

(11) Número de Publicação: **PT 1730119 E**

(51) Classificação Internacional:  
**C07D 233/88** (2007.10) **C07D 417/14** (2007.10)  
**A61K 31/4164** (2007.10) **A61P 25/28**  
(2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2005.03.11**

(30) Prioridade(s): **2004.03.23 US 555623 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2006.12.13**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.06.25**  
**171/2008**

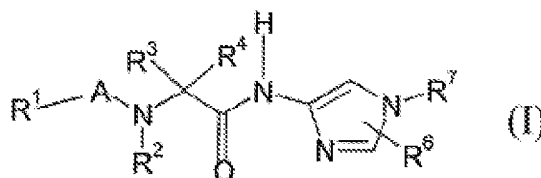
(73) Titular(es):  
**PFIZER PRODUCTS INCORPORATED**  
**EASTERN POINT ROAD GROTON, CT 06340 US**

(72) Inventor(es):  
**MICHAEL AARON BRODNEY** US  
**KAREN JEAN COFFMAN** US

(74) Mandatário:  
**ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS**  
**RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA** PT

(54) Epígrafe: **COMPOSTOS DE IMIDAZOLE PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS**

(57) Resumo:

RESUMO**"COMPOSTOS DE IMIDAZOLE PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS  
NEURODEGENERATIVAS"**

A presente invenção relaciona-se com compostos de Fórmula I em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  e A são como definidos. Os compostos de Fórmula I têm actividade inibidora da produção de A $\beta$ -péptido. A invenção também se relaciona com composições farmacêuticas e métodos de tratamento de doenças e patologias, por exemplo, doenças neurodegenerativas e/ou neurológicas, e.g., doença de Alzheimer, num mamífero compreendendo compostos de Fórmula I.

**DESCRIÇÃO****"COMPOSTOS DE IMIDAZOLE PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS  
NEURODEGENERATIVAS"**Referência Cruzada a Pedido Relacionado

O presente pedido reivindica o benefício da U.S.S.N. 60/555 623 apresentada em 23 de Março de 2004.

Área da Invenção

A presente invenção relaciona-se com o tratamento de doenças neurodegenerativas e/ou neurológicas, tais como doença de Alzheimer, em mamíferos, incluindo seres humanos. Esta invenção também se relaciona com a inibição, em mamíferos, incluindo seres humanos, da produção de A $\beta$ -péptidos que podem contribuir para a formação de depósitos neurológicos de proteína amilóide. Mais particularmente, esta invenção relaciona-se com compostos de imidazole, composições farmacêuticas compreendendo esses compostos e métodos de utilização desses compostos, *i.e.*, para o tratamento de doenças neurodegenerativas e/ou neurológicas, tais como doença de Alzheimer, relacionadas com a produção de A $\beta$ -péptidos.

Antecedentes da Invenção

A demência resulta de uma grande variedade de processos patológicos distintos. Os processos patológicos mais comuns que causam demência são doença de Alzheimer (AD), angiopatia amilóide cerebral (CAA) e doenças medidas por priões. A AD afecta quase metade de todas as pessoas com idade superior a 85 anos, a parte da população dos Estados Unidos da América que mais rapidamente aumenta. Como tal, prevê-se que o número de doentes com AD nos Estados Unidos aumenta de cerca de 4 milhões para cerca de 14 milhões na metade do próximo século.

O tratamento da AD tipicamente é o apoio proporcionado por um membro da família que presta assistência. Demonstrou-se que exercícios de estimulação da memória feitos regularmente abrandam, mas não param, a perda de memória. Alguns fármacos, por exemplo Aricept™, proporcionam tratamento da AD.

Uma característica da AD é a acumulação no cérebro de depósitos insolúveis extracelulares chamados placas amilóides e lesões anormais dentro das células neuronais chamadas feixes neurofibrilares. A formação aumentada de placas está associada a um aumento do risco de AD. De facto, a presença de placas amilóides, juntamente com feixes neurofibrilares, é a base do diagnóstico patológico definitivo da AD.

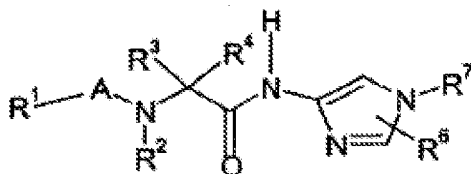
Os principais componentes das placas amilóides são os A $\beta$ -péptidos amilóides, também chamados péptidos A $\beta$ , que consistem em várias proteínas incluindo 38, 40, 42 ou 43 aminoácidos, designadas como péptidos A $\beta$ <sub>1-38</sub>, A $\beta$ <sub>1-40</sub>, A $\beta$ <sub>1-42</sub> e A $\beta$ <sub>1-43</sub>, respectivamente. Crê-se que os péptidos A $\beta$  causam destruição das células nervosas, em parte porque são tóxicos para os neurónios *in vitro* e *in vivo*.

Os péptidos A $\beta$  são derivados de proteínas precursoras amilóides maiores (proteínas APP), que consistem em quatro proteínas contendo 695, 714, 751 ou 771 aminoácidos, designadas como APP695, APP714, APP751 e APP771, respectivamente. Crê-se que as proteases produzem os péptidos A $\beta$  por clivagem de sequências de aminoácidos específicas dentro das várias proteínas APP. As proteases são designadas "secretases" porque os péptidos A $\beta$  que produzem são segregados pelas células no ambiente extracelular. Cada uma destas secretases é denominada de acordo com a ou as clivagens que fazem para produzir os péptidos A $\beta$ . A secretase que forma a extremidade amino terminal dos péptidos A $\beta$  é chamada a beta-secretase. A secretase que forma a extremidade carboxilo terminal dos péptidos A $\beta$  é chamada a gama-secretase.

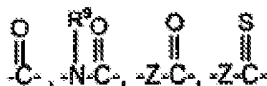
Esta invenção relaciona-se com compostos novos que inibem a produção de péptidos A $\beta$ , com composições farmacêuticas compreendendo esses compostos, e com métodos de utilização desses compostos para tratar doenças neurodegenerativas e/ou neurológicas.

Sumário da Invenção

A presente invenção relaciona-se com compostos de  
Fórmula I



em que A está ausente ou é seleccionado de



e SO<sub>2</sub>.

Z é seleccionado de -CH<sub>2</sub>, -CH(OH), -CH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), -CH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi), -CH(NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>), -CH(CH<sub>2</sub>(OH)), -CH(CH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo)(OH)) e -CH(C(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo)(OH)), por exemplo -CH(C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)(OH)) ou -CH(C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(OH));

R<sup>1</sup> é seleccionado de C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> alcenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> alcinilo, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> alcenoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> hidroxialquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquilo, benzo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquilo), benzo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> heterocicloalquilo), C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> cicloalcenilo, (C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>)bi- ou tricicloalquilo, benzo(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>)bi- ou tricicloalquilo, (C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>)bi- ou tricicloalcenilo, heterocicloalquilo (com 3-8 membros), C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> arilo e heteroarilo (com 5-14 membros), em que cada átomo de hidrogénio do referido

alquilo, alcenilo, alcinilo, alcoxi e alcenoxi está opcionalmente independentemente substituído com halogéneo, e em que o referido cicloalquilo, benzo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquilo), cicloalcenilo, heterocicloalquilo (com 3-8 membros), C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> arilo e heteroarilo (com 5-14 membros) está opcionalmente independentemente substituído com um a quatro substituintes seleccionados independentemente de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo opcionalmente substituído com de um a três átomos de halogéneo, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alcoxi opcionalmente substituído com um a três átomos de halogéneo, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> hidroxialquilo, halogéneo, de preferência flúor, -OH, -CN, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquilo e heterocicloalquilo (com 3-8 membros);

R<sup>2</sup> é seleccionado de H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alcenilo, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquilo e C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> cicloalcenilo, em que R<sup>2</sup> está opcionalmente independentemente substituído com um a três substituintes seleccionados independentemente de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo opcionalmente substituído com um a três átomos de halogéneo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi opcionalmente substituído com um a três átomos de halogéneo, halogéneo e -OH;

ou R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> conjuntamente com o grupo A quando presente e o átomo de azoto ao qual R<sup>2</sup> está ligado, ou R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> conjuntamente com o átomo de azoto ao qual R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> estão ligados quando A está ausente, podem formar opcionalmente um anel com quatro a oito membros;

R<sup>3</sup> é seleccionado de H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>

alcenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alcinilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> cicloalcenilo e heterocicloalquilo (com 3-8 membros), em que o referido alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, cicloalcenilo e heterocicloalquilo estão opcionalmente independentemente substituídos com um a três substituintes seleccionados independentemente de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, halogéneo, -OH, -S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo e heterocicloalquilo (com 3-8 membros);

R<sup>4</sup> é H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo ou halogéneo;

ou R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> podem conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados opcionalmente formar uma unidade seleccionada de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, morfolino, piperidino, pirrolidino, tetra-hidrofuranilo e per-hidro-2H-pirano, em que a referida unidade formada por R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> está opcionalmente substituída com um a três substituintes seleccionados independentemente de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo opcionalmente substituído com um a três átomos de halogéneo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi opcionalmente substituído com um a três átomos de halogéneo, halogéneo, -OH, -CN e alilo;

R<sup>6</sup> é seleccionado de H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alcileno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, halogéneo, -CN, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cicloalquilo, C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> cicloalcenilo e C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo (com 5-10 membros), em que os referidos alquilo, alcileno e alcoxi de R<sup>6</sup> estão cada um opcionalmente independentemente substituídos com um a três substituintes seleccionados independentemente de



halogéneo e -CN, e em que os referidos cicloalquilo, cicloalcenilo e arilo e heteroarilo de R<sup>6</sup> estão cada um opcionalmente independentemente substituídos com um a três substituintes seleccionados independentemente de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo opcionalmente substituído com um a três átomos de halogéneo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi opcionalmente substituído com um a três átomos de halogéneo, halogéneo e -CN;

R<sup>7</sup> é seleccionado de H, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> hidroxialquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cicloalquilo, C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> cicloalcenilo, (C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>)bi- ou tricicloalquilo, (C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>)bi- ou tricicloalcenilo, heterocicloalquilo (com 3-12 membros), heterobi- ou heterotricicloalquilo (com 7-20 membros), C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> arilo e heteroarilo (com 5-15 membros), em que R<sup>7</sup> está opcionalmente independentemente substituído com um a quatro substituintes seleccionados independentemente de C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alquilo opcionalmente substituído com um a três átomos de halogéneo, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alcoxi, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>11</sup>, -S(O)<sub>n</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cicloalquilo, heterocicloalquilo (com 4-12 membros) opcionalmente substituído com um a três grupos OH ou halogéneo, heterocicloalcoxi (com 4-12 membros), C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> arilo, heteroarilo (com 5-15 membros), C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> ariloxi e heteroariloxi (com 5-12 membros);

ou R<sup>6</sup> e R<sup>7</sup> podem conjuntamente com os átomos de carbono e azoto ao quais estão respectivamente ligados formar opcionalmente um anel heterocicloalquilo (com 5-8 membros), um anel heterocicloalcenilo (com 5-8 membros) ou um anel

heteroarilo (com 6-10 membros), em que os referidos anéis heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo e heteroarilo estão cada um opcionalmente independentemente substituídos com um a três substituintes seleccionados independentemente de halogéneo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, opcionalmente substituído com um a três átomos de halogéneo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi opcionalmente substituído com um a três átomos de halogéneo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hidroxialquilo, -OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>zero-10</sub> NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>zero-10</sub> C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> e C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cicloalquilo;

