien-2-ila}$ ,  $R^1 = \text{Me}$ ; rendimento de 70%).

RMN( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) para E12( $R^6 = 4\text{-tien-2-ila}$ ,  $R^1 = \text{Me}$ ) :  $\delta$  10,30, Br, s, 1H; 7,17, d ( $J = 1,5$  hertz), 1H; 6,86, d ( $J=1,5$  hertz), 1H; 3,68, m, 1H; 3,42, d( $J = 12$  hertz), 1H, 3,31 a 3,40, m, 3H, 3,29, s, 3H; 1,52, s, 9H.

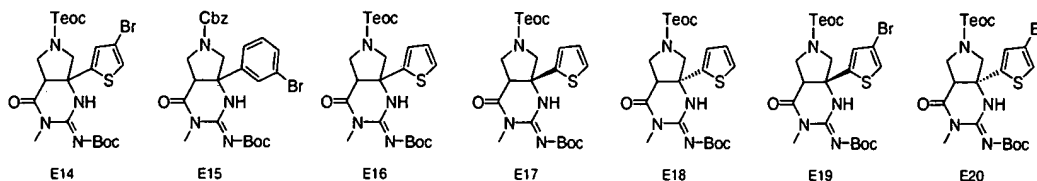
#### 10 Método E, Etapa 10:

À uma solução de 13 g do E12 ( $R^6 = 4\text{-tien-2-ila}$ ,  $R^1 = \text{Me}$ ) em 100 ml DCM foi adicionado Teoc-OSu (1,03 eq) e DIEA (1,1 eq) a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A reação foi agitada até a dissolução do E12 ( $R^6 = 4\text{-tien-2-ila}$ ,  $R^1 = \text{Me}$ ) antes que fosse extraída com EtOAc/água. A camada orgânica foi seca e o solvente evaporado e o resíduo foi cromatografado para fornecer E13 ( $R^6 = 4\text{-tien-2-ila}$ ,  $R^1 = \text{Me}$ ) como um óleo.

RMN( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) para o E13 ( $R^6 = 4\text{-tien-2-ila}$ ,  $R^1 = \text{Me}$ ) :  $\delta$  10,40, Br, m, 1H; 7,22, Br, s, 1H; 6,90, 1H; 4,20, m, 2H; 3,68-4,06, m, 4H; 3,47, m, 1H; 3,30, s, 3H; 1,29, s, 9H; 1,01, m, 2H; 0,03, s, 9H.

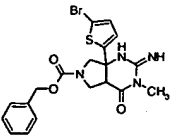
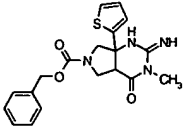
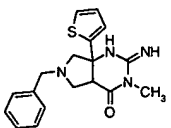
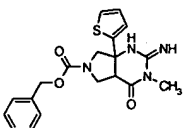
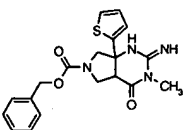
20 E13 ( $R^6 = 4\text{-tien-2-ila}$ ,  $R^1 = \text{Me}$ ) foi resolvido usando uma semi-preparação ChiralPak AS sendo a coluna eluída com isopropanol a 50% em hexanos(50 ml/min):  $t = 19,3$  minutos, enantiômero I, E19 ( $R^6 = 4\text{-tien-2-ila}$ ,  $R^1 = \text{Me}$ ),  $[D] = -94^{\circ}\text{mL g}^{-1}\text{dm}^{-1}$  (MeOH,  $C = 1$ ,  $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ );  $t = 39,5$  minutos, enantiômero II, E20 ( $R^6 = 4\text{-tien-2-ila}$ ,  $R^1 = \text{Me}$ ),  $[D] = +105^{\circ}\text{mL g}^{-1}\text{dm}^{-1}$  (MeOH,  $C = 1$ ,  $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

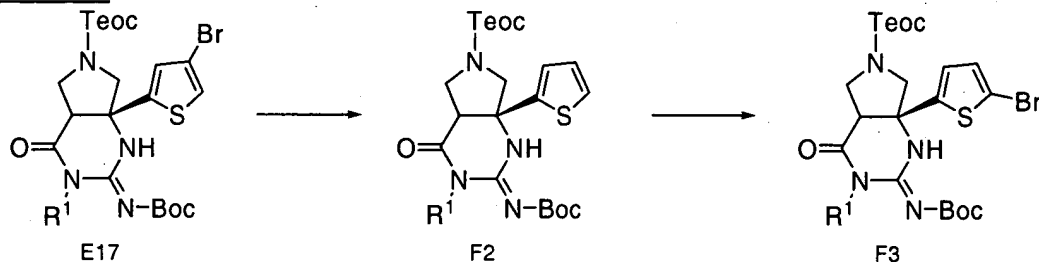
Os seguintes compostos foram produzidos usando métodos similares:



Os seguintes compostos foram gerados usando um método similar ao método E seguido pela desprotonação de Boc usando 20% TFA em

DCM.

Estrutura	Massa Obsrv	Estrutura	Massa Obsrv
	463,25		385,21
	341,19		385,21
	385,21		

Método F.Método F, Etapa 1:

- 5 Uma solução de MeOH (40 ml) de E17 (1,8 g, R<sup>1</sup> = Me) é hidrogenada em 1 atm com 0,9 g de Pd/C 10% por 1,5 h. Depois que a solução foi ajustada para alcalina usando Et<sub>3</sub>N, foi filtrada, concentrada e o resíduo foi cromatografado para fornecer F2 (1,41 g, R<sup>1</sup> = Me).

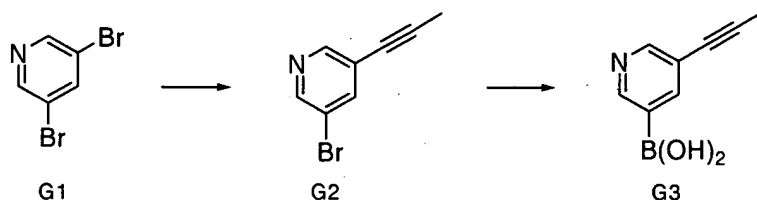
10 RMN(<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>) para o F2 (R<sup>1</sup> = Me) : δ 10,40, Br, m, 1H; 7,31, Br, m, 1H; 6,97-6,99, m, 2H; 4,20, m, 2H; 3,68-4,06, m, 4H; 3,50, m, 1H; 3,30, s, 3H; 1,53, s, 9H; 1,01, m, 2H; 0,03, s, 9H.

Método F, Etapa 2:

15 Uma solução em DMF (15 ml) de F2 (1,41 g, R<sup>1</sup> = Me) foi tratada com o NBS (1,2 eq) e a reação foi agitada durante a noite antes que fosse extraída usando EtOAc/água. A solução orgânica foi evaporada e o resíduo

foi cromatografado para fornecer F3 ( $R^1 = \text{Me}$ ). RMN( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) para o F3 ( $R^1 = \text{Me}$ ):  $\delta$  10,39, Br, m, 1H; 6,94, d ( $J = 4$  hertz), 1H; 6,76, m, 1H; 4,20, m, 2H; 3,68-4,04, m, 4H; 3,43, m, 1H; 3,29, s, 3H; 1,53, s, 9H; 1,01, m, 2H; 0,03, s, 9H.

5 Método G.



Método G, Etapa 1:

Uma mistura do G1 (2,5 g), Cul (0,3 eq), tetraquis trifenilfosfina de paládio (0,05 eq), TBAF (1 N em THF, 1 eq), TMS-propina (1 eq) e trietilamina (3,3 eq) em 400 mL do tolueno foi agitada na t.a. para 3h antes dela foi extraída com DCM e água. A camada orgânica foi seca, evaporada e o resíduo foi cromatografado para fornecer o composto G2 com rendimento de 68%.

RMN( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) para o G2:  $\delta$  8,54, m, 1H; 8,51, m, 1H; 7,81, m, 1H; 2,08, s, 3H.

15 Método G, Etapa 2:

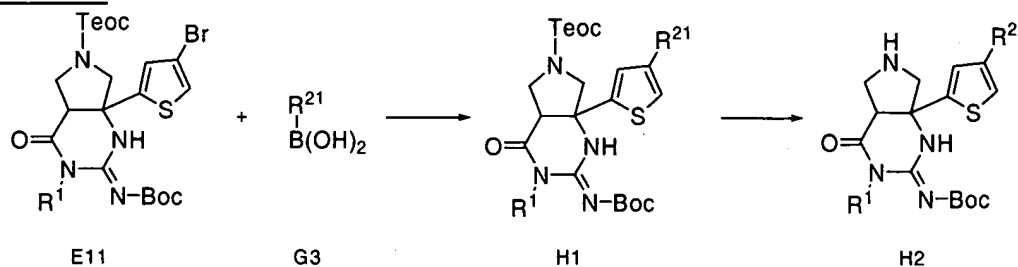
A um frasco de 1000 mL seco em chama carregado com tolueno anidro (1,6 mL/mmol, 188 mL) e THF anidro (0,4 mL/mmol 47 mL) sob nitrogênio foi adicionado borato de triisopropila (32 mL, 141,36 mmols, 1,2 equivalentes.) e 3-bromo-3-propinilpiridina (23 gm, 117,8 mmols). A mistura foi resfriada a  $-40$  °C seguido pela adição do n-butilalítio (2,5 M em hexanos, 56 mL, 141,36 mmols) através de uma bomba de pistão durante 1 hora. A mistura foi agitada por uma 0,5 hora adicional enquanto a temperatura era mantida em  $-40$  °C antes de ter sido aquecida a  $-20$  °C seguido por uma adição de HCl aq 2 N (120 mL). Após a remoção da camada orgânica, o pH da fase aquosa foi ajustado a pH 7 usando uma solução do NaOH 5N. Um produto sólido branco foi precipitando conforme o pH se aproximava de 7. A mistura foi então saturada com NaCl usando o NaCl sólido, e foi extraída três vezes com THF (150 mL). Os extratos combinados do THF foram eva-



porados a vácuo para fornecer um sólido, (18 gm, 95 % de rendimento).

RMN( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) para o G3:  $\delta$  8,67, s, 1H; 8,48, s, 1H; 8,09, s, 1H; 2,06, s, 3H.

#### Método H.



#### 5 Método H, Etapa 1:

A uma solução do brometo E11(1 g, 1,74 mmol,  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ) e ácido borônico G3 (1,5 eq,  $\text{R}^{21} = m\text{-propinilpiridin-3-ila}$ ) em 7 mL de tBuOH foram adicionados dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno] de paládio(II) em diclorometano (0,15 eq) seguido por  $\text{K}_2\text{CO}_3$  aquoso (1N, 1,5). A mistura resultante foi aquecida a 60 °C por 1h antes que fosse resfriada, diluída com o acetato de etila e lavada com água. A camada orgânica foi seca, concentrada e o resíduo foi cromatografado usando uma coluna de sílica-gel eluída com acetato de etila em hexanos para fornecer 1H( $\text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^{21} = m\text{-propinilpiridin-3-ila}$ ; Rendimento 90%).

15 RMN( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) para H(1 $\text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^{21} = m\text{-propinilpiridin-3-ila}$ ):  
 $\delta$  10,45, br, 1H; 8,63, Br, s, 1H; 8,53, Br, s, 1H; 7,76, Br, s, 1H; 7,46, Br, s, 1H; 7,20, m, 1H; 4,20, m, 2H; 3,90-4,13, m, 3H; 3,74, m, 1H; 3,73, m, 1H; 3,31, s, 3H; 2,08, s, 3H; 1,53, s, 9H; 1,01, m, 2H; 0,03, s, 9H.

#### Método H, Etapa 2:

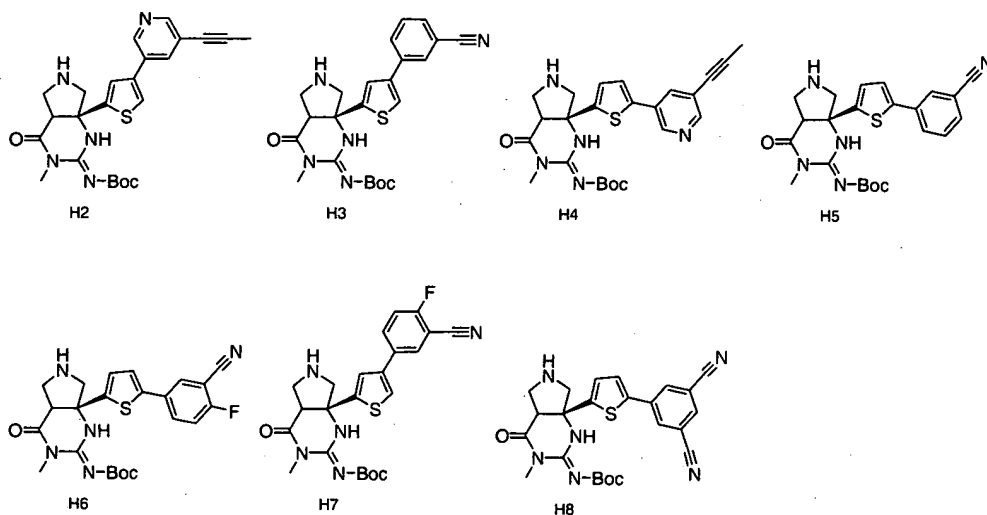
20 Em um frasco de 25 mL contendo H1 (1 g, 1,64 mmol,  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^{21} = m\text{-propinilpiridin-3-ila}$ ) foram adicionados 5 mL de TBAF 1 M em THF em 0 °C e na solução foi agitado na t.a. por 4h. A mistura reacional foi derivada em uma solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi concentrada e o resíduo purificado com 2% Me-  
 25 OH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para fornecer H2 ( $\text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^{21} = m\text{-propinilpiridin-3-ila}$ ) com 70% de rendimento.

RMN( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) para H2( $\text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^{21} = m\text{-propinilpiridin-3-ila}$ ):

$\delta$  10,36, s, 1H; 8,65, s, 1H; 8,53, s, 1H; 7,77, s, 1H; 7,43, Br s, 1H; 7,18, m, 1H; 3,73, m, 1H; 3,49, m, 2H; 3,40, m, 2H; 3,32, s, 3H; 2,09, s, 3H; 1,54, s, 9H.

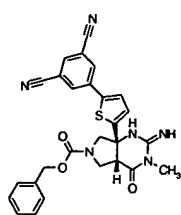
Os seguintes compostos foram gerados usando um método simi-

5 lar:

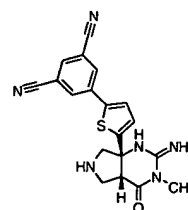


Os seguintes compostos foram gerados usando um método similar ao método H que segue pela desprotonação de Boc usando TFA a 20 % em DCM.

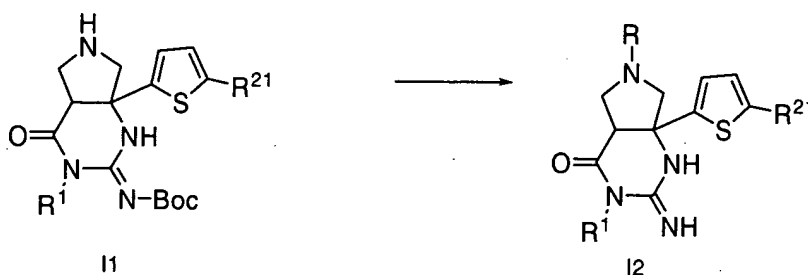
Estrutura	Massa Obsrv	Estrutura	Massa Obsrv
	504,3		467,3
	511,3		NA



511,3



377,2

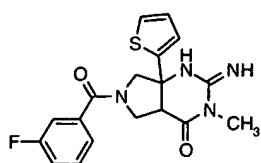
Método I.Método I, Etapa A:

A uma solução de DCM (2 ml) de I1 (35 mg) foram adicionados HOBT (15 mg), o ácido m-fluorobenzóico (15,8 mg), DIEA (28 mg) seguido por EDCI (21,5 mg) e a solução foi agitada por 3 h, antes de ser extraída com EtOAc. A camada orgânica foi seca, concentrada e o resíduo foi cromatografado para fornecer um produto que foi desprotegido com TFA 20%/DCM para fornecer o produto I1 após a purificação fase reversa.

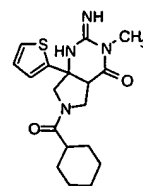
RMN(<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>) para H2(R = m-F-benzoila, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>21</sup> = m-propinilpiridin-3-ila): δ 10,71, Br s, 1H; 8,85, s, 1H; 8,58, s, 1H; 8,20, s, 1H; 7,01-7,66, m, 6H; 3,80-4,45, m, 5H; 3,38, s, 3H; 2,13, s, 3H.