R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> são cada um deles seleccionados independentemente de H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo em que cada átomo de hidrogénio do referido C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo está opcionalmente independentemente substituído com um átomo de halogéneo, de preferência um átomo de flúor, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alcenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alcinilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi em que cada átomo de hidrogénio do referido C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi está opcionalmente independentemente substituído com um átomo de halogéneo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alcenoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alcinoxio, -C(=O)R<sup>11</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquilo, C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> cicloalcenilo, (C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>)bi- ou tricicloalquilo, (C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>)bi- ou tricicloalcenilo, heterocicloalquilo (com 3-8 membros), C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> arilo e heteroarilo (com 5-14 membros), em que os referidos alquilo e alcoxi estão cada um opcionalmente independentemente substituídos com um a três substituintes seleccionados independentemente de halogéneo e -OH, e em que os referidos cicloalquilo, cicloalcenilo, bi- ou tricicloalquilo, bi- ou tricicloalcenilo, heterocicloalquilo, arilo e heteroarilo estão cada um opcionalmente independentemente substituídos com um a três substituintes seleccionados independentemente

de halogéneo, -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo opcionalmente independentemente substituído com um a seis átomos de halogéneo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alcenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alcinilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alcenoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alcinoxixi e C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hidroxialquilo;

ou NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> podem formar um heterocicloalquilo (com 4-7 membros), em que o referido heterocicloalquilo opcionalmente compreende mais um ou dois heteroátomos seleccionados independentemente de N, O e S, e em que o referido heterocicloalquilo opcionalmente contém uma a três ligações duplas, e em que o referido heterocicloalquilo está opcionalmente independentemente substituído com um a três substituintes seleccionados independentemente de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo opcionalmente substituído com um a seis átomos de halogéneo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alcenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alcinilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alcenoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alcinoxixi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hidroxialquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> hidroxialcenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> hidroxialcinilo, halogéneo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>11</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup> e -S(O)<sub>n</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

R<sup>11</sup> é seleccionado de H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquilo, C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> cicloalcenilo, (C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>)bi- ou tricicloalquilo, -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>)bi- ou tricicloalcenilo, heterocicloalquilo (com 3-8 membros), C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo e heteroarilo (com 5-14 membros), em que o referido alquilo de R<sup>11</sup> está opcionalmente independentemente substituído com um a três substituintes seleccionados independentemente de -OH, -CN e C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquilo, e em que cada átomo de hidrogénio do referido alquilo está opcionalmente independentemente substituído com um átomo de halogéneo, de preferência um átomo de

flúor, e em que os referidos cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, arilo e heteroarilo de R<sup>11</sup> estão cada um opcionalmente independentemente substituídos com um a três substituintes seleccionados independentemente de halogéneo, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquilo opcionalmente substituído com um a três átomos de halogéneo, -OH, -CN e C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquilo;

n é em cada caso um número inteiro seleccionado independentemente de zero, 1, 2 e 3;

e os sais farmacologicamente aceitáveis desses compostos.

Os compostos de Fórmula I podem ter centros ópticos e portanto podem ocorrer em diferentes configurações enantioméricas e diastereoméricas. A presente invenção inclui todos os enantiómeros, diastereómeros e outros estereoisómeros desses compostos de Fórmula I, bem como compostos racémicos e misturas racémicas e outras misturas dos seus estereoisómeros.

Os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos de Fórmula I incluem os seus sais de adição de ácidos e de bases.

Os sais de adição de ácidos adequados são formados a partir de ácidos que forma sais não tóxicos. Os exemplos incluem, mas não estão limitados a sais acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bissulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato,

ciclamato, edisilato, esolato, formato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, cloridrato/cloreto, bromidrato/brometo, iodidrato/iodeto, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mandelatos, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogeno fosfato/di-hidrogeno fosfato, piroglutamato, salicilato, sacarato, estearato, succinato, sulfonato, estanato, tartarato, tosilato, trifluoroacetato e xinofoato.

Os sais de base adequados são formados a partir de bases que formam sais não tóxicos. Os exemplos incluem, mas não estão limitados a sais de alumínio, arginina, benzatina, cálcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnésio, meglumina, olamina, potássio, sódio, trometamina e zinco.

Também podem ser formados hemissais de ácidos e bases, por exemplo, sais hemissulfato e hemicálcio.

Para um artigo de revisão sobre sais adequados, ver *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* por Stahl e Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de Fórmula I podem ser preparados por um ou mais de três métodos:

(i) por reacção do composto de Fórmula I com o ácido ou base desejado;

(ii) por remoção de um grupo protector lábil a ácido ou base de um precursor adequado do composto de Fórmula I ou por abertura do anel de um precursor cíclico adequado, por exemplo, uma lactona ou lactama, utilizando o ácido ou base desejado; ou

(iii) por conversão de um sal do composto de Fórmula I noutro por reacção com um ácido ou base apropriado ou por meio de uma coluna de permuta iónica adequada.

Todas estas três reacções são tipicamente realizadas em solução. O sal resultante pode separar-se por precipitação e ser recolhido por filtração ou pode ser recuperado por evaporação do solvente. O grau de ionização do sal resultante pode variar de completamente ionizado a praticamente não ionizado.

Os compostos da invenção podem existir numa série de estados sólidos que variam desde completamente amorfo a completamente cristalino. O termo "amorfo" refere-se a um estado em que o material não tem ordem de longo alcance ao nível molecular e, dependendo da temperatura, pode apresentar as propriedades físicas de um sólido ou de um líquido. Tipicamente esses materiais não produzem padrões de difracção de raios X característicos e, embora apresentem as propriedades de um sólido, são mais

formalmente descritos como um líquido. Por aquecimento, ocorre uma mudança de propriedades de sólido para líquido que é caracterizada por uma mudança de estado, tipicamente de segunda ordem ("transição vítrea"). O termo "cristalino" refere-se a uma fase sólida em que o material tem uma estrutura interna ordenada regular ao nível molecular e produz um padrão de difracção de raios X característico com picos definidos. Esses materiais quando suficientemente aquecidos também vão apresentar as propriedades de um líquido, mas a mudança de sólido para líquido é caracterizada por uma mudança de fase, tipicamente de primeira ordem ("ponto de fusão").

Os compostos da invenção também podem existir em formas não solvatadas e solvatadas. O termo "solvato" é aqui utilizado para descrever um complexo molecular compreendendo o composto da invenção e uma ou mais moléculas de solvente farmacologicamente aceitável, por exemplo, etanol. O termo "hidrato" é utilizado quando o referido solvente é água.

Um sistema de classificação actualmente aceite para hidratos orgânicos é um que define hidratos de sítios isolados, de canais ou coordenados a um ião metálico - ver *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* por K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Os hidratos de sítios isolados são aqueles em que as moléculas de água estão isoladas do contacto directo umas com as outras por moléculas orgânicas intervenientes. Nos hidratos de canais,

as moléculas de água estão em canais da rede cristalina onde estão junto de outras moléculas de água. Nos hidratos coordenados a um ião metálico, as moléculas de água estão ligadas ao ião metálico.

Quando o solvente ou a água está fortemente ligado, o complexo vai ter uma estequiometria bem definida independente da humidade. Quando, contudo, o solvente ou a água está fracamente ligado, como nos solvatos em canais e nos compostos higroscópicos, o teor de água/solvente vai depender da humidade e das condições de secagem. Nesses casos, a não estequiometria será a norma.

Os compostos da invenção também podem existir num estado mesomórfico (mesofase ou cristal líquido) quando submetidos a condições adequadas. O estado mesomórfico é um estado intermédio entre o verdadeiro estado cristalino e o verdadeiro estado líquido (fundido ou em solução). O mesomorfismo que surge como resultado de uma alteração da temperatura é descrito como "termotrópico" e o que resulta da adição de um segundo componente, tal como água ou outro solvente, é descrito como "liotrópico". Os compostos que têm o potencial para formar mesofases liotrópicas são descritos como "anfifílicos" e consistem em moléculas que têm um grupo de cabeça polar iónico (tal como  $-\text{COO}^-\text{Na}^+$ ,  $-\text{COO}^-\text{K}^+$ , ou  $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$ ) ou não iónica (tal como  $-\text{N}^+\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ ). Para mais informação, ver *Crystals and the Polarizing Microscope* por N. H. Hartshorne e A. Stuart, 4<sup>th</sup> Edition (Edward Arnold, 1970).



Daqui em diante todas as referências a compostos de Fórmula I incluem referências aos seus sais, solvatos, complexos multi-componentes e cristais líquidos e a solvatos, complexos multi-componentes e cristais líquidos dos seus sais.

Os compostos da invenção incluem compostos de Fórmula I tal como aqui definidos anteriormente, incluindo todos os seus polimorfos e hábitos cristalinos, os seus pró-fármacos e isómeros (incluindo isómeros ópticos, geométricos e tautoméricos) tal como aqui definidos adiante e compostos de Fórmula I marcados isotopicamente.

Salvo indicação em contrário, tal como aqui utilizado, o termo "A está ausente" significa uma ligação directa entre o azoto e  $R^1$  (*i.e.*,  $-N-R^1$ ).

Salvo indicação em contrário, tal como aqui utilizado, o termo "alquilo" inclui radicais de hidrocarbonetos monovalentes saturados com unidades lineares ou ramificadas. Exemplos de grupos alquilo incluem, mas não estão limitados a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, e t-butilo.

Salvo indicação em contrário, tal como aqui utilizado, o termo "alcenilo" inclui unidades alquilo com pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono em alquilo é como definido acima. Exemplos de alcenilo incluem, mas não estão limitados a etenilo e propenilo.

Salvo indicação em contrário, tal como aqui utilizado, o termo "alcinilo" inclui unidades alquilo com pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono em que alquilo é como definido acima. Exemplos de grupos alcinilo incluem, mas não estão limitados a etinilo e 2-propinilo.

Salvo indicação em contrário, tal como aqui utilizado, o termo "alcoxi" significa "alquil-O-", em que "alquilo" é como definido acima. Exemplos de grupos "alcoxi" incluem, mas não estão limitados a metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi e aliloxi.

Salvo indicação em contrário, tal como aqui utilizado, o termo "alcenoxi", significa "alcenil-O-", em que "alcenilo" é como definido acima.

Salvo indicação em contrário, tal como aqui utilizado, o termo "cicloalquilo" inclui unidades alquilo cíclicas saturadas não aromáticas em que alquilo é como definido acima. Exemplos de cicloalquilo incluem, mas não estão limitados a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e ciclo-heptilo. Os grupos "bicicloalquilo" e "tricicloalquilo" são grupos carbocíclicos saturados não aromáticos que consistem em dois ou três anéis respectivamente, em que os referidos anéis partilham pelo menos um átomo de carbono. Salvo indicação em contrário, para efeitos da presente invenção, os grupos bicicloalquilo incluem grupos espiro e grupos com anéis condensados.

Exemplos de grupos bicicloalquilo incluem, mas não estão limitados a biciclo-[3.1.0]-hexilo, biciclo-[2.2.1]-hept-1-ilo, norbornilo, espiro[4.5]decilo, espiro[4.4]nonilo, espiro[4.3]octilo, e espiro[4.2]heptilo. Um exemplo de um grupo tricicloalquilo é adamantanilo. São conhecidos na arte outros grupos cicloalquilo, bicicloalquilo, e tricicloalquilo, e esses grupos estão aqui abrangidos pelas definições de "cicloalquilo", "bicicloalquilo" e "tricicloalquilo".

"Cicloalcenilo", "bicicloalcenilo", e "tricicloalcenilo" referem-se a unidades cicloalquilo, bicicloalquilo, e tricicloalquilo carbocíclicas não aromáticas tal como definidas acima, excepto que compreendem uma ou mais ligações duplas carbono-carbono que ligam carbonos membros do anel (uma ligação dupla "endocíclica") e/ou uma ou mais ligações duplas carbono-carbono que ligam um carbono membro do anel e um carbono adjacente que não pertence ao anel (uma ligação dupla "exocíclica"). Exemplos de grupos cicloalcenilo incluem, mas não estão limitados a ciclopentenilo, ciclobutenilo, e ciclo-hexenilo, e um exemplo não limitativo de um grupo bicicloalcenilo é norbornenilo. São conhecidos outros grupos cicloalcenilo, bicicloalcenilo, e tricicloalcenilo e esses grupos estão aqui incluídos nas definições de "cicloalcenilo", "bicicloalcenilo" e "tricicloalcenilo".

Os grupos cicloalquilo, cicloalcenilo, bicicloalquilo, e bicicloalcenilo também incluem grupos que estão

substituídos com uma ou mais unidades oxo. Exemplos desses grupos com unidades oxo são oxociclopentilo, oxociclobutilo, oxociclopentenilo, e norcanforilo.

Tal como aqui utilizado, o termo "benzocicloalquilo" inclui, sem limitação, unidades tais como tetrahidronaftilo, indanilo, 1,2-benzociclo-heptanilo e outras semelhantes.

Salvo indicação em contrário, tal como aqui utilizado, o termo "arilo" inclui um radical orgânico derivado de um hidrocarboneto aromático por remoção de um hidrogénio, tal como fenilo, naftilo, indenilo, indanilo, e fluorenilo. "Arilo" abrange grupos de anéis condensados em que pelo menos um anel é aromático.

Salvo indicação em contrário, tal como aqui utilizado, os termos "heterocíclico" e "heterocicloalquilo" referem-se a grupos cíclicos não aromáticos contendo um ou mais heteroátomos, de preferência um a quatro heteroátomos, cada seleccionado de O, S e N. Os grupos "heterobicycloalquilo" são grupos cíclicos com dois anéis não aromáticos, em que os referidos anéis partilham um ou dois átomos, e em que pelo menos um dos anéis contém um heteroátomo (O, S, ou N). Os grupos heterobicycloalquilo para efeitos da presente invenção, e salvo indicação em contrário, incluem grupos espiro e grupos de anéis condensados. Os grupos "heterotricicloalquilo" são grupos cíclicos com três anéis não aromáticos, em que os referidos

anéis estão condensados uns com os outros ou formam um grupo espiro (por outras palavras, pelo menos dois dos referidos anéis partilham um ou dois átomos e o terceiro anel partilha um ou dois átomos com pelo menos um dos referidos dois anéis). Os grupos heterotricicloalquilo dos compostos da presente invenção podem incluir um ou mais heteroátomos O, S e/ou N. Numa forma de realização, cada anel do heterobicloalquilo ou heterotricicloalquilo contém até quatro heteroátomos (*i.e.* de zero a quatro heteroátomos, desde que pelo menos um anel contenha pelo menos um heteroátomo). Os grupos heterocicloalquilo, heterobicloalquilo e heterotricicloalquilo da presente invenção também podem incluir sistemas em anel substituídos com uma ou mais unidades oxo. Os grupos heterocíclicos, incluindo os grupos heterobicíclicos e heterotricíclicos, podem compreender ligações duplas ou triplas, *e.g.* heterocicloalcenilo, heterobicloalcenilo, e heterotricicloalcenilo. Exemplos de grupos heterocíclicos não aromáticos são aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azepínilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetra-hidropiridinilo, oxiranilo, oxetanilo, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidrotienilo, tetra-hidropiranilo, tetra-hidrotiopiranilo, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, di-hidropiranilo, di-hidrotienilo, di-hidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, quinolizínilo, quinuclidínilo, 1,4-dioxaspiro[4.5]decilo, 1,4-dioxaspiro[4.4]nonilo, 1,4-di-

oxaspiro[4.3]octilo, e 1,4-dioxaspiro[4.2]heptilo.

Salvo indicação em contrário, tal como aqui utilizado, "heteroarilo" refere-se a grupos aromáticos contendo um ou mais heteroátomos (O, S, ou N), de preferência de um a quatro heteroátomos. Um grupo multicíclico contendo um ou mais heteroátomos em que pelo menos um anel do grupo é aromático é um grupo "heteroarilo". Os grupos heteroarilo desta invenção também podem incluir sistemas de anéis substituídos com uma ou mais unidades oxo. Exemplos de grupos heteroarilo são piridinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, 1,2,3,4-tetra-hidroquinolilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizínio, ftalazinilo, triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, isoindolilo, 1-oxoisoindolilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, dihidroquinolilo, tetra-hidroquinolilo, di-hidroisoquinolilo, tetra-hidroisoquinolilo, benzofurilo, furopiridinilo, pirrolopirimidinilo, e azaindolilo.

Como entendido pela pessoa com conhecimentos da matéria, a utilização da Fórmula I é uma conveniência, e entende-se que a invenção prevê e abrange cada uma e todas as espécies nela incluídas como se estivessem indivi-

dualmente identificadas e apresentadas e todas e quaisquer combinações e permutações de espécies que se enquadram na Fórmula I.

Os grupos anteriores, sendo derivados dos compostos listados acima, podem estar ligados a C ou ligados a N quando isso é possível. Por exemplo, um grupo derivado de pirrole pode ser pirrol-1-ilo (ligado a N) ou pirrol-3-ilo (ligado a C). Os termos que se referem aos grupos também abrangem todos os tautómeros possíveis.

Tal como indicado, os chamados "pró-fármacos" dos compostos de Fórmula I também estão dentro do âmbito da invenção. Assim certos derivados de compostos de Fórmula I que podem eles próprios ter pouca ou nenhuma actividade farmacológica podem, quando administrados ao ou no organismo, ser convertidos em compostos de Fórmula I que têm a actividade desejada, por exemplo, por clivagem hidrolítica. Esses derivados são referidos como "pró-fármacos". Informação adicional sobre a utilização de pró-fármacos pode ser encontrada em *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi e W. Stella) e *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Os pró-fármacos de acordo com a invenção podem, por exemplo, ser produzidos por substituição de funcionalidades apropriadas presentes nos compostos de

Fórmula I com certas unidades conhecidas pelos especialistas na matéria como "pró-unidades" como descrito, por exemplo, em *Design of Prodrugs* por H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Alguns exemplos de pró-fármacos de acordo com a invenção incluem, mas não estão limitados a

(i) quando o composto de Fórmula I contém uma funcionalidade ácido carboxílico (-COOH), um seu éster, por exemplo, um composto em que o hidrogénio da funcionalidade ácido carboxílico do composto of Formula (I) está substituído por (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo;

(ii) quando o composto de Fórmula I contém uma funcionalidade álcool (-OH), um seu éter, por exemplo, um composto em que o hidrogénio da funcionalidade álcool do composto de Fórmula I está substituído por (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoíloximetilo; e

(iii) quando o composto de Fórmula I contém uma funcionalidade amina primária ou secundária (-NH<sub>2</sub> ou -NHR em que R≠H), uma sua amida, por exemplo, um composto em que, consoante o caso, um ou ambos os hidrogénios da funcionalidade amina do composto de Fórmula I está/estão substituído/os por (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcanoílo.

Exemplos adicionais de grupos de substituição de acordo com os exemplos anteriores e exemplos de outros tipos de pró-fármacos podem ser encontrados nas referências



anteriormente mencionadas.

Além disso, certos compostos de Fórmula I podem eles próprios actuar como pró-fármacos de outros compostos de Fórmula I.

Também estão incluídos no âmbito da invenção metabolitos de compostos de Fórmula I, isto é, compostos formados *in vivo* por administração do fármaco. Alguns exemplos de metabolitos de acordo com a invenção incluem, mas não estão limitados a

(i) quando o composto de Fórmula I contém um grupo metilo, um seu derivado hidroximetilo ( $-\text{CH}_3 \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$ ):

(ii) quando o composto de Fórmula I contém um grupo alcoxi, um seu derivado hidroxil ( $-\text{OR} \rightarrow -\text{OH}$ );

(iii) quando o composto de Fórmula I contém um grupo amina terciária, um seu derivado amina secundária ( $-\text{NR}^1\text{R}^2 \rightarrow -\text{NHR}^1$  ou  $-\text{NHR}^2$ );

(iv) quando o composto de Fórmula I contém um grupo amina secundária, um seu derivado amina primária ( $-\text{NHR}^1 \rightarrow -\text{NH}_2$ );

(v) quando o composto de Fórmula I contém uma unidade fenilo, um seu derivado fenol ( $-\text{Ph} \rightarrow -\text{PhOH}$ ); e

(vi) quando o composto de Fórmula I contém um grupo

amida, um seu derivado ácido carboxílico (-CONH<sub>2</sub> -> COOH).

Os compostos de Fórmula I que contêm um ou mais átomos de carbono assimétricos podem existir como dois ou mais estereoisômeros. Quando um composto de Fórmula I contém um grupo alcenilo ou alcenileno, são possíveis isômeros geométricos *cis/trans* (ou Z/E). Quando os isômeros estruturais são interconvertíveis através de uma barreira de energia baixa, pode ocorrer isomerismo tautomérico ("tautomerismo"). Este pode tomar a forma de tautomerismo de protões em compostos de Fórmula I contendo, por exemplo, um grupo imino, ceto, ou oxima, ou o chamado tautomerismo de valência em compostos que contêm uma unidade aromática. Resulta que um único composto pode apresentar mais do que um tipo de isomerismo.

Estão incluídos no âmbito da presente invenção todos os estereoisômeros, isômeros geométricos e formas tautoméricas dos compostos de Fórmula I, incluindo os compostos que apresentam mais do que um tipo de isomerismo, e mistura de um ou mais desses. Também estão incluídos os sais de adição de ácidos ou de bases em que o contra-íão é opticamente activo, por exemplo, *d*-lactato ou *l*-lisina, ou racémico, por exemplo, *dl*-tartarato ou *dl*-arginina.

Os isômeros *cis/trans* podem ser separados por técnicas convencionais bem conhecidas pelos especialistas na matéria, por exemplo, cromatografia e cristalização fraccionada.

As técnicas convencionais para a preparação/isolamento de enantiómeros individuais incluem síntese quiral a partir de um precursor opticamente adequado ou resolução do racemato (ou do racemato de um sal ou derivado) utilizando, por exemplo, cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) quirais.

Alternativamente, pode fazer-se reagir o racemato (ou um precursor racémico) com um composto opticamente activo adequado, por exemplo, um álcool, ou, no caso em que o composto de Fórmula I contém uma unidade ácida ou básica, uma base ou um ácido tal como 1-feniletilamina ou ácido tartárico. A mistura diastereomérica resultante pode ser separada por cromatografia ou cristalização fraccionada e um ou ambos os diastereómeros convertidos no(s) correspondente(s) enantiómero(s) puro(s) por métodos bem conhecidos por um especialista na matéria.

Os compostos quirais da invenção (e os seus precursores quirais) podem ser obtidos em forma enantiomericamente enriquecida utilizando cromatografia, tipicamente HPLC, numa resina assimétrica com uma fase móvel consistindo num hidrocarboneto, tipicamente heptano ou hexano, contendo de 0 a 50% em volume de isopropanol, tipicamente de 2% a 20%, e de 0 a 5% em volume de uma alquilamina, tipicamente 0,1% de dietilamina. A concentração do eluente dá a mistura enriquecida.

Quando qualquer racemato cristaliza, são possíveis cristais de dois tipos diferentes. O primeiro tipo é o composto racémico (racemato verdadeiro) referido acima em que é produzida uma forma homogénea de cristais contendo ambos os enantiómeros em quantidades equimolares. O segundo tipo é a mistura ou conglomerado racémico em que duas formas de cristais são produzidas em quantidades equimolares cada uma delas compreendendo um só enantiómero.

Embora ambas as formas cristalinas presentes numa mistura racémica tenham propriedades físicas idênticas, podem ter propriedades físicas diferentes em comparação com o verdadeiro racemato. As misturas racémicas podem ser separadas por técnicas convencionais conhecidas pelos especialistas na matéria - ver, por exemplo, *Stereochemistry of Organic Compounds* por E. L. Eliel e S. H. Wilen (Wiley, 1994).

A presente invenção inclui todos os compostos de Fórmula I marcados isotopicamente farmacologicamente aceitáveis em que um ou mais átomos estão substituídos com átomos que têm o mesmo número atómico, mas uma massa atómica ou número de massa diferente da massa atómica ou número de massa que predomina na natureza.

Exemplos de isótopos adequados para inclusão nos compostos da invenção incluem, mas não estão limitados a isótopos de hidrogénio, como  $^2\text{H}$  e  $^3\text{H}$ , de carbono, como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{14}\text{C}$ , de cloro, como  $^{36}\text{Cl}$ , de flúor, como  $^{18}\text{F}$ , de iodo, como  $^{123}\text{I}$  e  $^{125}\text{I}$ , de azoto, como  $^{13}\text{N}$  e  $^{15}\text{N}$ , de oxigénio, como

$^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  e  $^{18}\text{O}$ , de fósforo, como  $^{32}\text{P}$ , e de enxofre, como  $^{35}\text{S}$ .

Determinados compostos de Fórmula I marcados isotopicamente, por exemplo, os que incorporam um isótopo radioactivo, são úteis em estudos de distribuição de fármaco e/ou substratos em tecidos. Os isótopos radioactivos trítio, *i.e.*,  $^3\text{H}$ , e carbono-14, *i.e.*,  $^{14}\text{C}$ , são particularmente úteis para este fim devido à sua facilidade de incorporação e meios para pronta detecção.

A substituição com isótopos mais pesados, tais como o deutério, *i.e.*,  $^2\text{H}$ , pode proporcionar determinadas vantagens terapêuticas resultantes da maior estabilidade metabólica, por exemplo, maior tempo de semi-vida *in vivo* ou requisitos de dosagem reduzidos, e pode por isso ser preferida em determinadas circunstâncias.