Os seguintes compostos foram gerados usando um método similar:

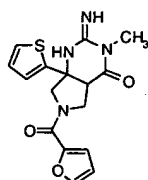
Estrutura	Massa Obsrv	Estrutura	Massa Obsrv
	355,2		436,2



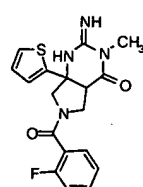
373,2



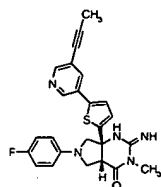
361,2



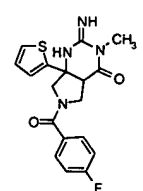
345,2



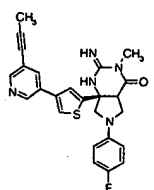
373,2



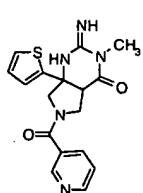
345,2



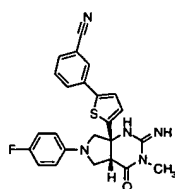
373,2



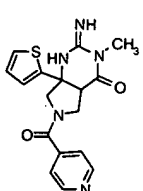
356,2



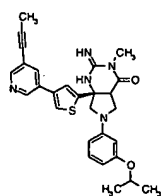
356,2



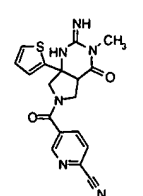
361,2



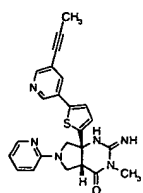
356,2



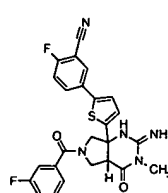
361,2



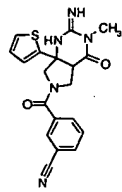
381,2



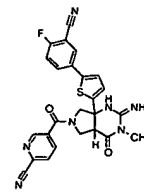
369,2



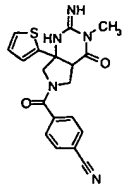
492,3



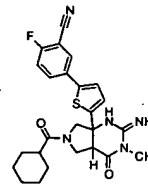
380,2



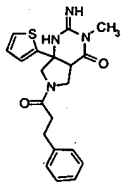
500,3



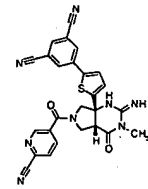
380,2



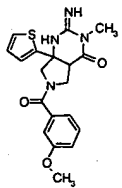
480,3



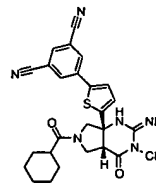
383,2



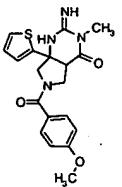
507,3



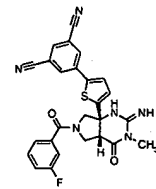
385,2



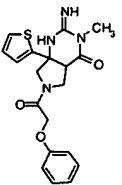
487,3



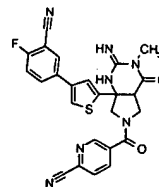
385,2



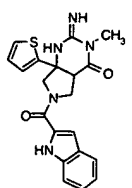
499,3



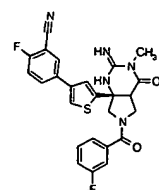
385,2



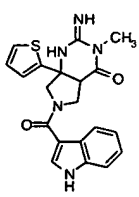
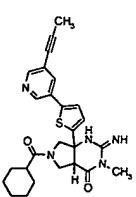
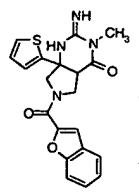
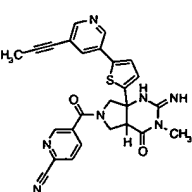
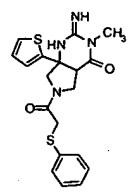
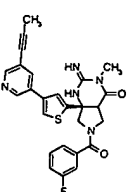
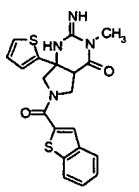
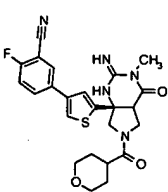
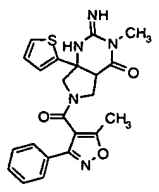
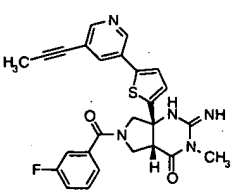
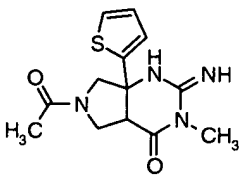
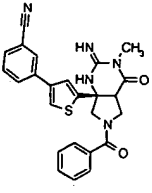
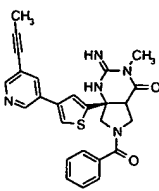
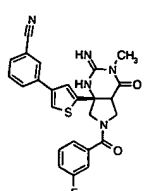
500,3

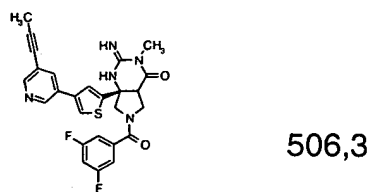


394,2

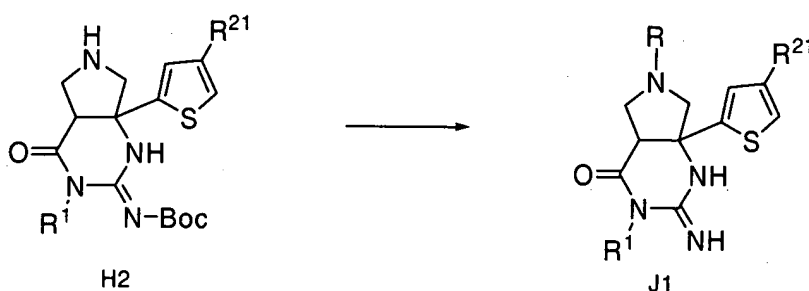


492,3

	394,2		476,3
	395,2		496,3
	401,2		488,3
	411,2		482,3
	436,2		488,3
	293,2		456,3
	470,3		474,3



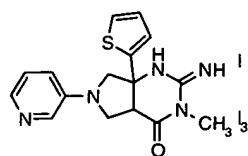
### Método J.



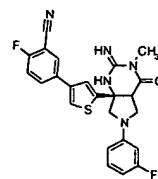
A uma solução de DCM (2 ml) de H2 (25 mg, R<sup>21</sup> = m-propinilpiridin-3-ila, R<sup>1</sup> = Me), ácido p-F-fenilborônico (20 mg), Cu(OAc)<sub>2</sub>, e  
 5 0,1 ml de trietilamina foram adicionados peneiras moleculares de 4 Å pré-ativadas (5 microns, 20 mg). A reação foi agitada por 48 h antes que o sólido fosse filtrado e a solução orgânica concentrada e o resíduo foi cromatografado para fornecer um produto que fosse desprotegido usando TFA 20%/DCM para fornecer depois J1 (R<sup>21</sup> = m-propinilpiridin-3-ila, R<sup>1</sup> = I e R =  
 10 purificação em fase reversa do p-fluorofenila).

Os seguintes compostos foram gerados usando um método similar:

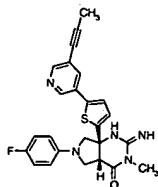
Estrutura	Massa Obsrv	Estrutura	Massa Obsrv
	341,2		446,2
	327,2		464,3



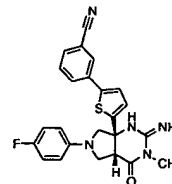
328,2



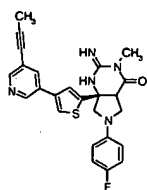
464,3



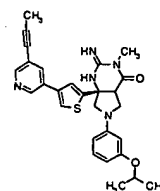
460,3



446,3

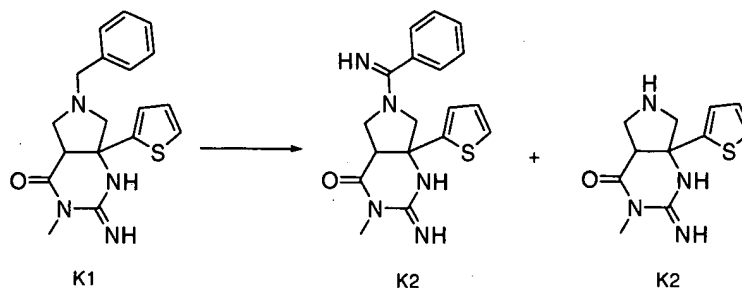


460,3



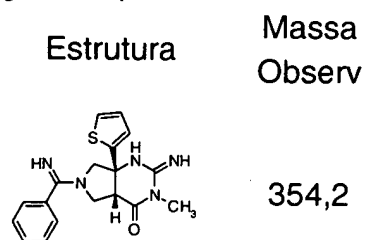
500,3

### Método K.

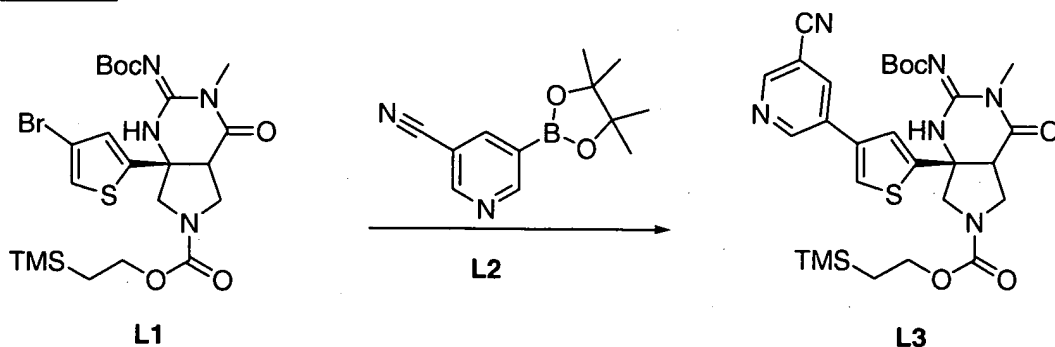


### Método K, Etapa 1:

5 A uma solução de K1 (3,5 g) em 60 ml de uma solução 1:1 de DCM/HOAc foram adicionados 1,5 g de NBS a 0 °C e a solução foi deixada aquecer até a t.a. A mistura reacional foi derramada em uma mistura de DCM e  $K_2CO_3/Na_2SO_3$  (1:1) e a camada orgânica foi concentrada, o resíduo foi cromatografado para fornecer K2 (100 mg) e K3 (750 mg).



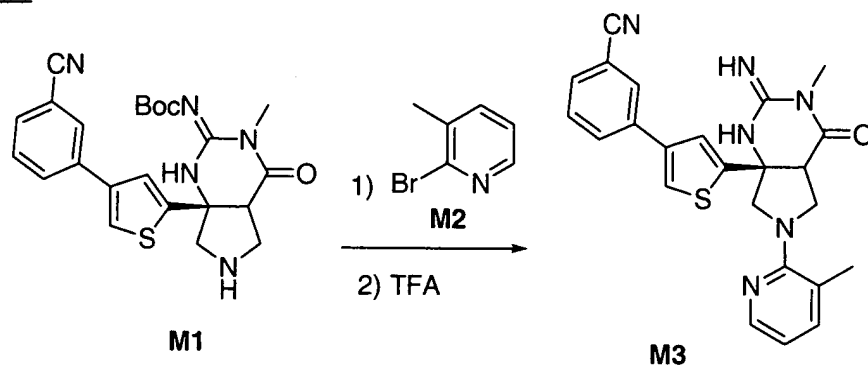


Método L.

5 A uma solução do brometo L1 (500 mg, 0,872 mmol, 1,0) e éster borônico (300 mg, 1,30 mmol, 1,5) em 3 mL o tBuOH foi adicionado tris-(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (119 mg, 0.130 mmol, 0.15) e o tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfônio-t-butilfosfônio (119 mg) seguiu pelo K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aquoso (1M, 1,30 mL, 1,30 mmol, 1.5). A mistura resultante foi aquecida °C no 60 para 1hr e o TLC indicado ou a conclusão da reação. A mistura reacional foi diluída com o acetato de etila e a lavagem com água. A camada orgânica foi seca sobre MgSO<sub>4</sub>, concentrada e purificada através de uma coluna de sílica-gel com acetato de etila em hexanos.

10

RMN(<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>) para L3: δ 10,71, m, 1H; 8,96, s, 1H; 8,80, s, 1H; 8,40, s, 1H; 7,56, s, 1H; 7,24, s, 1H; 4,17-4,22, m, 2H; 3,87-4,11, m, 3H; 3,71 a 3,80, m, 1H; 3,50-3,60, m, 1H; 3,30, s, 3H; 1,52, s, 9H; 0,98-1,05, m, 2H; 0,07, s, 9H.

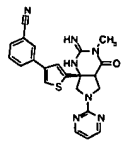
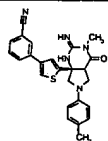
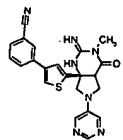
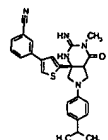
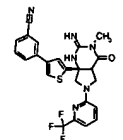
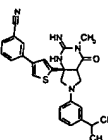
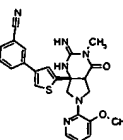
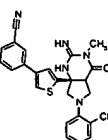
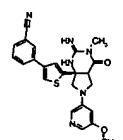
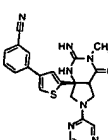
15 Método M.

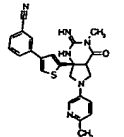
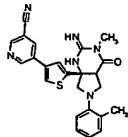
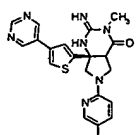
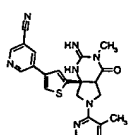
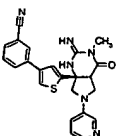
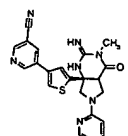
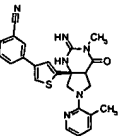
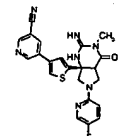
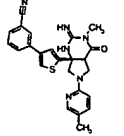
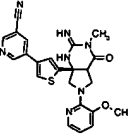
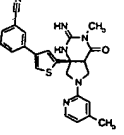
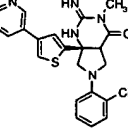
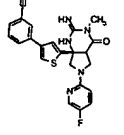
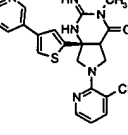
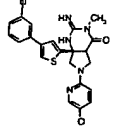
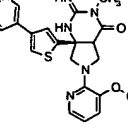
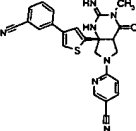
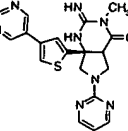
A uma solução da amina M1 (15 mg, 0,033 mmol, 1,0) e do bro-

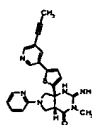
meto M2 (5eq) em 0,250 mL de tolueno, foram adicionados tris(dibenzilideno acetona)dipaládio(0) (3,0 mg, 0,0032 mmol, 0,10eq) e o racêmico-2,2'-bis-(difenilfosfina)-1,1'-binaftila (3,0 mg) seguiu por 12 mg de NaOtBu. A mistura resultante foi aquecida a 70 °C por 12 horas e o produto bruto foi purificado através de uma coluna de sílica-gel eluída com EtOAc/Hexano para fornecer um produto que foi tratado com o TFA a 20 % em DCM seguido da purificação por HPLC de fase reversa para fornecer o produto M3.

RMN(<sup>1</sup>H, CD<sub>3</sub>OD) para M3: δ 7,57-8,04, m, 8H; 7,00-7,04, m, 1H; 4,32-4,56, m, 4H; 4,12-4,17, m, 1H; 3,35, s, 3H; 2,55, s, 3H.

Os seguintes compostos foram gerados usando um método similar ao método M.

Estrutura	Massa Obsrv	Estrutura	Massa Obsrv
	430,2		
	430,2		470,3
	497,3		470,3
	459,3		442,2
	459,3		430,2

	443,2		443,2
	424,2		444,2
	429,2		430,2
	443,2		448,3
	443,2		460,3
	443,2		419,2
	447,3		420,2
	463,3		436,2
	454,3		407,2



443,2

### Ensaio FRET da catepsina D humana.

O substrato usado abaixo já foi descrito (Y.Yasuda et al., *J. Biochem*, 125, 1137 (1999)). O substrato e a enzima são comercialmente disponíveis.

O ensaio pode ser corrido em um volume final de 30  $\mu$ l usando uma placa negra de Nunc de 384 cavidades. 8 concentrações do composto podem ser pré-incubadas com a enzima por 30 minutos a 37 °C seguido pela adição do substrato com a incubação continuando a 37 °C por 45 minutos. A taxa de aumento na fluorescência é linear por mais de 1h e é medida no fim do período da incubação usando uma estação leitora de microplaca Molecular Devices Flex. Os valores de K são interpolados a partir dos IC<sub>50</sub> usando um valor K<sub>m</sub> igual a 4  $\mu$ M e uma concentração de substrato de 2,5  $\mu$ M.

### Reagentes.

- 15 - Acetato de sódio pH 5.
- 1% Brij-35 de uma solução de armazenamento a 10% (Calbiochem).
- DMSO.
- Catepsina D de fígado humano purificada (>95%) (Athens Research & Technology Catn<sup>o</sup> 16-12-030104).
- 20 - Substrato de peptídeo (K<sub>m</sub> = 4  $\mu$ M) Mca-Gly-Lys-Pro-Ile-Leu-Phe-Phe-Arg-Leu-Lys(Dnp)-D-Arg-NH<sub>2</sub>, Catálogo Bachem n<sup>o</sup> M-2455.
- Pepstatina é usada como inibidoro de controle (Ki-0,5 nM) e está disponível pela Sigma.
- 25 - Nunc 384 microplacas negras.

### Condições do tampão ao final do ensaio.

100 mM de acetato de sódio pH 5,0.

0,02 % Brij-35.

1 % DMSO.

O composto pode ser diluído até 3x a concentração final do tampão do ensaio contendo 3% DMSO. 10 µl do composto é adicionado a 10 µl da enzima a 2,25 nM (3x) diluída no tampão do ensaio sem DMSO, misturado rapidamente, centrifugado, e incubado em 37 °C por 30 minutos. Um substrato em 3x (7,5 µM) é preparado no tampão do ensaio 1x sem DMSO. 10 µl do substrato será adicionado a cada cavidade misturado e centrifugado ligeiramente para iniciar a reação. As placas do ensaio podem ser incubadas a 37 °C por 45 minutos e lidas em um leitor compatível com microplaca de fluorescência 384, usando um valor de  $E_x$  de 328 nm e um valor de  $E_m$  de 393 nm.

#### Clonagem, expressão da proteína e purificação da BACE-1.

Um forma solúvel predita de BACE1 humano (sBACE1, correspondendo aos aminoácidos 1 a 454) pode ser gerado do cDNA de comprimento total do BACE1 (*full length human BACE1 cDNA in pCDNA4/mycHisA construct*; University of Toronto) por PCR usando o kit de PCR para o cDNA Advantage-GC (Clontech, Palo Alto, CA). Um fragmento de HindIII/PmeI do pCDNA4-sBACE1myc/His pode ser deixado sem terminação usando o Klenow e ser subclonado para o sítio StuI do pFASTBAC1(A) (Invitrogen). Um bacmid recombinante do sBACE1mycHis pode ser gerado pela transposição em células DH10Bac (GIBCO/BRL). Logo em seguida, o construtor do bacmid do sBACE1mycHis pode ser transfectado nas células sf9 usando CellFectin (Invitrogen, San Diego, CA) a fim de gerar o bacilovirus recombinante. As células Sf9 são cultivadas no meio de SF 900-II (Invitrogen) suplementadas com FBS a 3% inativado pelo calor e uma solução de 0,5X penicilina/estreptomicina (Invitrogen). Cinco mililitros do vírus sBACEmyc/His de alto título purificado em placa são usados para infectar 1 litro de células sf9 logaritmicamente cultivadas por 72 horas. As células intactas são peletizadas por centrifugação a 3000xg por 15 minutos. O sobrenadante, contendo a sBACE1 secretada, é coletado e diluído a 50% v/v com 100 mM HEPES, pH 8,0. O meio diluído é carregado em uma coluna do Q-sefarose. A coluna de

Q-sefarose é lavada com Tampão A (20 mM HEPES, pH 8,0, 50 mM de NaCl).

As proteínas podem ser eluídas da coluna de Q-sefarose com tampão B (20 mM de HEPES, pH 8,0, 500 mM de NaCl). Os picos de proteína saídos da coluna do Q-sefarose são combinados e são carregados em uma coluna de agarose Ni-NTA. A coluna Ni-NTA pode então ser lavada com tampão C (20 mM de HEPES, pH 8,0, 500 mM de NaCl). As proteínas ligadas são eluídas então com o tampão D (tampão C + 250 mM de imidazol). As frações dos picos de proteína tal como determinado pelo ensaio de Bradford (Biorad, CA) são concentradas usando um concentrador de Centri-  
con 30 (Millipore). A pureza do sBACE1 é estimada como sendo ~90% tal como avaliado por SDS-PAGE e coloração com azul de Commassie. O sequenciamento do N-terminal indica que mais do que 90% do sBACE1 purificado continha o pró-domínio; e desse esta proteína é eferida como sproBA-  
CE1.

#### Ensaio de Hidrólise de Peptídeo.

O inibidor, 25 nM do substrato de APPsw marcado com EuK-biotina (EuK – KTEEISEVNLDAEFRHDKC - biotina; CIS-Bio Internacional, França), 5 µM de peptídeo não marcado APPsw (KTEEISEVNLDAEFRHDK; American Peptide Company, Sunnyvale, CA), 7 nM sproBACE1, 20 mM de PIPES EM pH 5,0, Brij-35 A 0,1% (grau protéico, Calbiochem, San Diego, CA), e glicerol a 10%, são pré-incubados por 30 minutos a 30 °C. As reações são iniciadas pela adição do substrato em uma alíquota de 5 µl tendo por resultado um volume total de 25 µl. Após 3 horas a 30 °C as reações são terminadas pela adição de um volume igual a 2x do tampão de parada con-  
tendo 50 mM Tris-HCl pH 8,0, 0,5 M KF, 0,001% Brij-35, 20 µg/ml SA-XL665 (a proteína alofocianina reticulada acoplada a estreptavidina; CIS-Bio Internacional, França) (0,5 µg/cavidade). As placas são agitadas ligeiramente e cetrifugadas a 1200xg por 10 segundos para peletizar todo o líquido ao fundo da placa antes da incubação. As medidas de HTRF são feitas em um leitor da placa da Packard Discovery® HTRF usando a luz de laser de 337 nm para excitar a amostra seguida por um atraso de 50 µs e medições si-

multâneas para emissões a 620 nm e 665 nm emissões por 400  $\mu$ s.

As determinações de IC<sub>50</sub> para os inibidores (*I*), são determinadas medindo a mudança percentual da fluorescência relativa a 665 nm dividido pela fluorescência relativa a 620 nm, (razão 665/620), na presença de concentrações variadas de *I* com uma concentração fixa da enzima e do substrato. A análise não-linear da regressão destes dados pode ser realizada usando o software GraphPad Prism 3.0 que seleciona uma equação lógica de quatro parâmetros, que permite uma inclinação variável.  $Y = \text{Fundo} + (\text{Topo} - \text{Fundo}) / (1 + 10^{((\text{LogEC50} - X) * \text{inclinação})})$ ; *X* é o logaritmo da concentração de *I*, *Y* é o percentual de alteração da relação e *Y* começa no fundo e vai para o topo obedecendo uma forma sigmóide.

Usando o ensaio acima, os valores de K<sub>i</sub> de alguns dos compostos foram determinados. Os valores de K<sub>i</sub> variaram de 0,1 nM a 100.000 nM.

#### Ensaio da enzima renina madura humana.

A renina humana pode ser clonada de uma biblioteca de cDNA de rim humano com a terminação C do epitopo marcado com a seqüência V5-6His no pCDNA3.1. O pCDNA3.1-Renin-V5-6His é expressado estavelmente nas células HEK293 e purificada até >80% utilizando cromatografia padrão de afinidade Ni. O pro-domínio da renin-V5-6His recombinante humana pode ser removido por proteólise limitada utilizando TPCK-tripsina imobilizada para fornecer a renina madura humana. A atividade enzimática da renina pode ser monitorada usando um substrato comercialmente disponível do peptídeo de transferência de energia de ressonância de fluorescência (FRET), RS-1 (sondas moleculares, Eugene, OR) em 50 mM de Tris-HCl pH 8,0, NaCl 100 mM, tampão de 0,1% Brij-35 e 5% de DMSO por 40 minutos a 30 °C na presença ou na ausência de concentrações diferentes de compostos do teste. A renina humana madura está presente em aproximadamente 200 nM. A atividade inibitória é definida como a diminuição percentual da fluorescência induzida pela renina ao fim da incubação de 40 minutos comparado aos controles e amostras para o veículo em que faltam a enzima.

No aspecto da invenção que se refere a uma combinação de pelo menos um composto de acordo com a Fórmula I com pelo menos um

inibidor da colinesterase, em que podem ser usados os inibidores da acetila e/ou do butirilcolinesterase. Os exemplos de inibidores da colinesterase são a tacrina, donepezila, rivastigmina, galantamina, piridostigmina e neostigmina, com a tacrina, a donepezila, a rivastigmina e a galantamina sendo preferidas. Preferivelmente, essas combinações são direcionadas ao tratamento do mal de Alzheimer.

Em um aspecto da presente invenção, uma combinação de pelo menos um composto de acordo com a Fórmula I com pelo menos um agonista  $m_1$  ou antagonista  $m_2$  muscarínico pode ser usada. Exemplos dos agonistas  $m_1$  são conhecidos na técnica. Exemplos de antagonistas  $m_2$  são conhecidos também na técnica; particularmente, os antagonistas  $m_2$  são descritos nas patentes US N<sup>os</sup>: 5.883.096; 6.037.352; 5.889.006; 6.043.255; 5.952.349; 5.935.958; 6.066.636; 5.977.138; 6.294.554; 6.043.255; e 6.458.812; e na WO 03/031412, que são incorporadas aqui pela referência.

Em outros aspectos da presente invenção que se referem a uma combinação de pelo menos um composto de acordo com a Fórmula I e pelo menos outro agente diferente, por exemplo, um inibidor da beta secretase; um inibidor da gama secretase; um inibidor da HMG-CoA redutase, tal como a atorvastatina, a lovastatina, a simvastatina, a pravastatina, a fluvastatina e a rosuvastatina; agentes anti-inflamatórios não esteroidais tais como, mas não necessariamente limitados a, ibuprofeno, relafeno ou naproxeno; antagonistas do receptor do N-metila-D-aspartato tais como a memantina; anticorpos antiamilóide incluindo anticorpos monoclonais humanizados; vitamina E; agonistas do receptor nicotínico da acetilcolina; agonistas inversos do receptor CB1 ou antagonistas do receptor CB1; antibióticos tais como a doxiciclina; secretagogos do hormônio do crescimento; antagonistas da histamina H3; agonistas da AMPA; inibidores da PDE4; agonistas inversos de GABA<sub>A</sub>; inibidores da agregação amilóide; inibidores da beta quinase sintetase do glicogênio; promotores da atividade da alfa secretase. Preferivelmente, estas combinações são direcionadas ao tratamento do mal de Alzheimer.

Para a preparação de composições farmacêuticas dos compostos descritos pela presente invenção, inertes, com veículos farmacêutica-



mente aceitáveis que podem ser sólidos ou líquidos. As formas de preparações sólidas incluem pós, comprimidos, grânulos dispersíveis, cápsulas, cachets e supositórios. Os pós e os comprimidos podem ser compreendidos de aproximadamente 5 % aproximadamente 95 % do ingrediente ativo. Veículos sólidos adequados são conhecidos na técnica, por exemplo, carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, açúcar ou lactose. Os comprimidos, os pós, as cachets e as cápsulas podem ser usadas como formas de dosagem sólida apropriadas para a administração oral. Os exemplos de veículos farmacologicamente aceitáveis e os métodos de produção para várias composições podem ser encontrados em A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edição, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pensilvânia.

As formas líquidas preparações incluem soluções, suspensões e emulsões. Como um exemplo pode ser soluções mencionadas e água ou propileno glicol em água para injeção parenteral ou com adição de adoçantes e opacificantes para soluções, suspensões e emulsões orais. As preparações da forma líquidas podem também incluir soluções para a administração intranasal.

As preparações apropriadas de aerossol para a inalação podem incluir soluções e os sólidos no forma de pó, que podem estar em combinação com um veículo farmacologicamente aceitável, tal como um gás comprimido inerte, por exemplo, nitrogênio.

São incluídas também as preparações sólidas da forma que são pretendidas ser convertidas, logo antes do uso, para as preparações líquidas da forma para a administração oral ou parenteral. Tais formas líquidas incluem soluções, suspensões e emulsões.

Os compostos de acordo com a presente invenção podem também ser liberados por via transdérmica. As composições transdérmicas podem ter a forma de cremes, loções, aerossóis e/ou emulsões e podem ser incluídas em uma bandagem transdérmica do tipo matriz ou recipiente tal como são convencionalmente preparados na técnica para esta finalidade.

O composto é preferivelmente administrado por via oral.

Preferivelmente, a preparação farmacêutica está na forma de dosagem única. Em tal forma, a preparação é subparticionada em doses adequadamente produzidas unidades medidas que contêm quantidades adequadas do componente ativo, por exemplo, uma quantidade eficaz para conseguir a finalidade desejada.

A quantidade do composto ativo em uma dose unitária da preparação pode ser variada ou ajustada de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, preferivelmente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, mais preferivelmente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, de acordo com a aplicação particular.

A dosagem real empregada pode ser variada dependendo das exigências do paciente e da severidade da condição que estiver sendo tratada. A determinação do regime de dosagem adequado para uma situação em particular é pertinente ao versado da técnica. Para conveniência, a dosagem diária total pode ser dividida e administrada em partes durante o dia conforme seja necessário.

A quantidade e a frequência da administração dos compostos de acordo com a presente invenção e/ou dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis serão reguladas de acordo com o julgamento e o atendimento clínico que considera fatores como a idade, a condição e o tamanho do paciente assim como a severidade dos sintomas que estão sendo tratados. Um regime típico de dosagem diária recomendado para a administração oral pode variar de aproximadamente de 1 mg/dia a aproximadamente 300 mg/dia, preferivelmente de 1 mg/dia a 50 mg/dia, divididas em duas a quatro doses.

Quando um composto de acordo com a fórmula I é usado em combinação com um inibidor da colinesterase para o tratamento de distúrbios cognitivos, estes dois componentes ativos podem ser co-administrados simultaneamente ou seqüencialmente, ou podem ser administrados como uma única composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com a fórmula I e um inibidor da colinesterase em um veículo farmacêuticamente aceitável. Os componentes da combinação podem ser administrados individualmente ou juntos em uma forma de dosagem oral ou parenteral

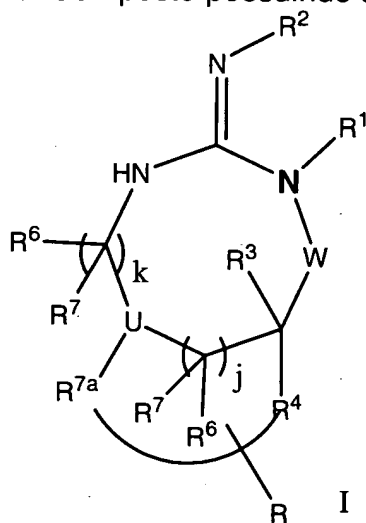
convencional tal como uma cápsula, uma comprimido, um pó, uma drágea, uma suspensão, uma solução, ou um supositório, ou um pulverizador nasal, etc. A dosagem do inibidor da colinesterase pode ser determinada a partir do material publicado, e pode variar de 0.001 mg/kg em peso corporal até 100 mg/kg em peso corporal.

Quando as composições farmacêuticas separadas de um composto de acordo com a fórmula I e de um inibidor da colinesterase devem ser administradas, podem ser fornecidas em um kit compreendendo um único pacote, em um recipiente compreendendo um composto de acordo com a fórmula I em um veículo farmacologicamente aceitável, e em um recipiente separado compreendendo um inibidor da colinesterase em um veículo farmacologicamente aceitável, com o composto de acordo com a fórmula I e o inibidor da colinesterase estando presentes em quantidades tais que a combinação é terapêuticamente eficaz. Um kit é vantajoso para administrar uma combinação quando, por exemplo, os componentes devem ser administrados em intervalos diferentes de tempo ou quando estão em formas de dosagem diferentes.

Embora a presente invenção tenha sido descrita conjuntamente com as modalidades específicas determinadas acima, muitas alternativas, modificações e variações da mesma serão evidentes para aqueles ordinariamente versados na técnica. Todas essas alternativas, modificações e variações são pretendidas como estando dentro do espírito e do escopo da presente invenção.