A substituição com isótopos emissores de positrões, tais como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  e  $^{13}\text{N}$ , pode ser utilizada em estudos de topografia por emissão de positrões (PET) para verificação da ocupação de receptores com substrato.

Os compostos de Fórmula I marcados isotopicamente podem ser geralmente preparados por técnicas convencionais conhecidas pelos especialistas na matéria ou por processos análogos aos descritos nos Exemplos e Preparações adiante, utilizando um reagente isotopicamente marcado apropriado em vez do reagente não marcado previamente utilizado.

Os solvatos farmacologicamente aceitáveis de acordo com a invenção incluem aqueles em que o solvente de cristalização pode estar substituído isotopicamente, e.g. D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-acetona, d<sub>6</sub>-DMSO.

Também estão dentro do âmbito da invenção os compostos intermediários de Fórmula II tal como aqui definidos anteriormente, todos os seus sais, solvatos e complexos e todos os solvatos e complexos dos seus sais como aqui definido anteriormente para os compostos de Fórmula I. A invenção inclui todos os polimorfos das espécies mencionadas anteriormente e os seus hábitos cristalinos.

Quando se prepara compostos de Fórmula I de acordo com a invenção, está aberta a um especialista na matéria a selecção em rotina da forma do composto de Fórmula II que proporciona a melhor combinação de características para este fim. Essas características incluem, mas não estão limitadas ao ponto de fusão, solubilidade, capacidade de processamento e rendimento da forma intermediária e facilidade resultante com que o produto pode ser purificado após o isolamento.

Num aspecto, a presente invenção relaciona-se com compostos de Fórmula I em que A está ausente ou é:



Z é  $-\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})$  ou  $-\text{CH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquilo})$ ;  $\text{R}^1$  é  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  alquilo,  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  arilo, heteroarilo (com 6-10 membros) ou benzo( $\text{C}_5\text{-C}_6$  cicloalquilo), em que quando  $\text{R}^1$  é  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  arilo,  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  heteroarilo ou benzo( $\text{C}_5\text{-C}_6$  cicloalquilo),  $\text{R}^1$  está opcionalmente independentemente substituído com um a três substituintes seleccionados independentemente de  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquilo, halogéneo, de preferência flúor, e OH;  $\text{R}^2$  é H ou  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquilo;  $\text{R}^3$  é H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ ,  $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alquilo}$  ou  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquilo;  $\text{R}^4$  é H ou  $\text{C}_1\text{-C}_8$  alquilo;  $\text{R}^6$  é H ou  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquilo;  $\text{R}^7$  é  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  alquilo,  $\text{C}_3\text{-C}_8$  cicloalquilo ou heterocicloalquilo (com 4-10 membros), em que  $\text{R}^7$  está opcionalmente independentemente substituído com um a três substituintes seleccionados independentemente de  $\text{C}_1\text{-C}_8$  alquilo,  $\text{C}_1\text{-C}_8$  alcoxi, OH,  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$  e heterocicloalquilo (com 4-6 membros) opcionalmente substituído com um a três grupos OH ou halogéneo; e  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$  e  $\text{R}^{11}$  são cada um deles seleccionados independentemente de H e  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquilo, em que cada átomo de hidrogénio do referido  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquilo está opcionalmente independentemente substituído com um átomo de halogéneo, de preferência um átomo de flúor.

Noutro aspecto, A está ausente ou é



Z é  $-\text{CH}_2$  ou  $-\text{CH}(\text{OH})$ ;  $\text{R}^1$  é  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  alquilo,  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  arilo ou

benzo(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo), em que quando R<sup>1</sup> é C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo ou benzo(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo), R<sup>1</sup> está opcionalmente independentemente substituído com um a três substituintes seleccionados independentemente de halogéneo, de preferência flúor; R<sup>2</sup> é H ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo; R<sup>3</sup> é H ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo; R<sup>4</sup> é H ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo; R<sup>6</sup> é H ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo; R<sup>7</sup> é C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo ou heterocicloalquilo (com 4-10 membros), em que R<sup>7</sup> está opcionalmente independentemente substituído com um a três substituintes seleccionados independentemente de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alcoxi, OH, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>11</sup> e heterocicloalquilo (com 4-6 membros) opcionalmente substituído com um a três grupos OH; e R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> e R<sup>11</sup> são cada um deles seleccionados independentemente de H e C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, em que cada átomo de hidrogénio do referido C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo está opcionalmente independentemente substituído com um átomo de halogéneo, de preferência um átomo de flúor.

Noutro aspecto, a presente invenção relaciona-se com compostos de Fórmula I em que A está ausente; R<sup>1</sup> é benzo(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> alquilo) opcionalmente substituído com um a três substituintes seleccionados independentemente de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, halogéneo, de preferência flúor e OH; R<sup>2</sup> é H ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo; R<sup>3</sup> é H ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo; R<sup>4</sup> é H ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo; R<sup>6</sup> é H ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo; R<sup>7</sup> é C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo, em que R<sup>7</sup> está opcionalmente independentemente substituído com um a três substituintes seleccionados independentemente de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alcoxi, OH, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup> e -C(=O)OR<sup>11</sup>.

Noutro aspecto, A está ausente; R<sup>1</sup> é benzo(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>



alquilo) opcionalmente substituído com um a três substituintes seleccionados independentemente de halogéneo, de preferência flúor; R<sup>2</sup> é H ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo; R<sup>3</sup> é H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>-O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo; R<sup>4</sup> é H ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo; R<sup>6</sup> é H ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo; R<sup>7</sup> é C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo, em que R<sup>7</sup> está opcionalmente independentemente substituído com um a três substituintes seleccionados independentemente de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alcoxi, OH, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>11</sup> e heterocicloalquilo (com 4-6 membros).

Noutro aspecto, R<sup>1</sup> é 1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno ou indanilo opcionalmente substituído com 1 a 3 átomos de flúor ou cloro.

Noutro aspecto, a presente invenção relaciona-se com compostos de Fórmula I em que A é



Z é -CH<sub>2</sub>, -CH(OH) ou -CH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo); R<sup>1</sup> é C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo ou (com 6-10 membros) heteroarilo, em que o referido alquilo, arilo e heteroarilo estão opcionalmente independentemente substituídos com um a três substituintes seleccionados independentemente de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, halogéneo, de preferência flúor e OH; R<sup>1</sup> é H ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo; R<sup>2</sup> é H ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo; R<sup>4</sup> é H ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo; R<sup>6</sup> é H ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo; R<sup>7</sup> é C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquilo ou heterocicloalquilo (com 4-10 membros), em que R<sup>7</sup> está

opcionalmente independentemente substituído com um a três substituintes seleccionados independentemente de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alcoxi, OH, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>11</sup> e heterocicloalquilo (com 4-6 membros) opcionalmente substituído com um a três grupos OH ou halogéneo.

Noutro aspecto, A é



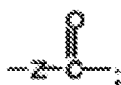
Z é -CH<sub>2</sub> ou -CH(OH); R<sup>1</sup> é C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo ou C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, em que os referidos alquilo e arilo estão opcionalmente independentemente substituídos com um a três substituintes seleccionados independentemente de halogéneo, de preferência flúor; R<sup>2</sup> é H ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo; R<sup>3</sup> é H ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo; R<sup>4</sup> é H ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo; R<sup>6</sup> é H ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo; R<sup>7</sup> é C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo ou heterocicloalquilo (com 4-10 membros), em que R<sup>7</sup> está opcionalmente independentemente substituído com um a três substituintes seleccionados independentemente de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alcoxi, OH, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>11</sup> e heterocicloalquilo (com 4-6 membros) opcionalmente substituído com um a três grupos OH.

Noutro aspecto, o grupo heterocicloalquilo (com 4-10 membros) de R<sup>7</sup> é azetidínico, pirrolidínico ou piperidínico; e o heterocicloalquilo (com 4-6 membros) substituinte de R<sup>7</sup> é morfolino, pirrolidínico ou piperidínico.

Noutro aspecto,  $-R^7$  é um  $C_1-C_6$  alquilo opcionalmente substituído com  $-NR^9R^{10}$ , morfolino, pirrolidinilo ou piperidinilo.

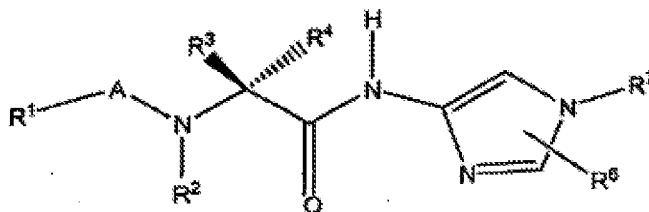
Noutro aspecto,  $R^4$  é H e  $R^3$  é metilo, etilo, butilo, isobutilo, propilo, isopropilo,  $-CH_2CH_2SCH_3$  ou  $-CH_2CH_2OCH_3$ .

Noutro aspecto, em que  $R^1$  é arilo, A é



Z é  $-CH_2$ , e  $R^7$  é um  $C_1-C_6$  alquilo opcionalmente substituído com  $-NR^9R^{10}$ , morfolino, pirrolidinilo ou piperidinilo.

Noutro aspecto, o composto de Fórmula I tem a seguinte estrutura, em que a estereoquímica dos substituintes  $R^3$  e  $R^4$  substituintes está ilustrada a seguir:



Noutro aspecto, na estrutura estereoquímica ilustrada acima,  $R^4$  e  $R^2$  são hidrogénio.

Formas de realização específicas da presente invenção incluem os seguintes compostos de Fórmula I, todos os seus sais farmacologicamente aceitáveis, os seus complexos, e os seus derivados que se convertem num composto farmacologicamente activo por administração:

Éster metílico do ácido 3-(4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)-acetilamino]-pentanoílamino}-imidazol-1-il)-butírico;

Éster metílico do ácido 3-{4-[2-(2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-pentanoílamino]-imidazol-1-il}-3-metil-butírico;

Éster metílico do ácido 3-(4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)-acetilamino]-pentanoílamino}-imidazol-1-il)-3-metil-butírico;

Éster metílico do ácido 3-{4-[2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoílamino]-imidazol-1-il}-3-metil-butírico;

[1-(1-Etil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;

[1-(1-Etil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(1-Etil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-acetilamino]-

pentanóico;

Éster metílico do ácido 2-(4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)-acetilamino]-pentanoílamino}-imidazol-1-il)-2-metilpropiónico;

Éster metílico do ácido 2-(4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanoílamino}-imidazol-1-il)-2-metil-propiónico;

Éster metílico do ácido 2-{4-[2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoílamino]-imidazol-1-il}-2-metil-propiónico;

Éster metílico do ácido 2-{4-[2-(2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-pentanoílamino]-imidazol-1-il}-2-metil-propiónico;

Éster metílico do ácido 3-(4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)-acetilamino]-propionilamino}-imidazol-1-il)-3-metil-butírico;

Éster metílico do ácido 3-{4-[2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-3-metil-butírico;

Éster terc-butílico do ácido 4-(4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)-acetilamino]-pentanoílamino}-imidazol-1-il)-piperidino-1-carboxílico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetil-amino]-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3-trifluorometil-fenil)-acetil-amino]-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-acetil-amino]-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetil-amino]-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetil-amino]-pentanóico;

[1-(1-Etil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetil-amino]-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(4-fenil-tiazol-2-il)-acetil-amino]-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3-trifluorometil-fenil)-acetil-amino]-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butiril-amino)-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetil-amino]-4-metil-pentanóico;

2-[2-(3,5-Difluoro-fenil)-acetilamino]-N-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-propionamida;

Éster metílico do ácido (4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoílamino}-imidazol-1-il)-acético;

Éster metílico do ácido 2-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoílamino}-2-metil-imidazol-1-il)-2-metil-propiónico;

[1-(2-Metoxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

Éster metílico do ácido 4-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoílamino}-imidazol-1-il)-benzóico;

{1-[1-(2,2-Dimetil-propil)-pirrolidin-3-il]-1H-imidazol-4-il}-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

Éster metílico do ácido 3-{4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoílamino]-imidazol-1-il}-butírico;

Éster metílico do ácido 2-{4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoílamino]-



imidazol-1-il}-2-metil-propiónico;

[1-(1-Etil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

Éster metílico do ácido 3-{4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoílamino]-imidazol-1-il}-3-metil-butírico;

[1-(2-Isopropilamino-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-metilamino-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(2-Benzilamino-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

{1-[2-(2,2-Dimetil-propilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(2-Dimetilamino-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

{1-[1,1-Dimetil-2-(1-fenil-etilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-3-morfolin-4-il-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-3-pirrolidin-1-il-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(5-cloro-indan-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(indan-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6-cloro-1,2,3,4-tetra-hidro-nafta-

len-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-dicloro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(5,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6-isopropil-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil-amino]-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[1-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(5,7-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6-bromo-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-etilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-1-metil-etilamino]-pentanóico;

[1-(1-Etil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-3-morfolin-4-il-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

{1-[1,1-Dimetil-2-(1-fenil-etilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-dicloro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-4-metil-pentanóico;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-N-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-propionamida;

[1-(2-Dimetilamino-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

Éster metílico do ácido 4-{4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoílamino]-imidazol-1-il}-benzóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6-isopropil-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-  
amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-nafta-  
len-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(2-Hidroxi-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido  
2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-  
amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-  
pentanóico;

[1-(3-Hidroxi-1,1-dimetil-propil)-1H-imidazol-4-il]-  
amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-  
pentanóico;

(1-Piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il)-amida do ácido 2-  
[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1-Metil-piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il]-amida  
do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1-Acetil-piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il]-amida  
do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

(1-Piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il)-amida do ácido 2-  
[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

{1-[1-(3,3-Dimetil-butiril)-piperidin-4-il]-1H-  
imidazol-4-il}-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-

acetilamino]-pentanóico;

{1-[1-(3,3-Dimetil-butil)-piperidin-4-il]-1H-imidazol-4-il}-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

{1-[1-(2,2-Dimetil-propil)-piperidin-4-il]-1H-imidazol-4-il}-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[6-(4-fluoro-fenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il)-metil-amino]-pentanóico;

[7-(2,2-Dimetil-propil)-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

{1-[2-(2,2-Dimetil-propilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-piperidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida; do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(2-Dimetilamino-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

{1-[1,1-Dimetil-2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(3-Hidroxi-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

{1-[2-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

(1-{2-[(2,2-Dimetil-propil)-metil-amino]-1,1-dimetil-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;



{1-[1,1-Dimetil-2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(2-Morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

{1-[2-(2,2-Dimetil-propilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

{1-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(2-Hidroxi-1,1,2-trimetil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(3-Hidroxi-1,1,3-trimetil-butil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(2-Etil-2-hidroxi-1,1-dimetil-butil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(3-Etil-3-hidroxi-1,1-dimetil-pentil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetil-

amino]-pentanóico;

(1-terc-Butil-1H-imidazol-4-il)-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

(1-terc-Butil-1H-imidazol-4-il)-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanóico;

(1-terc-Butil-1H-imidazol-4-il)-amida do ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanóico;

(1-terc-Butil-1H-imidazol-4-il)-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

2-[2-(3,5-Difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-N-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)-propionamida;

(1-Isopropil-1H-imidazol-4-il)-amida do ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanóico;

{1-[2-(3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

{1-[1-(2,2-Dimetil-propil)-azetidín-3-il]-1H-imidazol-4-il}-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-[1-(2,2-Dimetil-propionil)-azetidín-3-il]-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(2-Isopropoxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolín-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-1,4-metano-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolín-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(5,7-difluoro-croman-3-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolín-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(4,6-difluoro-triciclo[6.2.2]dodeca-2(7),3,5-trien-9-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolín-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolín-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(quinolín-3-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolín-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(1-metil-1H-indol-3-ilamino)-penta-

nóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-2-trifluorometil-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-2-fluoro-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-2-fenil-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-5-fenil-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-5-trifluorometil-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

Éster metílico do ácido 5-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoílamino}-3-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-3H-imidazole-4-carboxílico;

(6,6-Dimetil-5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,5-a]piridin-1-il)-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

(6-Metil-5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

(3,4-Di-hidro-2H-imidazo[5,1-b][1,3]oxazin-8-il)-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

(1H-Imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-etilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-1-metil-etilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(3,5-difluoro-benzilamino)-pentanóico;

[1-(1-Dimetilaminometil-ciclopentil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-

naftalen-2-ilamino)-pentanóico; e

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1-hidroxi-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico.

Os compostos de Fórmula I desta invenção, e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, têm propriedades farmacêuticas e medicinais úteis. Os compostos de Fórmula I, e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis inibem a produção de péptido A $\beta$  (portanto, de actividade de gama-secretase) em mamíferos, incluindo seres humanos. Os compostos de Fórmula I, e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, são portanto capazes de actuar como agentes terapêuticos no tratamento de doenças neurodegenerativas e/ou neurológicas e doenças enumeradas adiante de modo representativo, por exemplo doença de Alzheimer, num mamífero afectado, incluindo um ser humano.

A presente invenção também se relaciona com uma composição farmacêutica para inibição da produção de péptido A $\beta$  num mamífero, incluindo um ser humano, compreendendo uma quantidade de um composto de Fórmula I, ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, que é eficaz na inibição da produção de A $\beta$ , e um veículo farmacêuticamente aceitável.

A presente invenção também se relaciona com uma composição farmacêutica para tratamento de uma doença ou

patologia seleccionada do grupo que consiste em doença de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditária com amiloidose, angiopatia amilóide cerebral, uma doença mediada por priões, miosite de corpos de inclusão, acidente vascular, esclerose múltipla, trauma craniano, défice cognitivo ligeiro e síndrome de Down num mamífero, incluindo um ser humano, compreendendo uma quantidade de um composto de Fórmula I, ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, que é eficaz na inibição da produção de péptido A $\beta$ , e um veículo farmacêuticamente aceitável.

A presente invenção também se relaciona com uma composição farmacêutica para tratamento de uma doença ou patologia seleccionada do grupo que consiste em doença de Alzheimer e síndrome de Down num mamífero, incluindo um ser humano, compreendendo uma quantidade de um composto de Fórmula I, ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, que é eficaz na inibição da produção de péptido A $\beta$ , e um veículo farmacêuticamente aceitável.

A presente invenção também se relaciona com uma composição farmacêutica para tratamento de uma doença ou patologia seleccionada do grupo que consiste em doença de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditária com amiloidose, angiopatia amilóide cerebral, uma doença mediada por priões, miosite de corpos de inclusão, acidente vascular, esclerose múltipla, trauma craniano, défice cognitivo ligeiro e síndrome de Down num mamífero, incluindo um ser humano, compreendendo uma quantidade de um composto de

Fórmula I, ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, que é eficaz no tratamento dessa doença ou patologia, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

A presente invenção também se relaciona com uma composição farmacêutica para tratamento de uma doença ou patologia seleccionada do grupo que consiste em doença de Alzheimer e síndrome de Down num mamífero, incluindo um ser humano, compreendendo uma quantidade de um composto de Fórmula I, ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, que é eficaz no tratamento dessa doença ou patologia, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

A presente invenção também se relaciona com um método de inibição da produção de péptido A $\beta$  num mamífero, incluindo um ser humano, compreendendo a administração ao referido mamífero de uma quantidade de um composto de Fórmula I, ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, que é eficaz na inibição da produção de A $\beta$ .

A presente invenção também se relaciona com um método de tratamento de uma doença ou patologia seleccionada de doença de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditária com amiloidose, angiopatia amilóide cerebral, uma doença mediada por priões, miosite de corpos de inclusão, acidente vascular, esclerose múltipla, trauma craniano, défice cognitivo ligeiro e síndrome de Down num mamífero, incluindo um ser humano, compreendendo a administração ao referido mamífero de uma quantidade de um composto de Fórmula I, ou de um seu sal farmacêuticamente



aceitável, que é eficaz na inibição da produção de A $\beta$ .

A presente invenção também se relaciona com um método de tratamento de uma doença ou patologia seleccionada de doença de Alzheimer e síndrome de Down num mamífero, incluindo um ser humano, compreendendo a administração ao referido mamífero de uma quantidade de um composto de Fórmula I, ou de um seu sal farmacologicamente aceitável, que é eficaz na inibição da produção de A $\beta$ .

A presente invenção também se relaciona com um método de tratamento de uma doença ou patologia seleccionada de doença de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditária com amiloidose, angiopatia amilóide cerebral, uma doença mediada por priões, miosite de corpos de inclusão, acidente vascular, esclerose múltipla, trauma craniano, défice cognitivo ligeiro e síndrome de Down num mamífero, incluindo um ser humano, compreendendo a administração ao referido mamífero de uma quantidade de um composto de Fórmula I, ou de um seu sal farmacologicamente aceitável, que é eficaz no tratamento dessa patologia.

A presente invenção também se relaciona com um método de tratamento de uma doença ou patologia seleccionada de doença de Alzheimer e síndrome de Down num mamífero, incluindo um ser humano, compreendendo a administração ao referido mamífero de uma quantidade de um composto de Fórmula I, ou de um seu sal farmacologicamente aceitável, que é eficaz no tratamento dessa patologia.

Os compostos de Fórmula I podem ser utilizados sós ou utilizados em associação com qualquer outro fármaco, incluindo mas não limitado a qualquer agente de intensificação da memória, e.g., Aricept™ e/ou Namenda™, agente antidepressivo, e.g., Zoloft™, ansiolítico, agente antipsicótico, e.g., Geodon™, agente para perturbações do sono, agente anti-inflamatório, e.g., Celebrex™, Bextra™, etc., agente anti-oxidante, agente de modulação do colesterol (por exemplo, um agente que baixa LDL ou aumenta HDL), e.g., Lipitor™, Caduet™, etc., antagonista de histamina (H2), e.g., Cimetadine™, e agente anti-hipertensor, e.g., Norvasc™, Caduet™, etc. Em conformidade, a presente invenção também se relaciona com as seguintes composições farmacêuticas e métodos de tratamento compreendendo um composto de Fórmula I em associação com outros fármacos, tais como os do tipo descrito acima.

A presente invenção também se relaciona com uma composição farmacêutica para tratamento de uma doença ou patologia associada à produção de péptido A $\beta$  num mamífero, incluindo um ser humano, compreendendo (a) um composto de Fórmula I, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável; (b) um agente de intensificação da memória, e.g., Aricept™ e/ou Namenda™, antidepressivo, e.g., Zoloft™, ansiolítico, agente antipsicótico, e.g., Geodon™, agente para perturbações do sono, agente anti-inflamatório, e.g., Celebrex™, Bextra™, etc., agente anti-oxidante, agente de modulação do colesterol (por exemplo, um agente que baixa

LDL ou aumenta HDL), e.g., Lipitor™, Caduet™, etc., antagonista de histamina (H2), e.g., Cimetadine™, e agente anti-hipertensor, e.g., Norvasc™, Caduet™, etc.; e (c) um veículo farmacêuticamente aceitável; em que os agentes activos "a" e "b" acima estão presentes em quantidades tais que tornam a composição eficaz no tratamento dessa doença ou patologia.

A presente invenção também se relaciona com a composição farmacêutica para tratamento de uma doença ou patologia seleccionada do grupo que consiste em doença de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditária com amiloidose, angiopatia amilóide cerebral, uma doença mediada por priões, miosite de corpos de inclusão, acidente vascular, esclerose múltipla, trauma craniano, défice cognitivo ligeiro e síndrome de Down, num mamífero, incluindo um ser humano, compreendendo (a) um composto de Fórmula I, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável; (b) um agente de intensificação da memória, e.g., Aricept™ e/ou Namenda™, antidepressivo, e.g., Zoloft™, ansiolítico, agente antipsicótico, e.g., Geodon™, agente para perturbações do sono, agente anti-inflamatório, e.g., Celebrex™, Bextra™, etc., agente anti-oxidante, agente de modulação do colesterol (por exemplo, um agente que baixa LDL ou aumenta HDL), e.g., Lipitor™, Caduet™, etc., antagonista de histamina (H2), e.g., Cimetadine™, e agente anti-hipertensor, e.g., Norvasc™, Caduet™, etc.; e (c) um veículo farmacêuticamente aceitável; em que os agentes activos "a" e "b" acima estão presentes em quantidades que tornam a composição eficaz no tratamento dessa doença ou

patologia.