## REIVINDICAÇÕES.

1. Composto possuindo a fórmula I estrutural



ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal ou um solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que:

5

j é 0 ou 1;

k é 0 ou 1, contanto que quando k for 1, U não pode ser -N-;

W é uma ligação, -C(=S)-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(=O)-, -O-, -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)-, -N(R<sup>5</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)C(=O)- ou -C(=N(R<sup>5</sup>))-;

10

U é -N- ou -C(R<sup>6</sup>)-;

R é 1 a 5 grupos R<sup>21</sup>;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>5</sup> são independentemente selecionados do grupo con-

sistindo em H, alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, hetero-

cicloalquilalquila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalquilalquila, arileteroci-

15

cicloalquila alquila, heteroarileterocicloalquilalquila, cicloalquila, arilcicloalquila,

heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroariletero-

cicloalquila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilcicloalquenila, heteroa-

rilcicloalquenila, heterocicloalquenila, arileterocicloalquenila, heteroariletero-

20

cicloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila, heterocicloalquilarila,

cicloalquenilarila, heterocicloalquenilarila, heteroarila, cicloalquileteroarila,

heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila, heterocicloalquenileteroari-

la, -OR<sup>15</sup>, -CN, -C(=NR<sup>11</sup>)R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -S(O)R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -C(O)N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>), -S(O)N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>), -NO<sub>2</sub>, -N=C(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub> e -N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>), contanto que R<sup>1</sup> e R<sup>5</sup> não sejam ambos selecionados de -NO<sub>2</sub>, -

$N=C(R^8)_2$  e  $-N(R^{11})(R^{12})$ ;

$R^3$ ,  $R^6$  e  $R^7$  são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalquilalquila, arileterocicloalquilalquila, heteroarileterocicloalquilalquila, cicloalquila, arilcicloalquila, heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroarileterocicloalquila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilcicloalquenila, heteroarilcicloalquenila, heterocicloalquenila, arileterocicloalquenila, heteroarileterocicloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila, heterocicloalquilarila, cicloalquenilarila, heterocicloalquenilarila, heteroarila, cicloalquileteroarila, heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila, heterocicloalquenileteroarila, halog,  $-CH_2-O-Si(R^9)(R^{10})(R^{19})$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^8$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ ,  $-SR^{19}$ ,  $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$ ,  $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$ ,  $-N(R^{11})(R^{12})$ ,  $-N(R^{11})C(O)R^8$ ,  $-N(R^{11})S(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{11})S(O)_2R^{10}$ ,  $-N(R^{11}) - C(O) - N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{11})C(O)OR^9$  e  $-C(=NOH)R^8$ ;

$R^4$  e  $R^{7a}$  são independentemente selecionados do grupo consistindo em uma ligação, alquileno, arilalquileno, heteroarilalquileno, cicloalquilalquileno, heterocicloalquilalquileno, arilcicloalquilalquileno, heteroarilcicloalquilalquileno, arileterocicloalquilalquileno, heteroarileterocicloalquilalquileno, cicloalquileno, arilcicloalquileno, heteroarilcicloalquileno, heterocicloalquileno, arileterocicloalquileno, heteroarileterocicloalquileno, alquenileno, arilalquenileno, cicloalquenileno, arilcicloalquenileno, heteroarilcicloalquenileno, heterocicloalquenilaeno, arileterocicloalquenilaeno, heteroarileterocicloalquenilaeno, alquinileno, arilalquinileno, arileno, cicloalquilarileno, heterocicloalquilarileno, cicloalquenilarileno, cicloalquenilarileno, heterocicloalquenilaarileno, heteroarileno, cicloalquileteroarileno, heterocicloalquilarileno, cicloalquenila heteroarileno e heterocicloalquenileteroarileno, com a condição de que ambos  $R^4$  e  $R^{7a}$  não sejam ambos uma ligação;

$R^4$  e  $R^{7a}$  juntos podem ser uma cadeia carbônica de  $C_1$  a  $C_8$ , em que, opcionalmente, um, dois ou três carbonos do anel podem ser trocados por  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$  ou  $-N(R^5)-$ , e  $R^4$  e  $R^{7a}$  juntamente com os átomos de carbono nos quais estejam ligados, formam anéis de 3

a 8 membros, opcionalmente substituídos por R, com as seguintes condições:

de que quando pelo menos um dos átomos de carbono é trocado por  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$  ou  $-N(R^5)-$ , então o número de átomos de carbono nas porções  $R^4$  e  $R^{7a}$  da cadeia que se liga com U é igual a b, sendo que b varia de 0 a 5, e o número de átomos de carbono que estão nas porções  $R^4$  e  $R^{7a}$  da cadeia que se liga com o átomo de carbono de  $-C(R^3)-$  é igual a c, sendo que c varia de 0 a 5;

de que quando j é 0 ou 1, pelo menos um dos átomos de carbono deve ser trocado por  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$  ou  $-N(R^5)-$ ;

de que quando j é 0 ou 1 e somente um átomo de carbono do anel é trocado com  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$  ou  $-N(R^5)-$ ,  $R^4$  e  $R^{7a}$  não podem formar um éter cicloalquílico;

$R^8$  é independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalquilalquila, arileterocicloalquilalquila, heteroarileterocicloalquilalquila, cicloalquila, arilcicloalquila, heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroarileterocicloalquila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilcicloalquenila, heteroarilcicloalquenila, heterocicloalquenila, arileterocicloalquenila, heteroarileterocicloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila, heterocicloalquilarila, cicloalquenilarila, heterocicloalquenilarila, heteroarila, cicloalquileteroarila, heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila, heterocicloalquenileteroarila,  $-OR^{15}$ ,  $-N(R^{15})(R^{16})$ ,  $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ ,  $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ ,  $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ ,  $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ ,  $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ ,  $-N(R^{15}) - C(O) - N(R^{16})(R^{17})$  e  $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ ;

$R^9$  é independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalquilalquila, arileterocicloalquilalquila, heteroarileterocicloalquilalquila, cicloalquila, arilcicloalquila, heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroarileterocicloal-

quila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilcicloalquenila, heteroarilcicloalquenila, heterocicloalquenila, arileterocicloalquenila, heteroarileterocicloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila, heterocicloalquilarila, cicloalquenilarila, heterocicloalquenilarila, heteroarila, cicloalquileteroarila, heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila, e heterocicloalquenileteroarila;

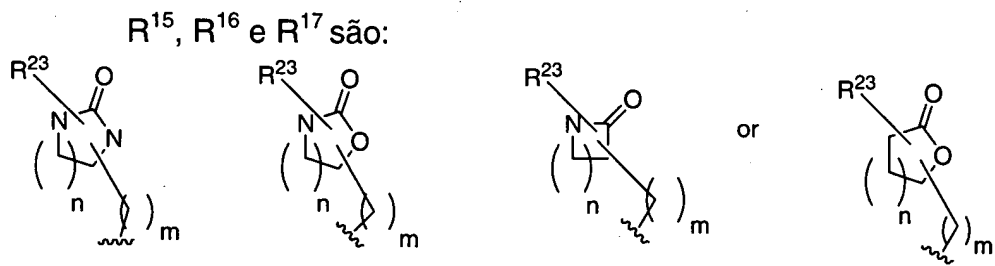
$R^{10}$  é independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalquilalquila, arileterocicloalquila alquila, heteroarileterocicloalquilalquila, cicloalquila, arilcicloalquila, heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroarileterocicloalquila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilcicloalquenila, heteroarilcicloalquenila, heterocicloalquenila, arileterocicloalquenila, heteroarileterocicloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila, heterocicloalquilarila, cicloalquenilarila, heterocicloalquenilarila, heteroarila, cicloalquileteroarila, heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila, heterocicloalquenileteroarila e  $-N(R^{15})(R^{16})$ ;

$R^{11}$ ,  $R^{12}$  e  $R^{13}$  são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalquilalquila, arileterocicloalquilalquila, heteroarileterocicloalquilalquila, cicloalquila, arilcicloalquila, heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroarileterocicloalquila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilcicloalquenila, heteroarilcicloalquenila, heterocicloalquenila, arileterocicloalquenila, heteroarileterocicloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila, heterocicloalquilarila, cicloalquenilarila, heterocicloalquenilarila, heteroarila, cicloalquila heteroarila, heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila, heterocicloalquenileteroarila,  $-C(O)R^8$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ ,  $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ ,  $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$  e  $-CN$ ;

$R^{15}$ ,  $R^{16}$  e  $R^{17}$  são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalquilalquila, ariletero-

cicloalquilalquila, heteroarileterocicloalquilalquila, cicloalquila, arilcicloalquila, heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroarileterocicloalquila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilcicloalquenila, heteroarilcicloalquenila, heterocicloalquenila, arileterocicloalquenila, heteroarileterocicloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila, heterocicloalquilarila, cicloalquenilarila, heterocicloalquenilarila, heteroarila, cicloalquileteroarila, heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila, heterocicloalquenileteroarila, R<sup>18</sup> - alquila, R<sup>18</sup> - arilalquila, R<sup>18</sup> - heteroarilalquila, R<sup>18</sup> - cicloalquilalquila, R<sup>18</sup> - heterocicloalquilalquila, R<sup>18</sup> - arilcicloalquilalquila, R<sup>18</sup> - heteroarilcicloalquilalquila, R<sup>18</sup> - arileterocicloalquilalquila, R<sup>18</sup> - heteroarileterocicloalquilalquila, R<sup>18</sup> - cicloalquila, R<sup>18</sup> - arilcicloalquila, R<sup>18</sup> - heteroarilcicloalquila, R<sup>18</sup> - heterocicloalquila, R<sup>18</sup> - arileterocicloalquila, R<sup>18</sup> - heteroarileterocicloalquila, R<sup>18</sup> - alquenila, R<sup>18</sup> - arilalquenila, R<sup>18</sup> - cicloalquenila, R<sup>18</sup> - arilcicloalquenila, R<sup>18</sup> - heteroarilcicloalquenila, R<sup>18</sup> - heterocicloalquenila, R<sup>18</sup> - arileterocicloalquenila, R<sup>18</sup> - heteroarileterocicloalquenila, R<sup>18</sup> - alquinila, R<sup>18</sup> - arilalquinila, R<sup>18</sup> - arila, R<sup>18</sup> - cicloalquil- arila, R<sup>18</sup> - heterocicloalquilarila, R<sup>18</sup> - cicloalquenilarila, R<sup>18</sup> - heterocicloalquenilaarila, R<sup>18</sup> - heteroarila, R<sup>18</sup> - cicloalquileteroarila, R<sup>18</sup> - heterocicloalquileteroarila, R<sup>18</sup> - cicloalquenileteroarila, e R<sup>18</sup> - heterocicloalquenileteroarila; ou

20



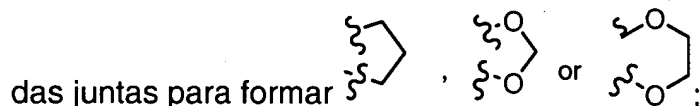
em que R<sup>23</sup> enumera de 0 a 5 substituintes, m varia de 0 a 6 e n varia de 0 a 5;

R<sup>18</sup> representa de 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalquilalquila, arileterocicloalquilalquila, heteroarileterocicloalquilalquila, cicloalquila, arilcicloalquila, heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroarileterocicloalquila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilciclo-



alquenila, heteroarilcicloalquenila, heterocicloalquenila, arileterocicloalqueni-  
 la, heteroarileterocicloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila,  
 heterocicloalquilarila, cicloalquenilarila, heterocicloalquenilarila, heteroarila,  
 cicloalquileteroarila, heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila, hete-  
 5 rocicloalquenileteroarila,  $-\text{NO}_2$ , halo, HO-alcoxialquila,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$ , alquila-CN,  
 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{20}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ -  
 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquila})_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquila})(\text{arila})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquila})(\text{heteroarila})$ ,  $-\text{SR}^{19}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ ,  
 $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{alquila})$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{alquila})(\text{alquila})$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{arila})$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  
 10  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{19}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{hetero cicloalquila})$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquila})_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquila})(\text{arila})$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^{20}$ ,  $-\text{O}$ -  
 heterocicloalquila,  $-\text{O}$ -cicloalquialquila,  $-\text{O}$ -heterocicloalquialquila,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}^{20}$ ,  
 $-\text{N}(\text{alquila})_2$ ,  $-\text{N}(\text{arilalquila})_2$ ,  $-\text{N}(\text{arila alquila})$ - $(\text{heteroarilalquila})$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{20}$ ,  
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{alquila})$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{alquila})$ - $(\text{alquila})$ ,  
 $-\text{N}(\text{alquila})$ - $\text{C}(\text{O})$ - $\text{NH}(\text{alquila})$ ,  
 15  $-\text{N}(\text{alquila})$ - $\text{C}(\text{O})$ - $\text{N}(\text{alquila})$ - $(\text{alquila})$ ,  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ ,  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquila})$ ,  
 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquila})$ - $(\text{alquila})$ ,  $-\text{N}(\text{alquila})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquila})$  e  $-\text{N}(\text{alquila})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquila})(\text{alquila})$ ;

Ou duas porções  $\text{R}^{18}$  em carbonos adjacentes podem ser liga-



$\text{R}^{19}$  é alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquialquila, hete-  
 rocicloalquialquila, arilcicloalquialquila, heteroarilcicloalquialquila, ariletero-  
 20 cicloalquialquila, heteroarileterocicloalquialquila, cicloalquila, arilcicloalquila,  
 heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroariletero-  
 cicloalquila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilcicloalquenila, heteroa-  
 rilcicloalquenila, heterocicloalquenila, arileterocicloalquenila, heteroariletero-  
 cicloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila, heterocicloalquilarila,  
 25 cicloalquenilarila, heterocicloalquenilarila, heteroarila, cicloalquileteroarila,  
 heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila ou heterocicloalquenilete-  
 roarila;

$\text{R}^{20}$  é substituído em halo, arila, alquila, arilalquila, heteroarilal-  
 quila, cicloalquialquila, heterocicloalquialquila, arilcicloalquil- alquila, hetero-

arilcicloalquilalquila, arileterocicloalquilalquila, heteroarileterocicloalquilalquila, cicloalquila, arilcicloalquila, heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroarileterocicloalquila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilcicloalquenila, heteroarilcicloalquenila, heterocicloalquenila, arileterocicloalquenila, heteroarileterocicloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila, heterocicloalquilarila, cicloalquenilarila, heterocicloalquenilarila, heteroarila, cicloalquileteroarila, heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila ou heterocicloalquenileteroarila,

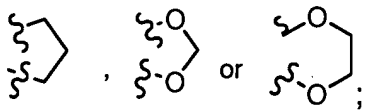
e em que cada um dos grupos alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalquilalquila, arileterocicloalquilalquila, heteroarileterocicloalquila alquila, cicloalquila, arilcicloalquila, heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroarileterocicloalquila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilcicloalquenila, heteroarilcicloalquenila, heterocicloalquenila, arileterocicloalquenila, heteroarileterocicloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila, heterocicloalquilarila, cicloalquenilarila, heterocicloalquenilarila, heteroarila, cicloalquileteroarila, heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila, heterocicloalquenileteroarila, nos R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>; R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> e R<sup>13</sup> são independentemente não substituídos ou substituídos por 1 a 5 grupos R<sup>21</sup> independentemente selecionados dos grupos consistindo em alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalquilalquila, arileterocicloalquilalquila, heteroarileterocicloalquilalquila, cicloalquila, arilcicloalquila, heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroarileterocicloalquila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilcicloalquenila, heteroarilcicloalquenila, heterocicloalquenila, arileterocicloalquenila, heteroarileterocicloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila, heterocicloalquilarila, cicloalquenilarila, heterocicloalquenilarila, heteroarila, cicloalquileteroarila, heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila, heterocicloalquenileteroarila, halo, -CN, -C(=NR<sup>11</sup>)R<sup>15</sup>, -OR<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -C(O)OR<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>), -SR<sup>15</sup>, -S(O)N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>), -CH(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>), -C(=NOR<sup>15</sup>)R<sup>16</sup>, -P(O)(OR<sup>15</sup>)(OR<sup>16</sup>), -N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>), -alquila-N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>), -N(R<sup>15</sup>)C(O)R<sup>16</sup>, -CH<sub>2</sub>-

$N(R^{15})C(O)R^{16}$ ,  $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ ,  $-CH_2-R^{15}$ ;  $-CH_2N(R^{15})(R^{16})$ ,  $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ ,  $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ ,  $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ ,  $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ ,  $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ ,  $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ ,  $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ ,  $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ ,  $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-N_3$ ,  $-NO_2$  e  $-S(O)_2R^{15}$ ;

e em que cada um dos grupos alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalquilalquila, arileterocicloalquilalquila, heteroarileterocicloalquilalquila, cicloalquila, arilcicloalquila, heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroarileterocicloalquila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilcicloalquenila, heteroarilcicloalquenila, heterocicloalquenila, arileterocicloalquenila, heteroarileterocicloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila, heterocicloalquilarila, cicloalquenilarila, heterocicloalquenilarila, heteroarila, cicloalquileteroarila, heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila e heterocicloalquenileteroarila no  $R^{21}$  são independentemente não substituídos ou substituídos por 1 a 5 grupos  $R^{22}$  independentemente selecionados dos grupos consistindo em alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalquilalquila, arileterocicloalquilalquila, heteroarileterocicloalquilalquila, cicloalquila, arilcicloalquila, heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroarileterocicloalquila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilcicloalquenila, heteroarilcicloalquenila, heterocicloalquenila, arileterocicloalquenila, heteroarileterocicloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila, heterocicloalquilarila, cicloalquenilarila, heterocicloalquenilarila, heteroarila, cicloalquileteroarila, heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila, heterocicloalquenileteroarila, halo,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-C(=NR^{11})R^{15}$ ,  $-OR^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-C(O)OR^{15}$ ,  $-alquila-C(O)OR^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ ,  $-SR^{15}$ ,  $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ ,  $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ ,  $-C(=NOR^{15})R^{16}$ ,  $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ ,  $-N(R^{15})(R^{16})$ ,  $-alquila-N(R^{15})(R^{16})$ ,  $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ ,  $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$ ,  $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ ,  $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ ,  $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ ,  $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ ,  $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ ,  $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ ,  $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ ,  $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ ,  $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ ,  $-N_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-S(O)R^{15}$  e -

$S(O)_2R^{15}$ ;

ou duas porções  $R^{21}$  ou duas porções  $R^{22}$  em carbonos adjacen-

tes podem ser ligadas juntas para formar ;

e quando  $R^{21}$  ou  $R^{22}$  são selecionados do grupo consistindo em  $-C(=NOR^{15})R^{16}$ ,  $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ ,  $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$ ,  $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ ,  $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ ,  $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ ,  $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ ,  $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ ,  $-N(R^{15})C(O) + N(R^{16})(R^{17})$ ,  $-CH_2-N(R^{15})C(O) - N(R^{16})(R^{17})$ ,  $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$  e  $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ ;  $R^{15}$  e  $R^{16}$  juntos podem ser uma cadeia de  $C_2$  a  $C_4$  em que, opcionalmente, um, dois ou três carbonos do anel podem ser trocados por  $-C(O)-$  ou  $-N(H)-$  e  $R^{15}$  e  $R^{16}$ , juntamente com os átomos aos quais eles estão ligados, formam um anel de 5 a 7 membros, opcionalmente substituídos por  $R^{23}$ ;

$R^{23}$  é 1 a 5 grupos independentemente selecionados dos grupos consistindo em alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalquilalquila, arileterocicloalquilalquila, heteroarileterocicloalquilalquila, cicloalquila, arilcicloalquila, heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroarileterocicloalquila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilcicloalquenila, heteroarilcicloalquenila, heterocicloalquenila, arileterocicloalquenila, heteroarileterocicloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila, heterocicloalquilarila, cicloalquenilarila, heterocicloalquenilarila, heteroarila, cicloalquileteroarila, heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila, heterocicloalquenileteroarila, halo,  $-CN$ ,  $-OR^{24}$ ,  $-C(O)R^{24}$ ,  $-C(O)OR^{24}$ ,  $-C(O)N(R^{24})(R^{25})$ ,  $-SR^{24}$ ,  $-S(O)N(R^{24})(R^{25})$ ,  $-S(O)_2N(R^{24})(R^{25})$ ,  $-C(=NOR^{24})R^{25}$ ,  $-P(O)(OR^{24})(OR^{25})$ ,  $-N(R^{24})(R^{25})$ ,  $-alquila-N(R^{24})(R^{25})$ ,  $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ ,  $-CH_2-N(R^{24})C(O)R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ ,  $-CH_2-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2N(R^{25})(R^{26})$ ,  $-N(R^{24})S(O)N(R^{25})(R^{26})$ ,  $-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$ ,  $-CH_2-N(R^{24})C(O) - N(R^{25})(R^{26})$ ,  $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ ,  $-CH_2-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ ,  $-S(O)R^{24}$  e  $-S(O)_2R^{24}$ ; e em que cada um dos grupos alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalquilalquila, arileterocicloalquilalquila, heteroarileterocicloalqui-

5 alquila, cicloalquila, arilcicloalquila, heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroarileterocicloalquila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilcicloalquenila, heteroarilcicloalquenila, heterocicloalquenila, arileterocicloalquenila, heteroarileterocicloalquenila, alquinila, arilalquinila,

10 arila, cicloalquilarila, heterocicloalquilarila, cicloalquenilarila, heterocicloalquenilarila, heteroarila, cicloalquileteroarila, heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila e heterocicloalquenileteroarila grupos em  $R^{23}$  são independentemente não substituídos ou substituídos por 1 a 5 grupos  $R^{27}$  independentemente selecionados dos grupos consistindo em alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalquilalquila, arileterocicloalquilalquila, heteroarileterocicloalquilalquila, cicloalquila, arilcicloalquila, heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroarileterocicloalquila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilcicloalquenila, heteroarilcicloalquenila, heterocicloalquenila,

15 arileterocicloalquenila, heteroarileterocicloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila, heterocicloalquilarila, cicloalquenilarila, heterocicloalquenilarila, heteroarila, cicloalquileteroarila, heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila, heterocicloalquenileteroarila, halo,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OR^{24}$ ,  $-C(O)R^{24}$ ,  $-C(O)OR^{24}$ , alquila- $C(O)OR^{24}$ ,  $-C(O)N(R^{24})(R^{25})$ ,  $-SR^{24}$ ,

20  $S(O)N(R^{24})(R^{25})$ ,  $-S(O)_2N(R^{24})(R^{25})$ ,  $-C(=NOR^{24})R^{25}$ ,  $-P(O)(OR^{24})(OR^{25})$ ,  $-N(R^{24})(R^{25})$ , alquila- $N(R^{24})(R^{25})$ ,  $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ ,  $-CH_2-N(R^{24})C(O)R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ ,  $-CH_2-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2N(R^{25})(R^{26})$ ,  $-N(R^{24})S(O)N(R^{25})(R^{26})$ ,  $-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$ ,  $-CH_2-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$ ,  $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ ,  $-CH_2-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ ,

25  $S(O)R^{24}$  e  $-S(O)_2R^{24}$ ;

$R^{24}$ ,  $R^{25}$  e  $R^{26}$  são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalquilalquila, arileterocicloalquilalquila, heteroarileterocicloalquilalquila, cicloalquila, arilcicloalquila,

30 heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroarileterocicloalquila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilcicloalquenila, heteroarilcicloalquenila, heterocicloalquenila, arileterocicloalquenila, heteroariletero-

cicloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila, heterocicloalquilari-  
 la, cicloalquenilarila, heterocicloalquenilarila, heteroarila, cicloalquileteroarila,  
 heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila, heterocicloalquenileteroari-  
 la, R<sup>27</sup> - alquila, R<sup>27</sup> - arilalquila, R<sup>27</sup> - heteroarilalquila, R<sup>27</sup> - cicloalquilalquila,  
 5 R<sup>27</sup> - heterocicloalquilalquila, R<sup>27</sup> - arilcicloalquilalquila, R<sup>27</sup> - heteroarilcicloal-  
 quilalquila, R<sup>27</sup> - arileterocicloalquilalquila, R<sup>27</sup> - heteroarileterocicloalquilalqui-  
 la, R<sup>27</sup> - cicloalquila, R<sup>27</sup> - arilcicloalquila, R<sup>27</sup> - heteroarilcicloalquila, R<sup>27</sup> - he-  
 terocicloalquila, R<sup>27</sup> - arileterocicloalquila, R<sup>27</sup> - heteroarileterocicloalquila,  
 R<sup>27</sup> - alquenila, R<sup>27</sup> - arilalquenila, R<sup>27</sup> - cicloalquenila, R<sup>27</sup> - arilcicloalquenila,  
 10 R<sup>27</sup> - heteroarilcicloalquenila, R<sup>27</sup> - heterocicloalquenila, R<sup>27</sup> - arileterocicloal-  
 quenila, R<sup>27</sup> - heteroarileterocicloalquenila, R<sup>27</sup> - alquinila, R<sup>27</sup> - arilalquinila,  
 R<sup>27</sup> - arila, R<sup>27</sup> - cicloalquila arila, R<sup>27</sup> - heterocicloalquilarila, R<sup>27</sup> - cicloalque-  
 nilarila, R<sup>27</sup> - heterocicloalquenilarila, R<sup>27</sup> - heteroarila, R<sup>27</sup> - cicloalquileteroari-  
 la, R<sup>27</sup> - heterocicloalquileteroarila, R<sup>27</sup> - cicloalquenileteroarila e R<sup>27</sup> - hetero-  
 15 cicloalquenileteroarila;

R<sup>27</sup> representa de 1 a 5 substituintes independentemente sele-  
 cionados do grupo consistindo em alquila, arilalquila, heteroarilalquila, ciclo-  
 alquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalqui-  
 lalquila, arileterocicloalquilalquila, heteroarileterocicloalquilalquila, cicloalqui-  
 20 la, arilcicloalquila, heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalqui-  
 la, heteroarileterocicloalquila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilciclo-  
 alquenila, heteroarilcicloalquenila, heterocicloalquenila, arileterocicloalqueni-  
 la, heteroarileterocicloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila,  
 heterocicloalquilarila, cicloalquenilarila, heterocicloalquenilarila, heteroarila,  
 25 cicloalquileteroarila, heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila, hete-  
 rocicloalquenileteroarila, -NO<sub>2</sub>, halo, -CF<sub>3</sub>, -CN, alquila-CN, -C(O)R<sup>28</sup>, -  
 C(O)OH, -C(O)OR<sup>28</sup>, -C(O)NHR<sup>29</sup>, -C(O)N(alquila)<sub>2</sub>, -C(O)N(alquila) (arila), -  
 C(O)N(alquila) (heteroarila), -SR<sup>28</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>29</sup>, -S(O)NH<sub>2</sub>, -S(O)NH(alquila), -  
 S(O)N(alquila)(alquila), -S(O)NH(arila), -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>28</sup>, -  
 30 S(O)<sub>2</sub>NH(arila), -S(O)<sub>2</sub>NH(heterocicloalquila), -S(O)<sub>2</sub>N(alquila)<sub>2</sub>, -  
 S(O)<sub>2</sub>N(alquila) (arila), -OH, -OR<sup>29</sup>, -O-heterocicloalquila, -O-cicloalquila al-  
 quila, -O-heterocicloalquila alquila, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>29</sup>, -N(alquila)<sub>2</sub>, -N(arilalquila)<sub>2</sub>,

-N(arilalquila) (heteroarilalquila), -NHC(O)R<sup>29</sup>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH(alquila), -NHC(O)N(alquila) (alquila), -N(alquila) - C(O) - NH(alquila), -N(alquila) - C(O) - N(alquila)(alquila), -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>29</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>NH(alquila), -NHS(O)<sub>2</sub>N(alquila)(alquila), -N(alquila)S(O)<sub>2</sub>NH(alquila) e -N(alquila)S(O)<sub>2</sub>N(alquila) (alquila);

R<sup>28</sup> é alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalquilalquila, arileterocicloalquilalquila, heteroarileterocicloalquilalquila, cicloalquila, arilcicloalquila, heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroarileterocicloalquila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilcicloalquenila, heteroarilcicloalquenila, heterocicloalquenila, arileterocicloalquenila, heteroarileterocicloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila, heterocicloalquilarila, cicloalquenilarila, heterocicloalquenilarila, heteroarila, cicloalquileteroarila, heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila ou heterocicloalquenileteroarila;

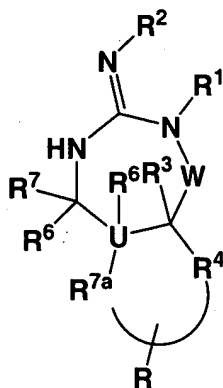
R<sup>29</sup> é alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalquilalquila, arileterocicloalquilalquila, heteroarileterocicloalquilalquila, cicloalquila, arilcicloalquila, heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroarileterocicloalquila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilcicloalquenila, heteroarilcicloalquenila, heterocicloalquenila, arileterocicloalquenila, heteroarileterocicloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila, heterocicloalquilarila, cicloalquenilarila, heterocicloalquenilarila, heteroarila, cicloalquileteroarila, heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila ou heterocicloalquenileteroarila;

R<sup>30</sup> é alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalquilalquila, arileterocicloalquilalquila, heteroarileterocicloalquilalquila, cicloalquila, arilcicloalquila, heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroarileterocicloalquila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilcicloalquenila, heteroarilcicloalquenila, heterocicloalquenila, arileterocicloalquenila, heteroarileterocicloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila, heterocicloalquilarila,

la, cicloalquenilarila, heterocicloalquenilarila, heteroarila, cicloalquileteroarila, heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila ou heterocicloalquenileteroarila; e

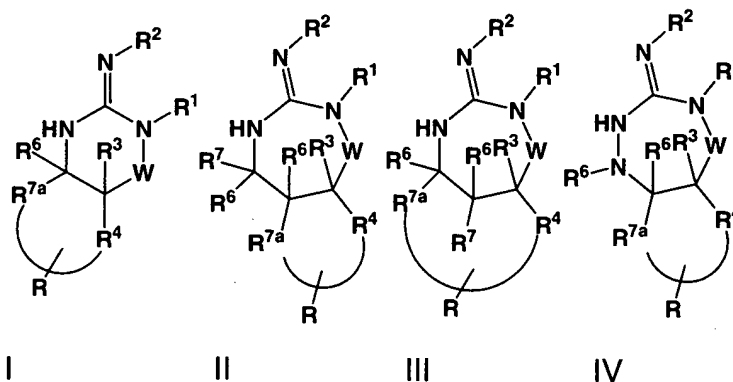
- 5  $R^{31}$  é alquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilcicloalquilalquila, heteroarilcicloalquilalquila, arileterocicloalquilalquila, heteroarileterocicloalquilalquila, cicloalquila, arilcicloalquila, heteroarilcicloalquila, heterocicloalquila, arileterocicloalquila, heteroarileterocicloalquila, alquenila, arilalquenila, cicloalquenila, arilcicloalquenila, heteroarilcicloalquenila, heterocicloalquenila, arileterocicloalquenila, heteroarileterocicloalquenila, alquinila, arilalquinila, arila, cicloalquilarila, heterocicloalquilarila, cicloalquenilarila, heterocicloalquenilarila, heteroarila, cicloalquileteroarila, heterocicloalquileteroarila, cicloalquenileteroarila, heterocicloalquenileteroarila;

- 15 com a seguinte condição de que quando U,  $R^{7a}$  e  $R^4$  ciclizarem para formar a seguinte estrutura bicíclica:



W não pode ser uma ligação.

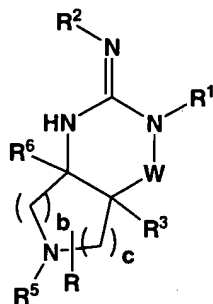
2. Composto de acordo com a reivindicação 1 possuindo a seguinte forma estrutural:





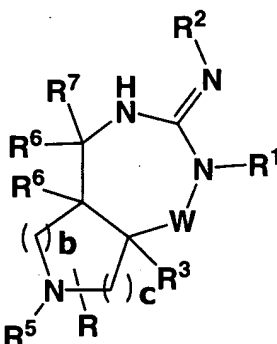
em que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup> e W são tal tal como definido acima, contanto que na estrutura II, W não seja uma ligação.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 possuindo a seguinte estrutura:



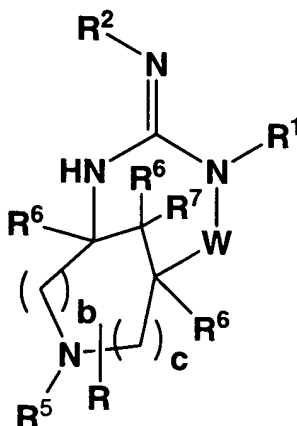
5 em que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> e W são tal como definido acima, em que b é de 1 a 5 e c é de 0 a 5.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1 possuindo a seguinte estrutura:



10 em que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> e W são tal tal como definido acima, em que b é de 1 a 5 e c é de 0 a 5.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1 possuindo a seguinte estrutura:



em que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> e W são tal como definido aci-

ma, b é de 1 a 4 e c é de 0 a 4.