A presente invenção também se relaciona com uma composição farmacêutica para tratamento de uma doença ou patologia seleccionada do grupo que consiste em doença de Alzheimer e síndrome de Down, num mamífero, incluindo um ser humano, compreendendo (a) um composto de Fórmula I, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável; (b) um agente de intensificação da memória, e.g., Aricept™ e/ou Namenda™, antidepressivo, e.g., Zoloft™, ansiolítico, agente antipsicótico, e.g., Geodon™, agente para perturbações do sono, agente anti-inflamatório, e.g., Celebrex™, Bextra™, etc., agente anti-oxidante, agente de modulação do colesterol (por exemplo, um agente que baixa LDL ou aumenta HDL), e.g., Lipitor™, Caduet™, etc., antagonista de histamina (H2), e.g., Cimetadine™, e agente anti-hipertensor, e.g., Norvasc™, Caduet™, etc.; e (c) um veículo farmacêuticamente aceitável; em que os agentes activos "a" e "b" acima estão presentes em quantidades que tornam a composição eficaz no tratamento dessa doença ou patologia.

A presente invenção também se relaciona com um método de tratamento de uma doença ou patologia associada à produção de péptido A $\beta$  num mamífero, incluindo um ser humano, compreendendo a administração ao referido mamífero de (a) um composto de Fórmula I, ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável; e (b) um agente de intensificação da memória, e.g., Aricept™ e/ou Namenda™,

antidepressivo, e.g., Zoloft™, ansiolítico, agente antipsicótico, e.g., Geodon™, agente para perturbações do sono, agente anti-inflamatório, e.g., Celebrex™, Bextra™, etc., agente anti-oxidante, agente de modulação do colesterol (por exemplo, um agente que baixa LDL ou aumenta HDL), e.g., Lipitor™, Caduet™, etc., antagonista de histamina (H2), e.g., Cimetadine™, e agente anti-hipertensor, e.g., Norvasc™, Caduetim, etc.; em que os agentes activos "a" e "b" acima estão presentes em quantidades que tornam a composição eficaz no tratamento dessa doença ou patologia.

A presente invenção também se relaciona com um método de tratamento de uma doença ou patologia seleccionada do grupo que consiste em doença de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditária com amiloidose, angiopatia amilóide cerebral, uma doença mediada por priões, miosite de corpos de inclusão, acidente vascular, esclerose múltipla, trauma craniano, défice cognitivo ligeiro e síndrome de Down, num mamífero, incluindo um ser humano, compreendendo a administração ao referido mamífero de (a) um composto de Fórmula I, ou um seu sal farmacologicamente aceitável; e (b) um agente de intensificação da memória, e.g., Aricept™ e/ou Namenda™, antidepressivo, e.g., Zoloft™, ansiolítico, agente antipsicótico, e.g., Geodon™, agente para perturbações do sono, agente anti-inflamatório, e.g., Celebrex™, Bextra™, etc., agente anti-oxidante, agente de modulação do colesterol (por exemplo, um agente que baixa LDL ou aumenta HDL), e.g., Lipitor™, Caduet™,

etc., antagonista de histamina (H<sub>2</sub>), e.g., Cimetadine™, e agente anti-hipertensor, e.g., Norvasc™, Caduet™, etc.; em que os agentes activos "a" e "b" acima estão presentes em quantidades que tornam a composição eficaz no tratamento dessa doença ou patologia.

A presente invenção também se relaciona com um método de tratamento de uma doença ou patologia seleccionada do grupo que consiste em doença de Alzheimer e síndrome de Down, num mamífero, incluindo um ser humano, compreendendo a administração ao referido mamífero de (a) um composto de Fórmula I, ou um seu sal farmacologicamente aceitável; e (b) um agente de intensificação da memória, e.g., Aricept™ e/ou Namenda™, antidepressivo, e.g., Zoloft™, ansiolítico, agente antipsicótico, e.g., Geodon™, agente para perturbações do sono, agente anti-inflamatório, e.g., Celebrex™, Bextra™, etc., agente anti-oxidante, agente de modulação do colesterol (por exemplo, um agente que baixa LDL ou aumenta HDL), e.g., Lipitor™, Caduet™, etc., antagonista de histamina (H<sub>2</sub>), e.g., Cimetadine™, e agente anti-hipertensor, e.g., Norvasc™; Caduet™, etc.; em que os agentes activos "a" e "b" acima estão presentes em quantidades que tornam a composição eficaz no tratamento dessa doença ou patologia.

Os compostos de Fórmula I, ou qualquer das associações descritas nos parágrafos imediatamente anteriores, podem opcionalmente ser utilizados em conjunto com um inibidor da P-glicoproteína conhecido, tal como

verapamil.

As referências feitas aqui a doenças e patologias "associadas à produção de péptido A $\beta$ " relacionam-se com doenças ou patologias que são causadas, pelo menos em parte por péptido A $\beta$  e/ou pela sua produção. Assim, o péptido A $\beta$  é um factor contributivo, mas não necessariamente o único factor contributivo, para "uma doença ou patologia associada à produção de péptido A $\beta$ ".

Os compostos de Fórmula I, ou os seus sais farmacologicamente aceitáveis também podem ser utilizados para modular ou inibir a via de sinalização de Notch em organismos, incluindo seres humanos. A via de sinalização de Notch é um mecanismo conservado evolucionariamente utilizado por organismos, que vão desde vermes até seres humanos, para regular a determinação do destino de várias linhagens de células. O Notch pertence à família dos genes homeóticos semelhantes ao factor de crescimento da epiderme, que codificam proteínas transmembranares com números variáveis de repetições semelhantes a factor de crescimento da epiderme no domínio extracelular. Há provas crescentes de um papel da via do Notch na doença humana. Todos os componentes da via têm ainda de ser identificados, mas entre os identificados até à data, as mutações que afectam a sua interacção uns com os outros podem conduzir uma variedade de síndromes e estados patológicos.

Por exemplo, a sinalização de Notch está

tipicamente associada à decisão do destino das células. A constatação de que a activação do Notch estimula o crescimento de capilares sugere que os receptores de Notch têm de ser activados para permitir que este processo ocorra. Portanto, a modulação de Notch proporciona um método para regulação da angiogénese. Especificamente, a modulação da sinalização de Notch pode ser utilizada para modular a angiogénese (e.g., por bloqueamento da sinalização de Notch para bloquear a angiogénese). Esta inibição da angiogénese *in vivo* pode ser utilizada como um meio terapêutico para tratar uma variedade de doenças, incluindo mas não limitada a cancro, retinopatia diabética, artrite reumatóide, psoríase, doença inflamatória do intestino e arteriosclerose.

A via de Notch também está implicada no desenvolvimento e maturação de células T, como descrito em Radtke, F. *et al.*, *Immunity* 10:547-558, 1999. Os compostos de Fórmula I, e os seus sais farmacologicamente aceitáveis são portanto candidatos úteis para modulação do sistema imune, incluindo o tratamento de inflamação, asma, rejeição de enxertos, doença do enxerto contra o hospedeiro, doença auto-imune e rejeição de transplantes.

Além disso, vários estudos publicados entre 2002 e 2004 proporcionaram provas convincentes de que a sinalização de Notch é frequentemente elevada numa variedade de tumores humanos (incluindo, mas não limitados a mama, próstata, pâncreas e leucemia linfoblástica aguda



das células T). Um estudo chave estabelece uma ligação genética forte ao papel do Notch em tipos de tumores importantes. Especificamente, Weijzen *et al.* demonstraram que a sinalização de Notch mantém o fenotipo neoplásico em células humanas transformadas com Ras. Weijzen *et al.* (2002) *Nature Med.* 8: 979. Dado que 30% das doenças malignas humanas podem ter mutações activantes em pelo menos uma das três isoformas de Ras, esta observação levanta a possibilidade de os inibidores de Notch poderem ser uma adição poderosa à terapêutica anticancerígena. Outras constatações do estudo apoiam um papel central para a sinalização aberrante de Notch na patogénese de leucemia/linfoma linfoblástico agudo das células T. Pear *et al.*, *Current Opinion in Hematology* (2004), 11(6), 426-433.

Em conformidade, os compostos de Fórmula I, ou os seus sais farmacologicamente aceitáveis, podem ser utilizados para tratamento de uma doença ou patologia seleccionada do grupo que consiste em cancro, arteriosclerose, retinopatia diabética, artrite reumatóide, psoríase, doença inflamatória do intestino, inflamação, asma, rejeição de enxerto, doença do enxerto contra o hospedeiro, doença auto-imune e rejeição de transplantes.

Tal como aqui utilizado, o termo "tratamento" refere-se à inversão, alívio ou inibição da progressão de uma doença, patologia ou estado, ou um ou mais sintomas dessa doença, patologia ou estado, à qual é aplicado o termo. Tal como aqui utilizado, "tratamento" também pode

referir-se à diminuição da probabilidade ou incidência da ocorrência de uma doença, patologia ou estado num mamífero em comparação com uma população de controlo não tratada, ou em comparação com o mesmo mamífero antes do tratamento. Por exemplo, tal como aqui utilizado, "tratamento" pode referir-se à prevenção de uma doença, patologia ou estado, e pode incluir retardar ou impedir o início de uma doença, patologia ou estado, ou retardar ou impedir os sintomas associados à doença, patologia ou estado. Tal como aqui utilizado, "tratamento" também se pode referir à redução da gravidade de uma doença, patologia ou estado ou sintomas associados a essa doença, patologia ou estado antes de o mamífero ter sido afectado pela doença, patologia ou estado. Essa prevenção ou redução da gravidade de uma doença, patologia ou estado antes da afecção relaciona-se com a administração da composição da presente invenção, tal como aqui descrito, a um indivíduo que não está no momento da administração afectado pela doença, patologia ou estado. Tal como aqui utilizado "tratamento" também se pode referir à prevenção da recorrência de uma doença, patologia ou estado ou de um ou mais sintomas associados a essa doença, patologia ou estado. Os termos "tratamento" e "terapeuticamente," tal como aqui utilizados, referem-se ao acto de tratar, com "tratamento" tal como definido acima.

#### Descrição pormenorizada da invenção

Os compostos de Fórmula I, e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, podem ser preparados como

descrito nos seguintes esquemas reaccionais e discussão. Salvo indicação em contrário, como referido nos esquemas reaccionais e discussão que se segue,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ , A, Z e n são como definidos acima.

Os compostos de Fórmula I podem ter átomos de carbono assimétricos e podem portanto existir como misturas racémicas, diastereoisómeros, ou como isómeros ópticos individuais.

A separação de uma mistura de isómeros de compostos de Fórmula I em isómeros individuais pode ser realizada de acordo com métodos convencionais conhecidos na arte.

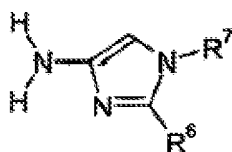
Os compostos de Fórmula I podem ser preparados pelos processos descritos adiante, juntamente com processos sintéticos conhecidos na arte da química orgânica, ou modificações e derivatizações que são familiares às pessoas com conhecimentos correntes da matéria. Os processos preferidos incluem, mas não estão limitados aos descritos a seguir.

As reacções descritas adiante são realizadas em solventes que são apropriados para os reagentes e materiais utilizados e que são adequados para utilização nas reacções descritas. Na descrição dos processos sintéticos descritos adiante, entender-se-á também que todas as condições reaccionais, quer reais quer propostas, incluindo a escolha

do solvente, temperatura da reacção, tempo de duração da reacção, pressão da reacção, e outras condições reaccionais (tais como condições anidras, sob árgon, sob azoto, etc.), e procedimentos de processamento, são as condições que são as correntes para essa reacção, como seria prontamente reconhecido por um especialista na matéria. Também podem ser utilizados métodos alternativos.

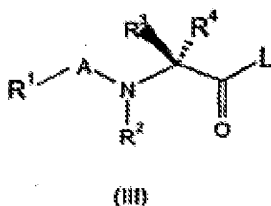
Os compostos de fórmula II em que R<sup>7</sup> contém uma unidade álcool podem ser oxidados utilizando um processo de oxidação corrente conhecido na arte, tal como, e.g., reagentes de Dess-Martin, oxidação de Swern, ou utilização de SO<sub>3</sub>-piridina, CrO<sub>3</sub>, para dar compostos de fórmula II em que R<sup>7</sup> contém uma cetona ou aldeído. Os compostos de fórmula II em que R<sup>7</sup> é uma cetona ou aldeído podem ser convertidos nos correspondentes compostos de fórmula II em que R<sup>7</sup> é uma imina (por reacção com uma amina), olefina (por uma reacção de Wittig), álcool (por uma reacção de Grignard), ou outro derivado (por reacções correntes).