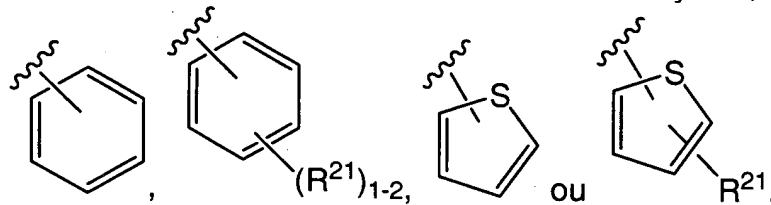
6. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R<sup>1</sup> é alquila.

7. Composto de acordo com a reivindicação 6, em que R<sup>1</sup> é metila.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R<sup>2</sup> é H.

9. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R<sup>6</sup> é arila, (R<sup>21</sup>)<sub>1-5</sub>-arila, heteroarila ou (R<sup>21</sup>)<sub>1-5</sub>-heteroarila.

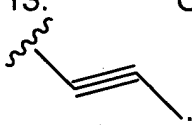
10. Composto de acordo com a reivindicação 9, em que R<sup>6</sup> é



11. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R<sup>21</sup> é -CN, halo, arila, (R<sup>22</sup>)<sub>1-2</sub>-arila, heteroarila ou (R<sup>22</sup>)<sub>1-2</sub>-heteroarila.

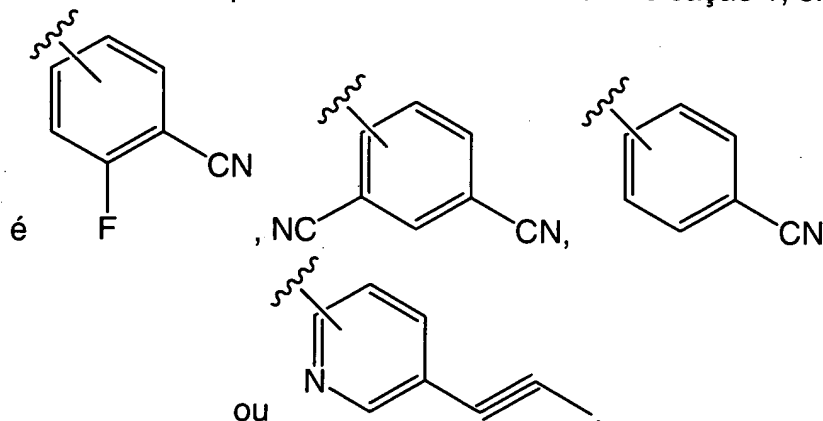
12. Composto de acordo com a reivindicação 11, em que R<sup>22</sup> é -CN, halo, ou alquino.

13. Composto de acordo com a reivindicação 12, em que R<sup>22</sup> é F ou



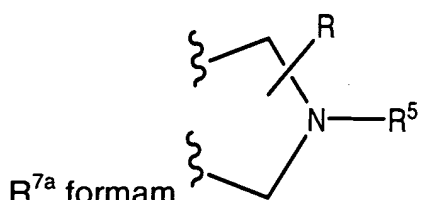
15

14. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R<sup>21</sup>



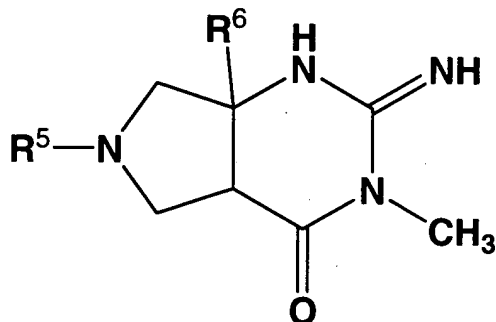
15. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que W é -C(O)-.

16. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R<sup>4</sup> e



17.

Composto de acordo com a reivindicação 1, possuindo a seguinte

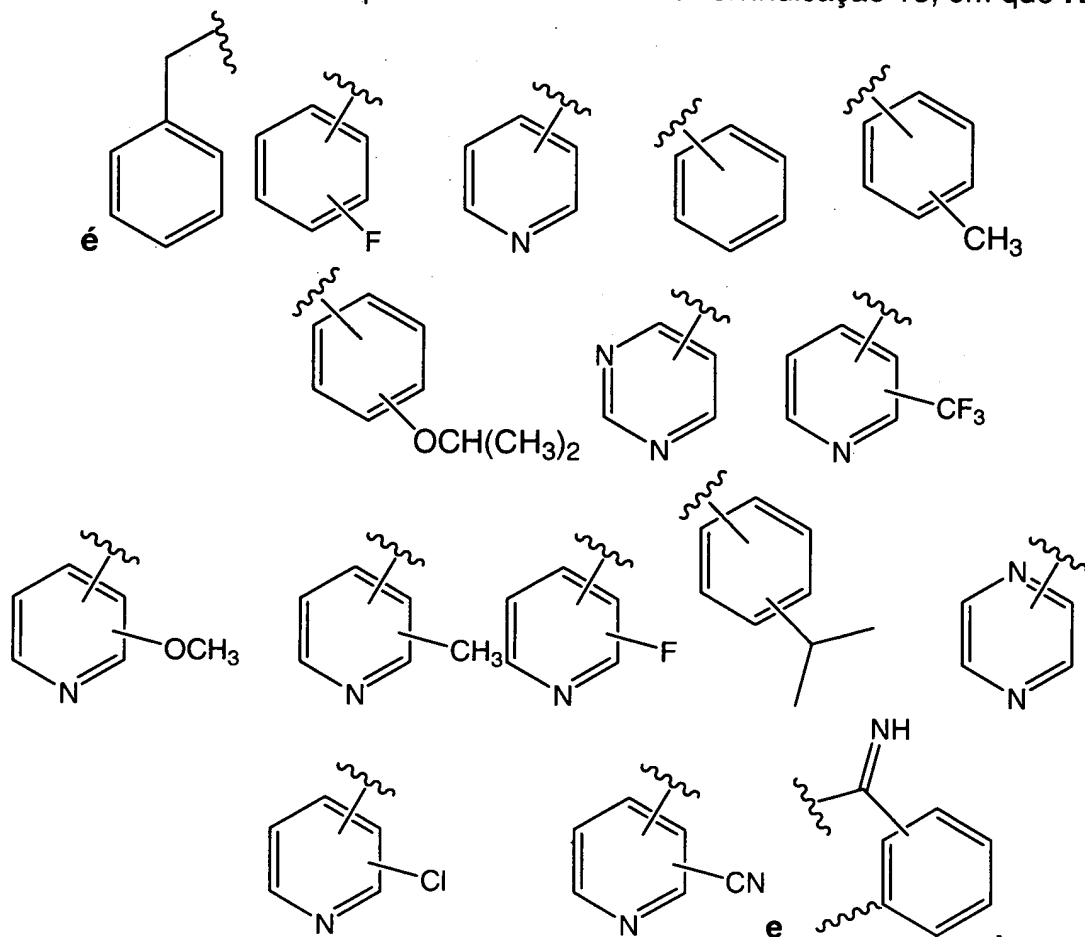


te estrutura:

em que R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> são tal tal como definido acima.

18. Composto de acordo com a reivindicação 17, em que R<sup>5</sup> é independentemente selecionado dos grupos consistindo em arilalquila, arila, heteroarila, -C(=NR<sup>11</sup>)R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, arila-R<sup>21</sup> e heteroarila-R<sup>21</sup>.

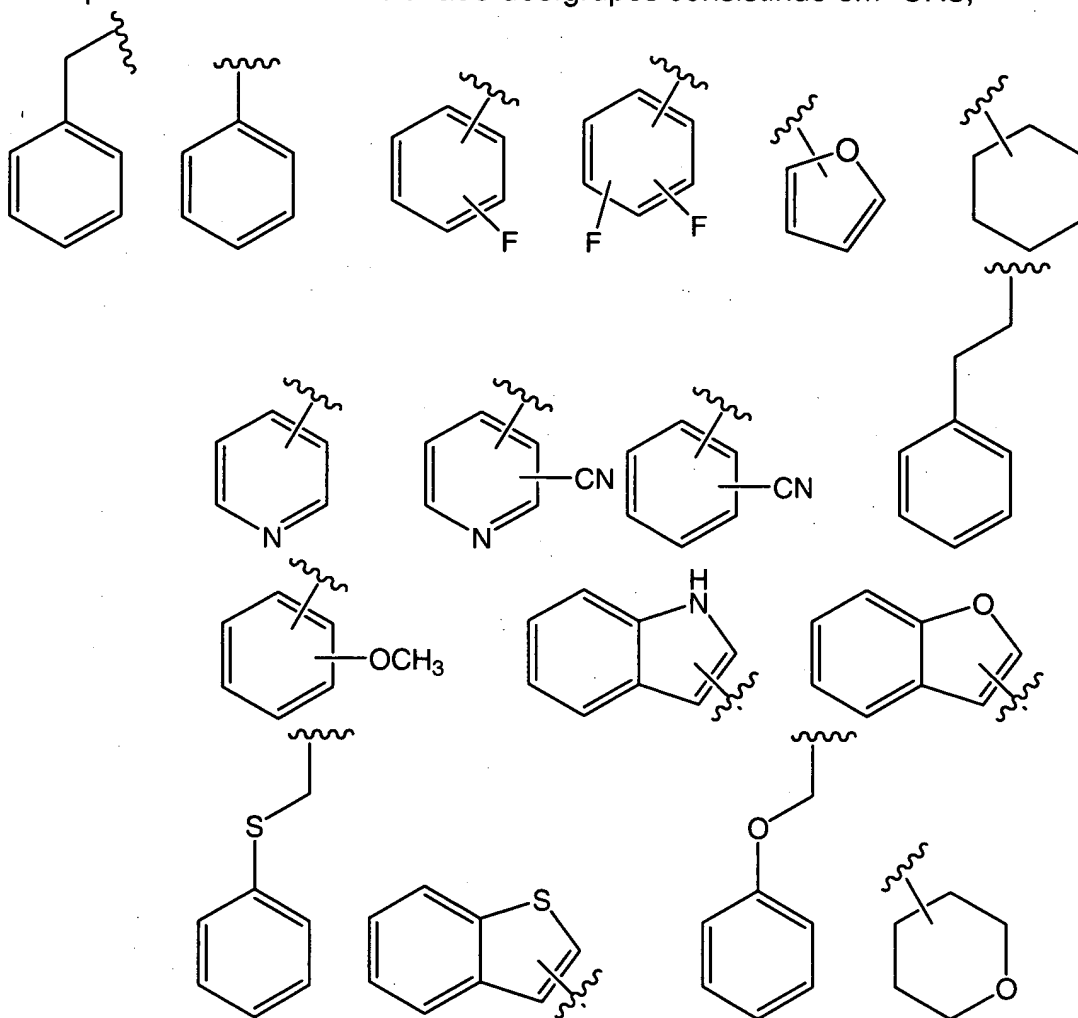
19.

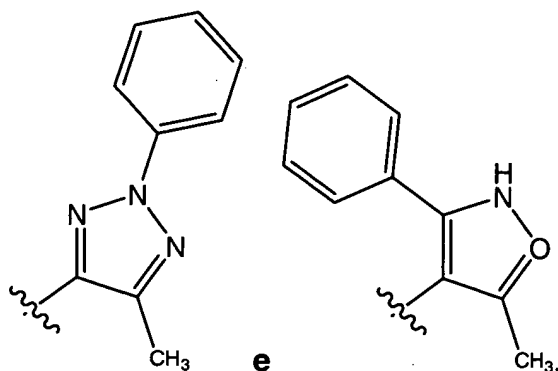
Composto de acordo com a reivindicação 18, em que R<sup>5</sup>

20. Composto de acordo com a reivindicação 18, em que  $R^8$  é independentemente selecionado dos grupos consistindo em alquila, cicloalquila, arila, arilalquila, heteroarila,  $R^{18}$ -alquila,  $R^{18}$ -arila, e  $R^{18}$ -heteroarila.

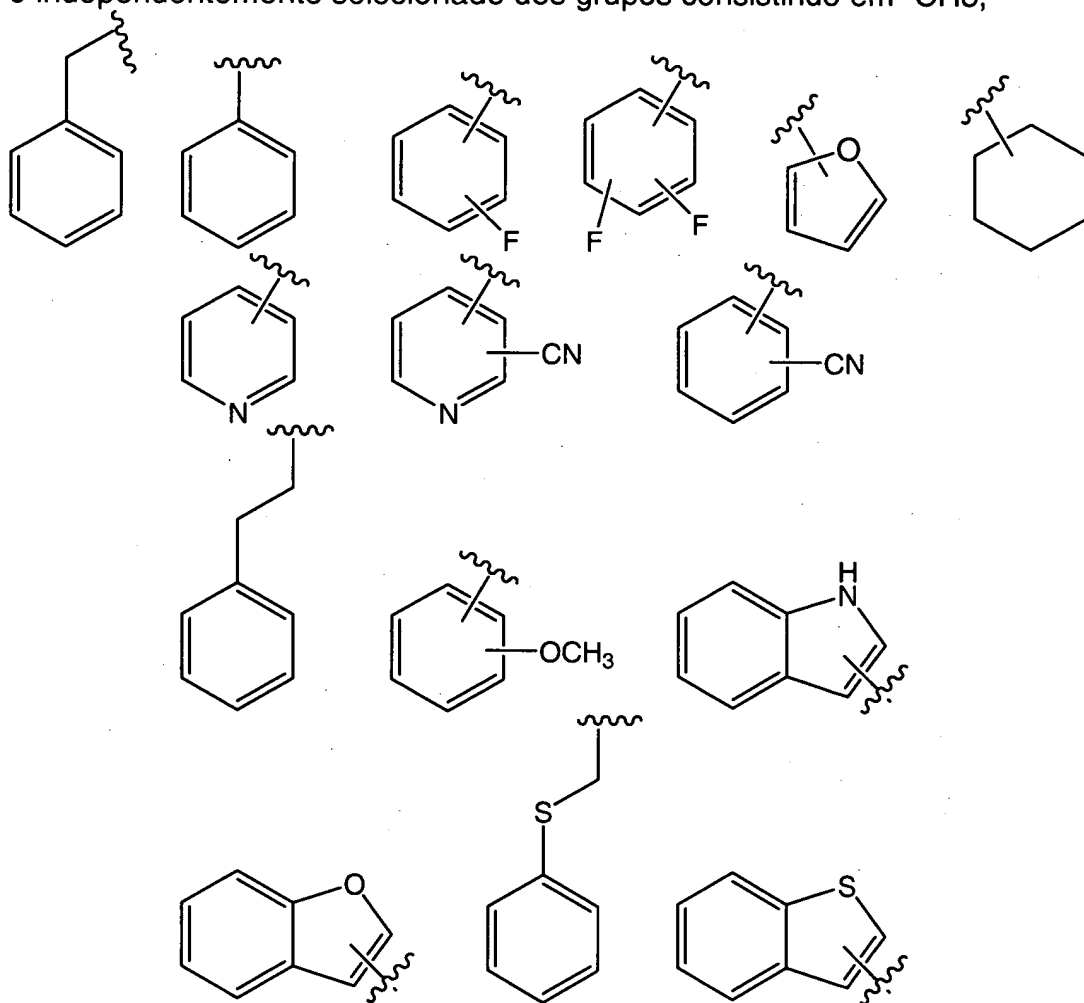
21. Composto de acordo com a reivindicação 18, em que  $R^9$  é independentemente selecionado dos grupos consistindo em alquila, cicloalquila, arila, arilalquila, heteroarila,  $R^{18}$ -alquila,  $R^{18}$ -arila, e  $R^{18}$ -heteroarila.

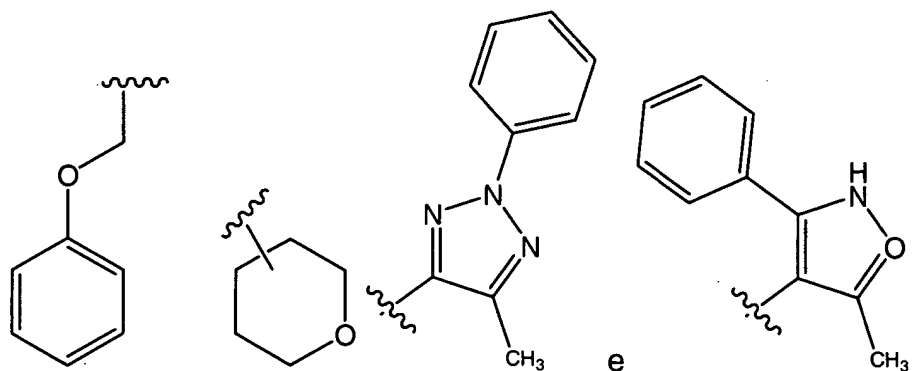
22. Composto de acordo com a reivindicação 18 em que  $R^8$  é independentemente selecionado dos grupos consistindo em  $-CH_3$ ,





23. Composto de acordo com a reivindicação 18, em que R9 é independentemente selecionado dos grupos consistindo em -CH<sub>3</sub>,

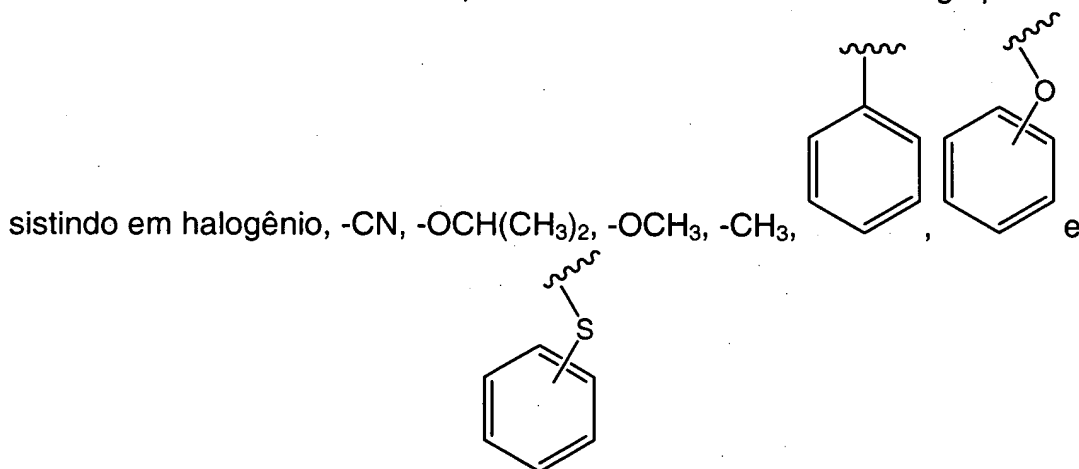




24. Composto de acordo com a reivindicação 20, em que  $R^{18}$  é de 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em alquila, halo,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-SR^{19}$  e  $-OR^{20}$ .

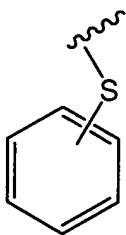
5 25. Composto de acordo com a reivindicação 21, em que  $R^{18}$  é de 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em alquila, halo,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-SR^{19}$  e  $-OR^{20}$ .

26. Composto de acordo com a reivindicação 20, em que  $R^{18}$  é de 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo



27. Composto de acordo com a reivindicação 21, em que  $R^{18}$  é de 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo

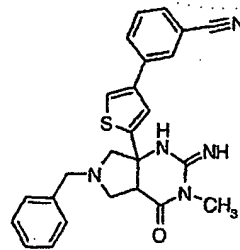
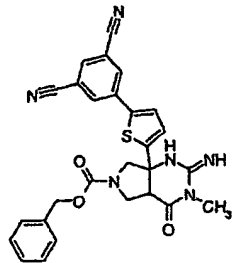
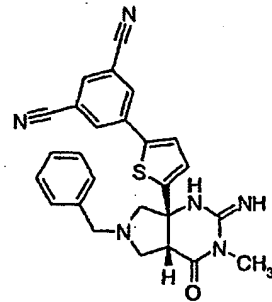
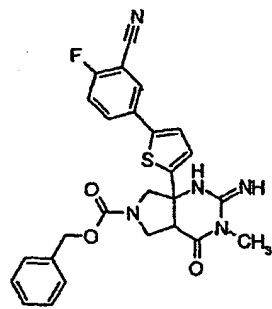
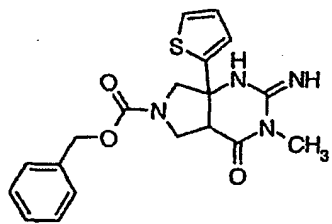
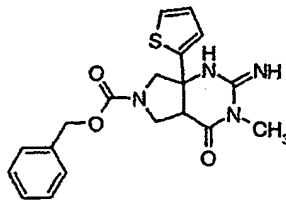
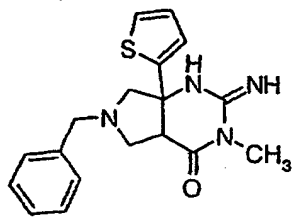
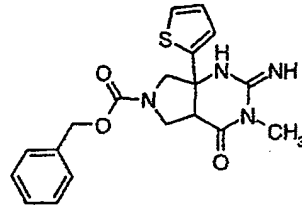
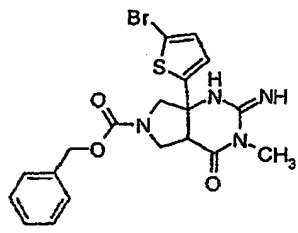
10 sistindo em halo,  $-CN$ ,  $-OCH(CH_3)_2$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CH_3$ ,



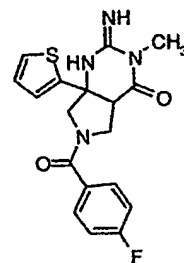
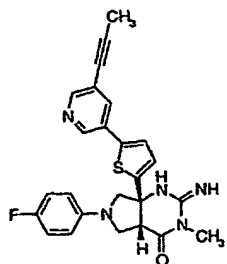
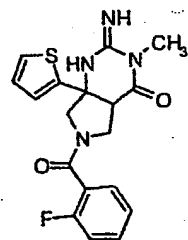
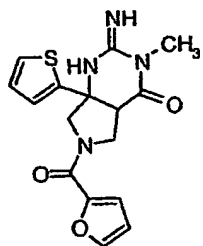
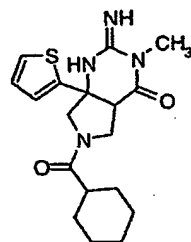
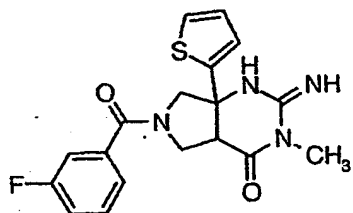
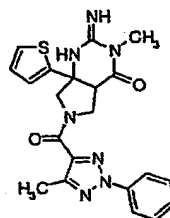
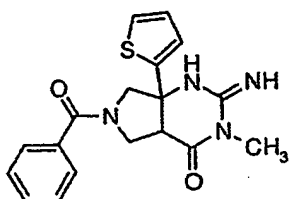
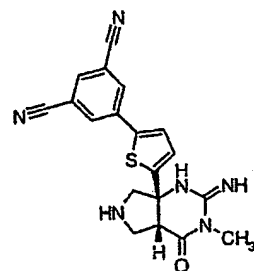
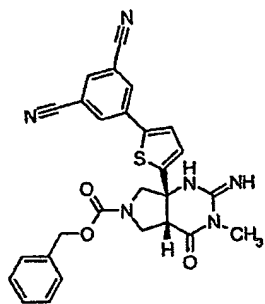
28. Composto de acordo com a reivindicação 18, em que  $R^{21}$  é de 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halo,  $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  e  $-\text{CN}$ .

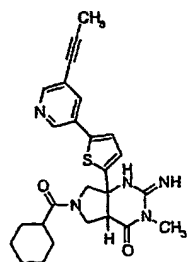
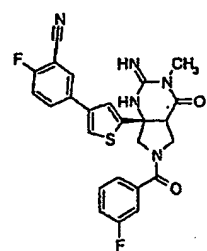
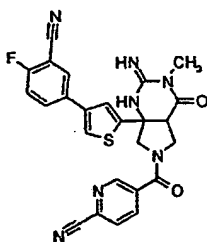
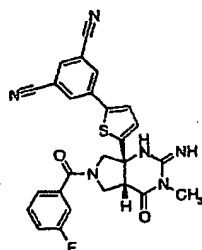
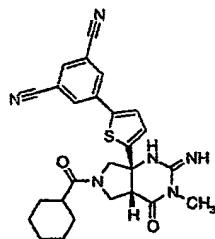
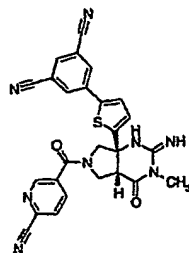
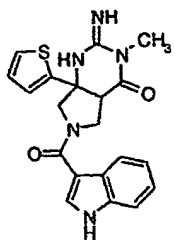
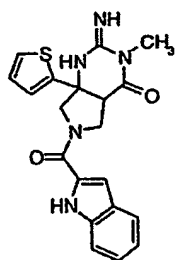
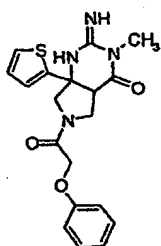
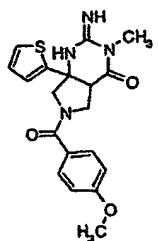
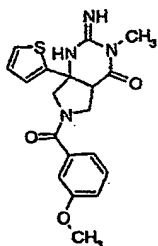
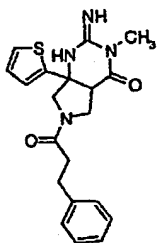
5

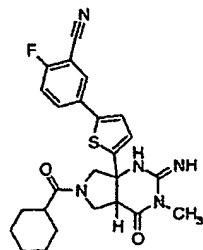
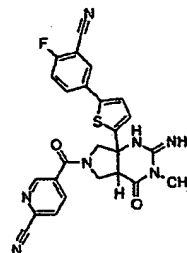
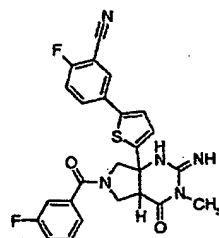
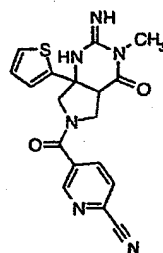
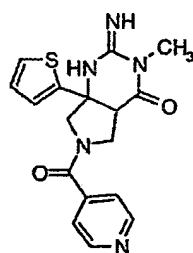
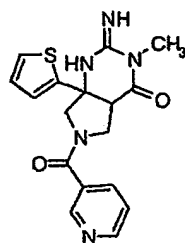
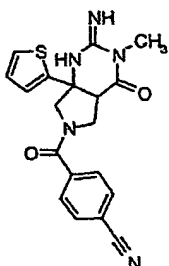
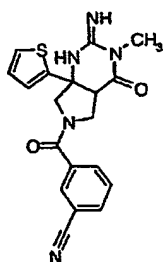
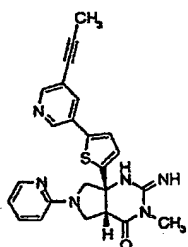
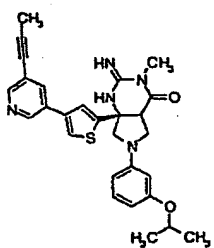
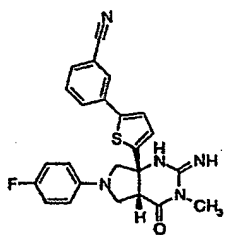
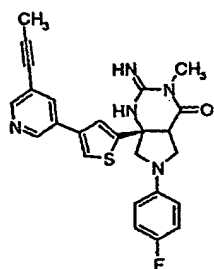
29. Composto selecionado de um grupo consistindo em:

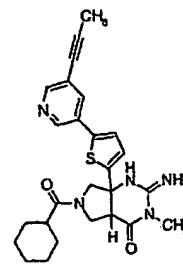
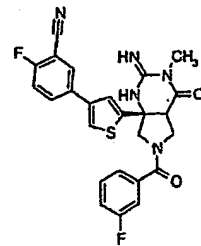
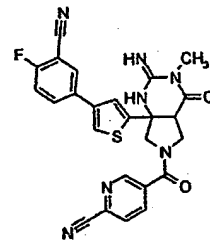
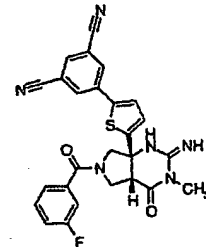
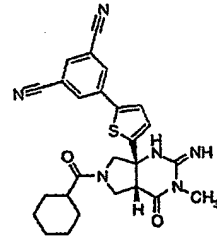
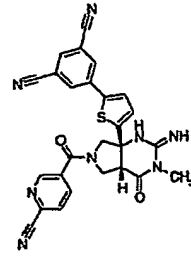
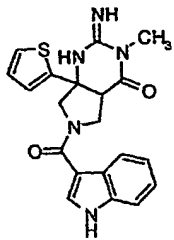
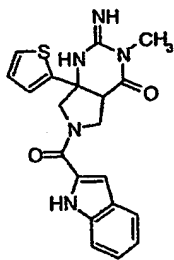
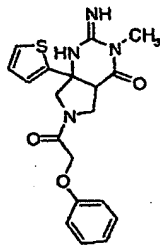
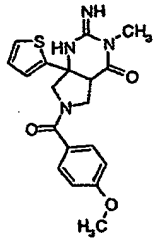
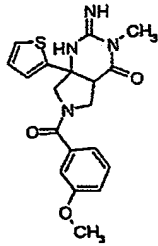
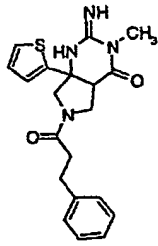


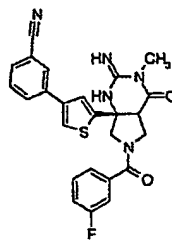
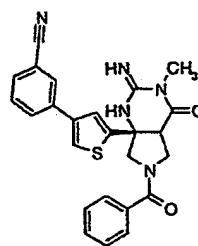
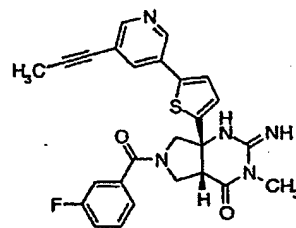
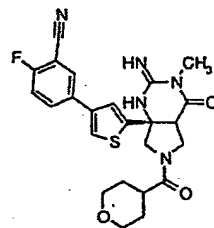
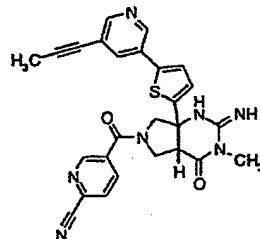
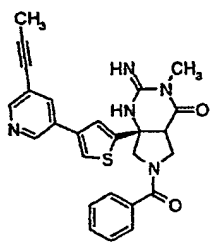
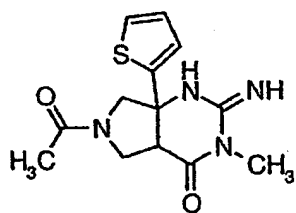
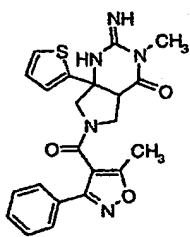
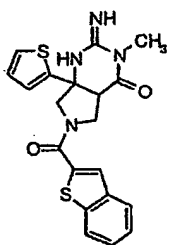
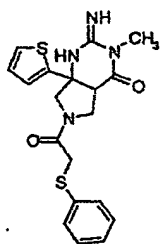
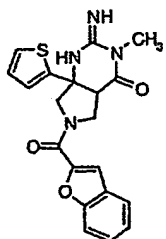