Os compostos de fórmula I da presente invenção e os seus sais podem ser preparados por um processo reaccional compreendendo um composto de fórmula II

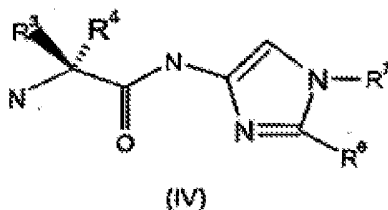


(II)

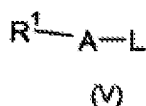
com um composto de fórmula III



ou reacção de um composto de fórmula IV



com um composto de fórmula V



em que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  e A são como definidos acima e L é hidroxilo ou um grupo de saída adequado. Se desejado, o derivado de 4-amino-imidazole de fórmula I ou o intermediário sintético de fórmula IV pode ser convertido num sal por métodos conhecidos pelas pessoas com conhecimentos correntes da matéria.

Exemplos de compostos específicos de fórmula III e V em que L é hidroxilo ou um grupo de saída adequado são aqueles em que L representa um átomo de halogéneo, tal como Cl, Br, ou I, ou A-L é um éster alquílico ou arílico.

Os compostos na fórmula I podem ser preparados por reacção de um composto de fórmula II e um ácido carboxílico de fórmula III, ou um composto de fórmula IV com um composto de fórmula V. Os compostos de fórmula IV podem ser preparados por reacção de um composto de fórmula II com um composto of fórmula VI.

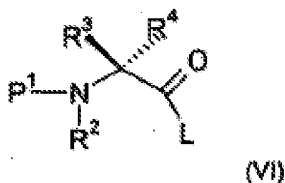
A reacção entre compostos de fórmula II e compostos de fórmula III, entre compostos de fórmula IV e compostos de fórmula V, e entre compostos de fórmula II e compostos de fórmula VI, pode ser realizada por métodos correntes. Por exemplo, quando L é um grupo hidroxilo, estas reacções podem ser realizadas na presença de um agente de condensação de ou um agente de condensação suportado num polímero, tal como, por exemplo, carbodiimida, *i.e.* 1,3-diciclo-hexilcarbodiimida (DCC), 1,3-diisopropilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), N-ciclo-hexilcarbodiimida ou N'-metilpoliestireno na presença ou na ausência de HOBt, num solvente adequado tal como, por exemplo, um solvente individual ou uma combinação de vários solventes seleccionados de diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), clorofórmio (CHCl<sub>3</sub>), tetra-hidrofurano (THF), éter dietílico (Et<sub>2</sub>O), 1,4-dioxano, acetonitrilo, (CH<sub>3</sub>CN), tolueno, N,N-dimetilformamida (DMF), ou sulfóxido de dimetilo (DMSO), a uma temperatura adequada tal como de cerca de -10°C a cerca do refluxo, durante um período de tempo adequado monitorizado por cromatografia ou LC-MS. Um método

alternativo em que L é OH é realizado por conversão de OH num grupo de saída por reacção com cloreto de oxalilo, cloreto de tionilo ou um método com um anidrido misto, utilizando um cloroformato de alquilo, tal como cloroformato de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, na presença de um base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, ou dimetilaminopiridina, num solvente adequado tal como, por exemplo, cloreto de metileno, clorofórmio, tetra-hidrofurano (THF), tolueno, éter dietílico, acetonitrilo, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo (DMSO), N-metilpirrolidinona (NMP), ou xileno, a uma temperatura de cerca de -30°C até cerca da temperatura ambiente.

Alternativamente, a condensação com aminoimidazole pode ser realizada como a seguir. Um composto de fórmula **I** pode ser preparado por condensação de um aminoimidazole **II** com **III** em que C(=O)L é um éster, na presença de trialquilalumínio de preferência trimetilalumínio num solvente apropriado tal como cloreto de metileno, THF, dioxano, tolueno, etc., a uma temperatura apropriada, tal como desde cerca de temperatura ambiente até cerca do refluxo, ou num reactor selado (tal como um tubo selado ou frascos com rosca). Analogamente, o composto **IV** pode ser preparado por reacção de um aminoimidazole **II**, triametilalumínio e N-Boc de um éster de um alfa-aminoácido, seguida pela remoção do grupo Boc utilizando métodos correntes.

Os compostos amino protegidos de fórmula **VI**, em

que  $P^1$  é um grupo protector tal como um grupo N-Boc, podem ser preparados por métodos bem conhecidos na literatura, por exemplo os métodos descritos no livro de Theodora W. Greene "Protective Groups in Organic Synthesis". Os compostos de fórmula IV podem ser preparados por um método análogo como acima por reacção do composto de fórmula II com um composto de fórmula VI, seguida por desprotecção do grupo  $P^1$ . A desprotecção pode ser realizada por métodos bem conhecidos, por exemplo quando  $P^1$  é N-Boc, remoção por quaisquer métodos bem conhecidos na literatura, por exemplo HCl(g) num solvente apropriado tal como 1,4-dioxano, éter dietílico ou ácido trifluoroacético em cloreto de metileno. São conhecidos muitos outros grupos protectores de amina e podem também ser utilizados, tais como benzilo ou p-metoxibenzilo, Os métodos para desprotecção desses grupos também são bem conhecidos na literatura e podem ser utilizados.



Os compostos de fórmula II, III, IV, V e VI, em certas circunstâncias, são compostos conhecidos ou podem ser obtidos de acordo com métodos bem conhecidos por um especialista na matéria.

Os compostos de fórmula III e V, em que L é um grupo de saída como definido acima, podem ser obtidos de



acordo com métodos convencionais a partir dos correspondentes ácidos carboxílicos de fórmula III em que X é hidroxilo.

Os compostos de fórmula IV podem ser preparados por reacção de um composto de fórmula II com um composto de fórmula V utilizando métodos conhecidos.

Um grupo éster de  $R^7$  em compostos de fórmula I ou II pode ser convertido na amida correspondente utilizando um método semelhante para formação de ligações amida, de preferência utilizando trimetilalumínio num solvente ou mistura de solvente apropriada, tal como THF/tolueno.

Um grupo ceto de  $R^7$  em compostos de fórmula I ou II pode ser convertido na amina correspondente utilizando um método de aminação redutiva bem estabelecido por reacção dessa cetona com uma amina apropriada, com ou sem catalisador ácido/acetato de amónio/agentes de secagem ((tais como  $Na_2SO_4$  ou  $MgSO_4$  anidros), e um agente redutor, tal como triacetoxi boro-hidreto de sódio, cianoboro-hidreto de sódio ou boro-hidreto de sódio, ou o correspondente  $NaBH_4$  ligado a polímero,  $NaBH_3CN$  ligado a polímero, ou  $NaB(OAc)_3H$  ligado a polímero, ou qualquer agente redutor (e.g., hidrogenação) que é conhecidos na literatura para redução de uma ligação imina a amina, num solvente apropriado, tal como dicloroetano, clorofórmio, THF, MeOH, etanol, isopropanol, t-butanol ou tolueno, a uma temperatura desde cerca da temperatura ambiente a cerca do

refluxo, de preferência desde cerca da temperatura ambiente a cerca de 65°C.

Os compostos em que R<sup>6</sup> é um grupo halogéneo podem ser produzidos por reacção do material de partida em que R<sup>6</sup> é H com NBS (N-bromossuccinamida), NCS (N-clorosuccinamida), ou SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, I<sub>2</sub> num solvente apropriado tal como cloreto de metileno, tetracloreto de carbono ou clorofórmio. O grupo halogéneo pode ser então substituído por outro grupo utilizando métodos conhecidos na arte, tais como permuta halogéneo-metal, seguida por desactivação com um electrófilo, ou utilizando condições de condensação de Suzuki usando um catalisador tal como um complexo de paládio, e.g., tetraquis(trifenilfosfina)paládio, com carbonato de sódio como base, num solvente adequado tal como THF, DME, ou etanol, e um ácido borónico.

O 4-amino-imidazole **II** pode ser preparado pelos seguintes métodos conhecidos da literatura química (e.g., *Tetrahedron*, 1995, 51, 2875-2894; *J. Chem. Soc. Perkin 1*, 1987, 2819-2828; *Bull. Chem. Soc. Fr.* 1994, 131, 200-209; *Tetrahedron Lett.* 1996, 4423-4426; *Tetrahedron* 1996, 37, 4423-4426; *Tetrahedron*, 1994, 50, 5741-5752; *Heterocycles*, 1994, 37, 1511-1520; *Tetrahedron Lett.* 1999, 1623-1626; *Organic Lett.* 2002, 4, 4133-4134; *Organic Lett.* 2000, 2, 1233-1236; *J. Med. Chem.* 1990, 33, 1091-1097; ou pelos métodos descritos adiante.

O Esquema 1 ilustra métodos adequados para

preparação de compostos de amino-imidazole de fórmula I. Com referência ao Esquema **1**, o tratamento de uma solução de 1,4-dinitroimidazole (*J. Phys. Chem.* (1995) Vol. 99, pp. 5009-5015) em sulfóxido de dimetilo (DMSO), piridina-água, água, um álcool, ou um sistema de solventes álcool-água, mas de preferência num álcool inferior tal como metanol, de cerca de -20°C a cerca de 50°C, de preferência de cerca de -5°C a 35°C, com uma alquil ou aril amina primária (NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>) dá 1-N-substituído-4-nitroimidazoles de fórmula **2A**. O 1,4-dinitroimidazole é uma substância semi-estável, altamente energética e deve ser armazenada num congelador sempre que não está a ser utilizada. Determinações termodinâmicas mostraram que potencialmente pode gerar energia suficientemente elevada a 35°C em condições adiabáticas para explodir violentamente. Devem ser tidos cuidados extremos sempre que se utiliza este material. A redução do composto nitro de **2A** à amina de fórmula **3A** pode ser realizada por exposição de uma mistura de um composto de fórmula **2A** a um catalisador de metal nobre, num solvente tal como acetato de etilo, tetra-hidrofurano, dioxano, ou uma sua mistura, a uma atmosfera de hidrogénio gasoso a uma pressão de cerca de 1 a 100 atmosferas, em que uma pressão de hidrogénio gasoso preferida é cerca de uma a cerca de dez atmosferas. O paládio é o catalisador de metal nobre preferido. O metal pode estar com vantagem suspenso num suporte sólido inerte tal como carvão e ser filtrado para dar a amina de fórmula **3A**. Alternativamente, a transformação do grupo nitro da fórmula **2A** na amina da fórmula **3A** pode ser realizada por exposição de uma mistura

de um composto de fórmula **2A** a zinco/HCl ou ferro/HCl ou com NaBH<sub>4</sub>/NiCl<sub>2</sub> ou com NaBH<sub>2</sub>S<sub>3</sub>.

Faz-se reagir imediatamente a amina resultante de fórmula **3A** com um cloreto de ácido, anidrido de ácido, ou um derivado activado de ácido carboxílico (definido pela Fórmula **III**), na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, ou 2,6-lutidina, de cerca de -78°C a 40°C. A reacção entre compostos de fórmula **3A** e compostos de fórmula **III** pode ser realizada por métodos correntes. Por exemplo, quando L da fórmula **III** é um grupo hidroxilo, estas reacções podem ser realizadas na presença de um agente de condensação ou de um agente de condensação suportado num polímero, tal como, por exemplo, carbodiimida, *i.e.* 1,3-diciclo-hexilcarbodiimida (DCC), 1,3-diisopropilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), N-ciclo-hexilcarbodiimida, ou N'-metilpoliestireno na presença ou ausência de HOBT, num solvente adequado tal como, por exemplo, um solvente individual ou uma combinação de vários solventes seleccionados de diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), clorofórmio (CHCl<sub>3</sub>), tetra-hidrofurano (THF), éter dietílico (Et<sub>2</sub>O), 1,4-dioxano, acetonitrilo, (CH<sub>3</sub>CN), tolueno, N,N-dimetilformamida (DMF), ou sulfóxido de dimetilo (DMSO), a uma temperatura adequada tal como de cerca de -10°C a cerca do refluxo, durante um período de tempo adequado monitorizado por cromatografia ou LC-MS. Um método alternativo em que L é OH é realizado por conversão de OH num grupo de saída por reacção com cloreto de oxalilo, cloreto de tionilo ou um método com anidrido misto, utilizando um cloroformato de

alquilo, tal como cloroformato de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, na presença de uma base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, ou dimetilaminopiridina, num solvente adequado tal como, por exemplo, cloreto de metileno, clorofórmio, tetra-hidrofurano (THF), tolueno, éter dietílico, acetonitrilo, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo (DMSO), N-metilpirrolidinona (NMP), ou xileno, a uma temperatura de cerca de -30°C a cerca de temperatura ambiente.