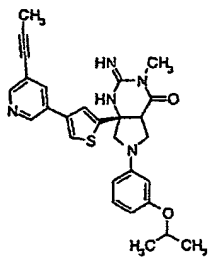
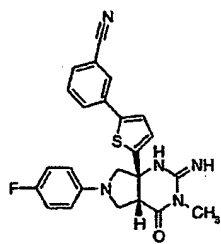
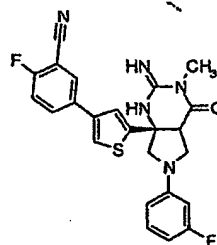
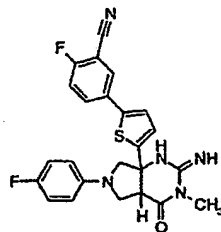
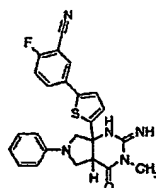
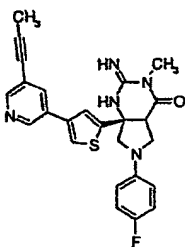
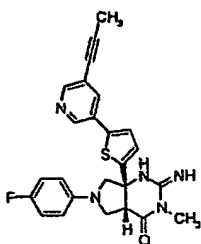
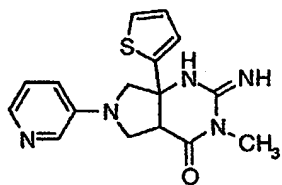
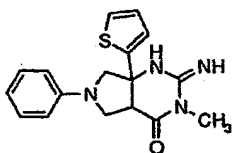
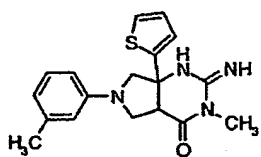
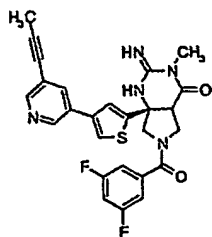


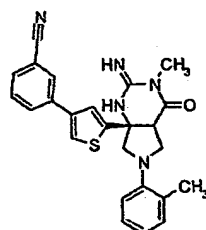
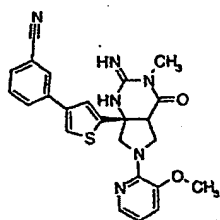
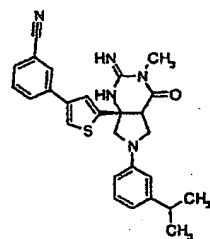
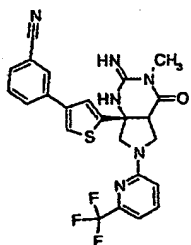
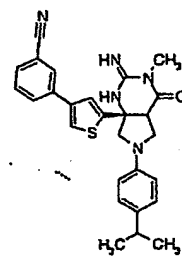
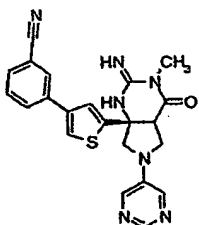
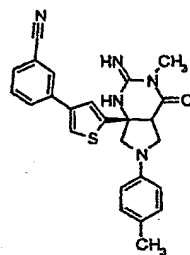
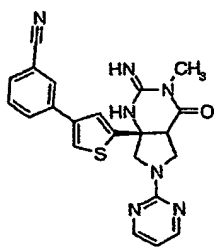
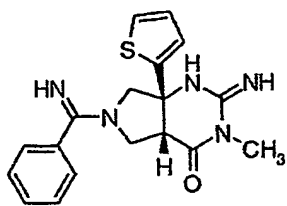


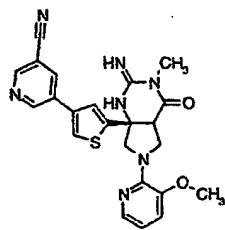
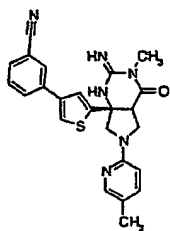
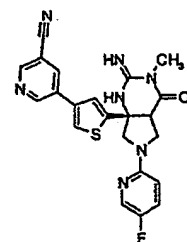
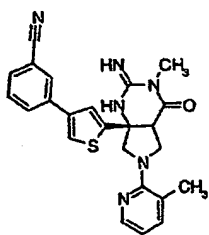
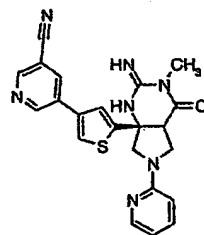
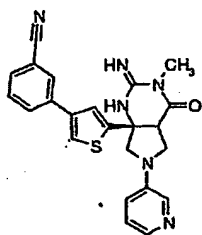
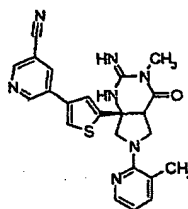
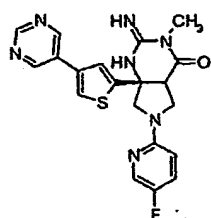
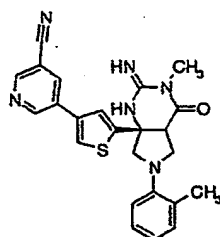
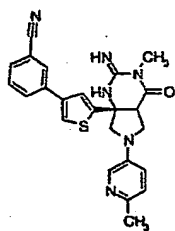
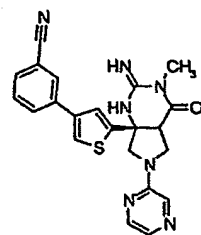
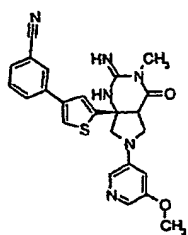




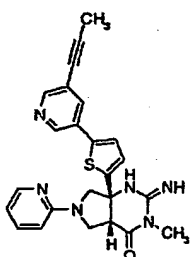
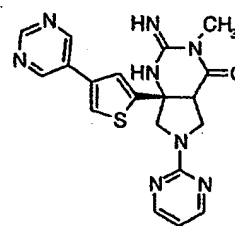
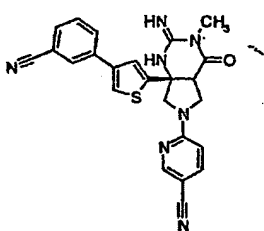
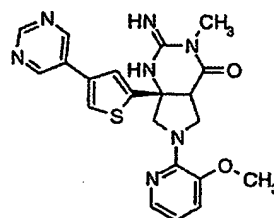
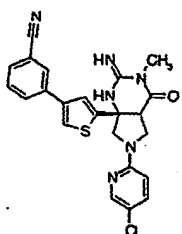
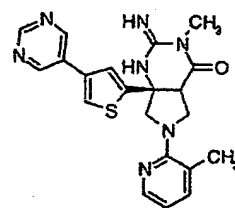
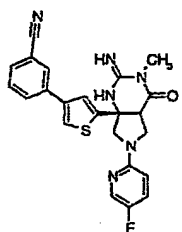
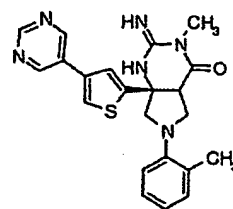
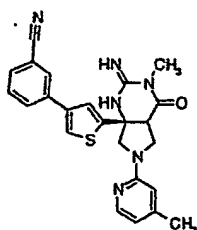












30. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um composto como definido em reivindicação 1 e de um veículo farmacêuticamente eficaz.

31. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um composto como definido em reivindicação 29 e de um veículo farmacêuticamente eficaz.

32. Método para inibição da aspartilprotease compreendendo a

administração a um paciente que esteja necessitando de tal tratamento de uma quantidade eficaz de um composto como definido em reivindicação 1.

33. Método para inibição da aspartilprotease compreendendo a administração a um paciente que esteja necessitando de tal tratamento de  
5 uma quantidade eficaz de um composto como definido em reivindicação 29.

34. Método para tratar doenças cardiovasculares, doenças cognitivas e neurodegenerativas, e os métodos de inibição do vírus da imunodeficiência humana, das plasmepinas, da catepsina D e das enzimas protozoárias compreendendo administração a um paciente que esteja necessitando  
10 de tal tratamento de uma quantidade eficaz de um composto como definido em reivindicação 1.

35. Método de acordo com a reivindicação 34, em que é tratada uma doença cognitiva ou neurodegenerativa.

36. Método de acordo com a reivindicação 35, em que é tratado  
15 o mal de Alzheimer.

37. Método para tratar doenças cardiovasculares, doenças cognitivas e neurodegenerativas, e os métodos de inibição do vírus da imunodeficiência humana, das plasmepsinas, da catepsina D e das enzimas protozoárias compreendendo a administração a um paciente que esteja necessitan-  
20 do de tal tratamento de uma quantidade eficaz de um composto como definido em reivindicação 1.

38. Método de acordo com a reivindicação 37 em que é tratada uma doença cognitiva ou neurodegenerativa.

39. Método de acordo com a reivindicação 38 em que é tratado o  
25 mal de Alzheimer.

40. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um composto como definido em reivindicação 1, e uma quantidade eficaz de um inibidor da colinesterase ou de um agonista  $m_1$  ou de um antagonista  $m_2$  muscarínico em um veículo farmacêuticamente eficaz.

41. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um composto como definido em reivindicação 29, e uma quantidade eficaz de um inibidor da colinesterase ou de um agonista  $m_1$  ou de um  
30

antagonista m<sub>2</sub> muscarínico em um veículo farmacêuticamente eficaz.

42. Método para tratamento de uma doença cognitiva ou neurodegenerativa compreendendo a administração a um paciente que esteja necessitando de tal tratamento de uma quantidade eficaz de um composto como definido em reivindicação 1 em combinação com uma quantidade eficaz de um inibidor da colinesterase.

43. Método como definido em reivindicação 42 em que é tratado o mal de Alzheimer.

44. Método para tratamento de uma doença cognitiva ou neurodegenerativa compreendendo a administração a um paciente que esteja necessitando de tal tratamento de uma quantidade eficaz de um composto como definido em reivindicação 29, em combinação com uma quantidade eficaz de um inibidor da colinesterase.

45. Método de acordo com a reivindicação 44, em que é tratado o mal de Alzheimer.

46. Método para tratamento de uma doença cognitiva ou neurodegenerativa compreendendo a administração a um paciente que esteja necessitando de tal tratamento de uma quantidade eficaz de um composto como definido em reivindicação 1 em combinação com uma quantidade eficaz de um inibidor da gama secretase, de um inibidor da redutase da HMG-CoA ou de um agente antiinflamatório não-esteroidal.

47. Método de acordo com a reivindicação 46, em que o dito inibidor da redutase da HMG-CoA é atorvastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina ou rosuvastatina.

48. Método de acordo com a reivindicação 47, em que é tratado o mal de Alzheimer.

49. Método de acordo com a reivindicação 46, em que o dito agente antiinflamatório não-esteroidal é ibuprofeno, relafeno ou naproxeno.

50. Método de acordo com a reivindicação 49, em que é tratado o mal de Alzheimer.

51. Método para tratamento de uma doença cognitiva ou neurodegenerativa compreendendo a administração a um paciente que esteja ne-

cessitando de tal tratamento de uma quantidade eficaz de um composto como definido em reivindicação 29, em combinação com uma quantidade eficaz de um inibidor da gama secretase, de um inibidor da redutase da HMG-CoA ou de um agente antiinflamatório não-esteroidal.

5                    52. Método de acordo com a reivindicação 51, em que o dito inibidor da redutase da HMG-CoA é atorvastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina ou rosuvastatina.

                    53. Método de acordo com a reivindicação 52, em que é tratado o mal de Alzheimer.

10                   54. Método de acordo com a reivindicação 51, em que o dito agente antiinflamatório não-esteroidal é ibuprofeno, relafeno ou naproxeno.

                    55. Método de acordo com a reivindicação 54, em que é tratado o mal de Alzheimer.

15                   56. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um composto como definido em reivindicação 1, e uma quantidade eficaz de um inibidor da gama secretase; um inibidor da redutase de HMG-CoA ou um agente antiinflamatório não-esteroidal.

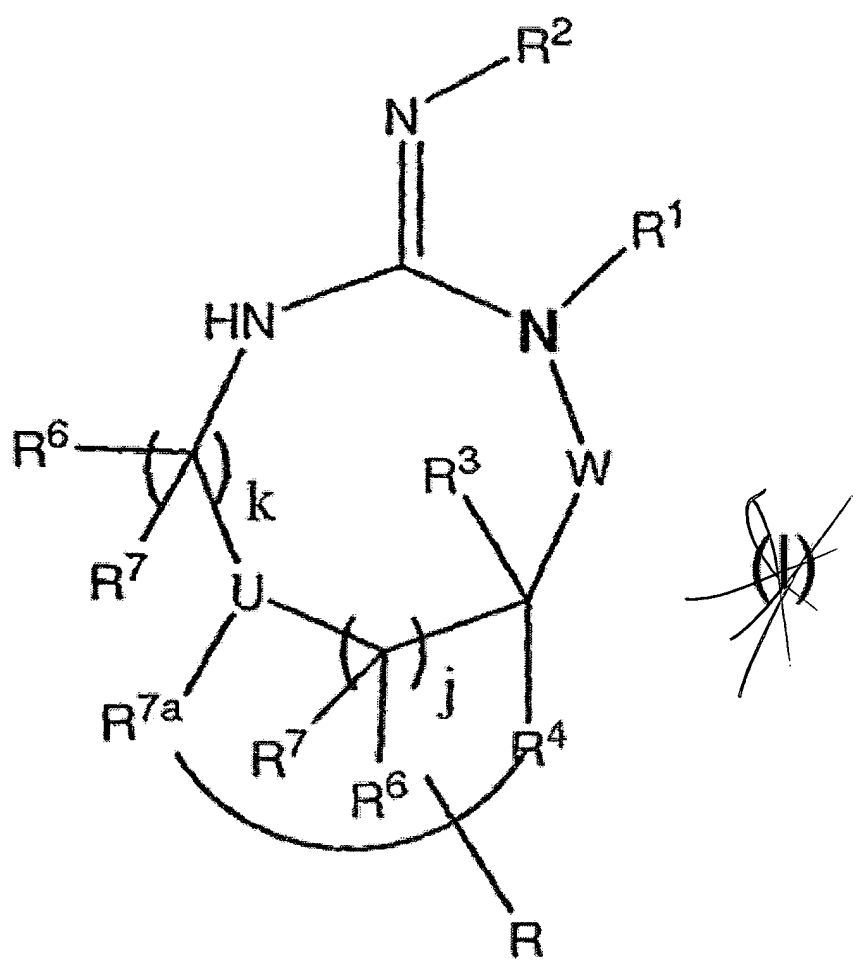
20                   57. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um composto como definido em reivindicação 29, e uma quantidade eficaz de um inibidor da gama secretase; um inibidor da redutase da HMG-CoA ou um agente antiinflamatório não-esteroidal.

25                   58. Método para tratamento de uma doença cognitiva ou neurodegenerativa compreendendo a administração a um paciente que esteja necessitando de tal tratamento de uma quantidade eficaz de pelo menos um composto como definido em reivindicação 1 em combinação com uma quantidade eficaz de uma ou mais compostos selecionados do grupo consistindo em um inibidor da colinesterase, um agonista  $m_1$  ou antagonista  $m_2$  muscarínico, um inibidor da gama secretase, um inibidor da redutase da HMG-CoA e um agente antiinflamatório não-esteroidal.

30                   59. Método para tratamento de uma doença cognitiva ou neurodegenerativa compreendendo a administração a um paciente que esteja necessitando de tal tratamento de uma quantidade eficaz de pelo menos um

composto como definido em reivindicação 29 em combinação com uma quantidade eficaz de uma ou mais compostos selecionados do grupo consistindo em um inibidor da colinesterase, um agonista  $m_1$  ou antagonista  $m_2$  muscarínico, um inibidor da gama secretase, um inibidor da redutase da HMG-CoA e um agente antiinflamatório não-esteroidal.

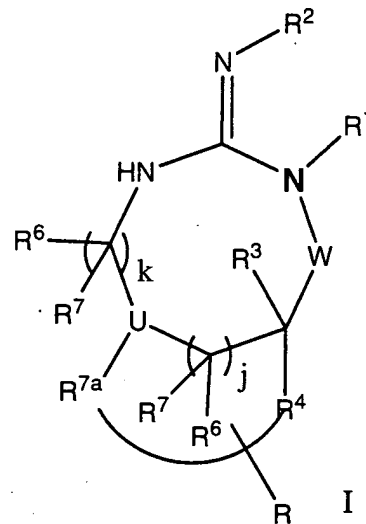
5



**RESUMO**

Patente de Invenção: "INIBIDORES DA ASPARTIL PROTEASE".

A presente invenção refere-se a compostos de acordo com a Fórmula I



5 ou um estereoisômero, um tautômero, ou um sal ou um solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que j, k, U, W, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> e R<sup>7a</sup> são tal como descritos na especificação acima. É descrito também o método para inibição da aspartil protease, e particularmente, os métodos para tratamento das doenças cardiovasculares, doenças cognitivas e neurodegenerativas. São descritos também os métodos de tratar doenças cognitivas ou neurodegenerativas usando os compostos da Fórmula I em combinação com

10 um inibidor da colinesterase ou um agonista m1 ou antagonista m2 muscarínico.