Alternativamente, a condensação do aminoimidazole pode ser realizada como a seguir. Um composto de fórmula **I** pode ser preparado por condensação de um amino-imidazole **3A** com um composto de fórmula **III** em que C(=O)L é um éster, na presença de trialquilalumínio de preferência trimetilalumínio num solvente apropriado tal como cloreto de metileno, THF, dioxano, tolueno, etc., a uma temperatura apropriada, tal como de cerca da temperatura ambiente a cerca do refluxo, ou num reactor selado (tal como um tubo selado ou frascos com rosca).

Alternativamente, faz-se reagir imediatamente a amina resultante de fórmula **3A** com um cloreto de ácido, anidrido de ácido, ou um derivado activado de ácido carboxílico (definido pela Fórmula **IV**), na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina ou 2,6-lutidina, de cerca de -78°C a 40°C para formar um composto de fórmula **4A**. A reacção entre compostos de fórmula **3A** e compostos de fórmula **IV** pode ser realizada por métodos correntes. Por exemplo, quando L da fórmula IV é um

grupo hidroxilo, estas reacções podem ser realizadas na presença de um agente de condensação ou de um agente de condensação suportado num polímero, tal como, por exemplo, carbodiimida, *i.e.* 1,3-diciclo-hexilcarbodiimida (DCC), 1,3-diisopropilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), N-ciclo-hexilcarbodiimida, ou N'-metilpoliestireno na presença ou ausência de HOBt, num solvente adequado tal como, por exemplo, um solvente individual ou uma combinação de vários solventes seleccionados de diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), clorofórmio (CHCl<sub>3</sub>), tetra-hidrofurano (THF), éter dietílico (Et<sub>2</sub>O), 1,4-dioxano, acetonitrilo (CH<sub>3</sub>CN), tolueno, N,N-dimetilformamida (DMF) ou sulfóxido de dimetilo (DMSO), a uma temperatura adequada tal como de cerca de -10°C a cerca do refluxo, durante um período de tempo adequado monitorizado por cromatografia ou LC-MS. Um método alternativo em que L é OH é realizado por conversão de OH num grupo de saída por reacção com cloreto de oxalilo, cloreto de tionilo ou um método com anidrido misto, utilizando um cloroformato de alquilo, tal como cloroformato de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, na presença de uma base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletetilamina, piridina ou dimetilaminopiridina, num solvente adequado tal como, por exemplo, cloreto de metileno, clorofórmio, tetra-hidrofurano (THF), tolueno, éter dietílico, acetonitrilo, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo (DMSO), N-metil pirrolidinona (NMP) ou xileno, a uma temperatura de cerca de -30°C a cerca da temperatura ambiente.

Alternativamente, a condensação do aminoimidazole

pode ser realizada como a seguir. Um composto de fórmula **4A** pode ser preparado por condensação de um amino-imidazole **3A** com um composto de fórmula **IV** em que C(=O)L é um éster, na presença de trialquilalumínio de preferência trimetilalumínio num solvente apropriado tal como cloreto de metileno, THF, dioxano, tolueno, etc., a uma temperatura apropriada, tal como de cerca da temperatura ambiente a cerca do refluxo, ou num reactor selado (tal como um tubo selado ou frascos de rosca). Os compostos protegidos na amina definida como PG, tal como um composto com um grupo Boc, de fórmula **IV** podem ser preparados por métodos bem conhecidos da literatura, por exemplo os métodos descritos no livro de Theodora W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis".

Os compostos definidos pela Fórmula **5A** podem ser preparados a partir de compostos de fórmula **4A** por desprotecção do grupo PG. A desprotecção pode ser realizada por métodos bem conhecidos, por exemplo quando PG é N-Boc, remoção por quaisquer métodos bem conhecidos da literatura, por exemplo HCl(g) num solvente apropriado tal como 1,4-dioxano, éter dietílico ou ácido trifluoroacético em cloreto de metileno. São conhecidos muitos outros grupos protectores de amina e também podem ser utilizados, tais como benzilo ou p-metoxi-benzilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, etc. Os métodos para desprotecção desses grupos também são bem conhecidos na literatura e podem ser utilizados.

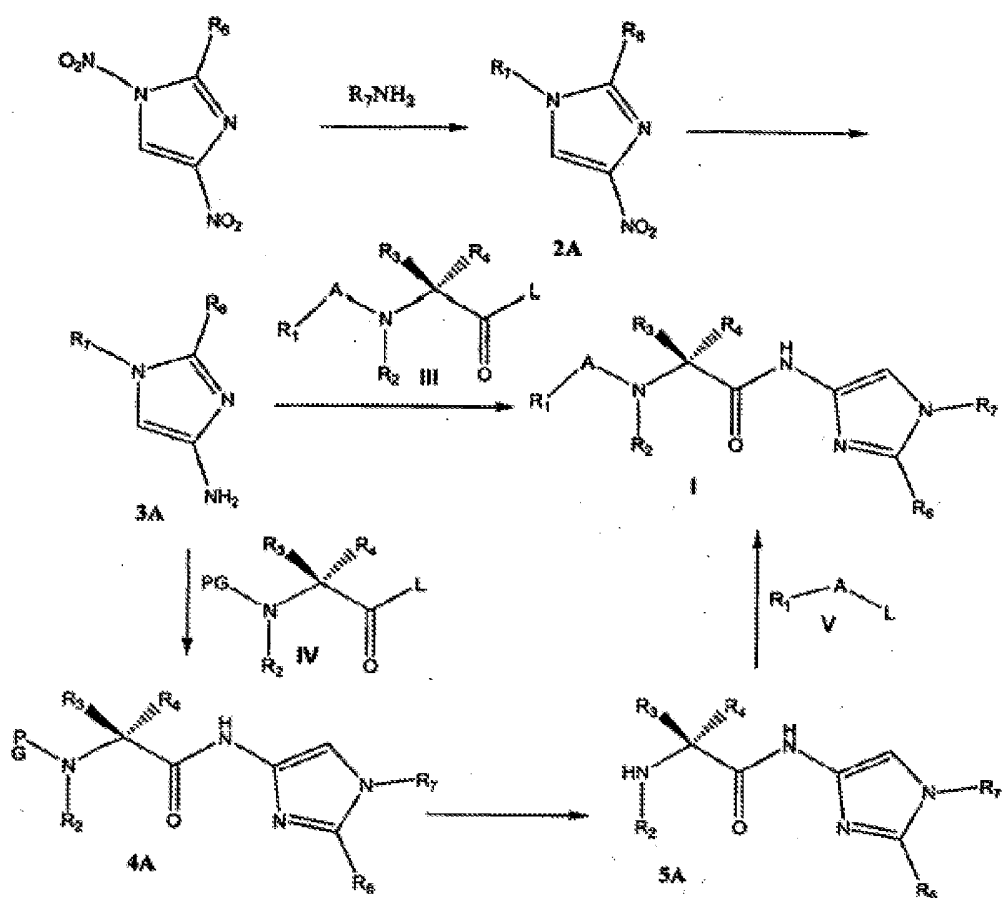
Os compostos de Fórmula **I** podem ser formados por

reacção entre compostos de fórmula **5A** e compostos de fórmula **V** que pode ser realizada por métodos correntes. Por exemplo, quando L é um grupo hidroxilo, estas reacções podem ser realizadas na presença de um agente de condensação ou um agente de condensação suportado num polímero, tal como, por exemplo, carbodiimida, *i.e.* 1,3-diciclo-hexilcarbodiimida (DCC), 1,3-diisopropilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), N-ciclo-hexilcarbodiimida, ou N'-metilpoliestireno na presença ou ausência de HOBT, num solvente adequado tal como, por exemplo, um solvente individual ou uma combinação de vários solventes seleccionados de diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), clorofórmio (CHCl<sub>3</sub>), tetra-hidrofurano (THF), éter dietílico (Et<sub>2</sub>O), 1,4-dioxano, acetonitrilo (CH<sub>3</sub>CN), tolueno, N,N-dimetilformamida (DMF), ou sulfóxido de dimetilo (DMSO), a uma temperatura adequada tal como de cerca de -10°C a cerca do refluxo, durante um período de tempo adequado monitorizado por cromatografia ou LC-MS. Um método alternativo em que L é OH é realizado por conversão de OH num grupo de saída por reacção com cloreto de oxalilo, cloreto de tionilo ou um método com anidrido misto, utilizando um cloroformato de alquilo, tal como cloroformato de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, na presença de uma base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina ou dimetilaminopiridina, num solvente adequado tal como, por exemplo, cloreto de metileno, clorofórmio, tetra-hidrofurano (THF), tolueno, éter dietílico, acetonitrilo, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo (DMSO), N-metilpirrolidinona (NMP), ou xileno, a uma temperatura de cerca de -30°C a cerca da temperatura ambiente.



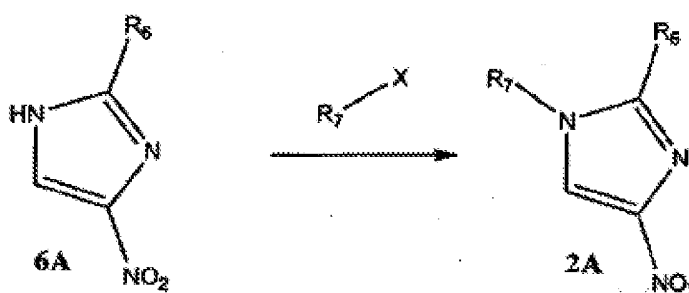
Alternativamente, a condensação do aminoimidazole pode ser realizada como a seguir. Um composto de fórmula **I** pode ser preparado por condensação de um amino-imidazole **5A** com **V** em que L é um éster, na presença de trialquilalumínio de preferência trimetilalumínio num solvente apropriado tal como cloreto de metileno, THF, dioxano, tolueno, etc., a uma temperatura apropriada, tal como desde cerca da temperatura ambiente até cerca do refluxo, ou num reactor selado (tal como um tubo selado ou frascos de rosca).

Alternativamente, os compostos de Fórmula **I** podem ser formados por reacção entre compostos de fórmula **5A** e compostos de fórmula **V** quando L é um aldeído ou cetona por utilização de um método de aminação redutiva bem estabelecido por reacção dessa cetona ou aldeído com uma amina **5A** apropriada, com ou sem catalisador ácido/acetato de amónio/agentes de secagem (tais como Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ou MgSO<sub>4</sub> anidros), e um agente redutor, tal como triacetoxi borohidreto de sódio, cianoboro-hidreto de sódio, ou borohidreto de sódio, ou o correspondente NaBH<sub>4</sub> ligado a polímero, NaBH<sub>3</sub>CN ligado a polímero, ou NaB(OAc)<sub>3</sub>H ligado a polímero, ou qualquer agente redutor (e.g., hidrogenação) que é conhecido na literatura para redução de uma ligação imina a uma amina, num solvente apropriado, tal como dicloroetano, clorofórmio, THF, MeOH, etanol, isopropanol, t-butanol ou tolueno, a uma temperatura desde cerca da temperatura ambiente até cerca do refluxo, de preferência desde cerca da temperatura ambiente a cerca de 65°C.

Esquema 1

O Esquema 2 ilustra métodos adicionais para a síntese de compostos de imidazole definidos como Fórmula **2A**. O tratamento do nitroimidazole **6A** com uma base tal como hidreto de sódio, hidreto de potássio, alquil lítio, alcóxidos, num solvente tal como tetra-hidrofurano, dimetilformamida, cloreto de metileno, éter, de preferência dimetilformamida, de cerca de  $-60^{\circ}\text{C}$  a  $40^{\circ}\text{C}$ , em que é preferido de  $-10^{\circ}\text{C}$  a  $20^{\circ}\text{C}$ , seguido por adição de  $R^7\text{-X}$  em que X é definido como Cl, Br, I, F, alquilsulfonato, ou arilsulfonato seguido por aquecimento da reacção de  $23^{\circ}\text{C}$  a

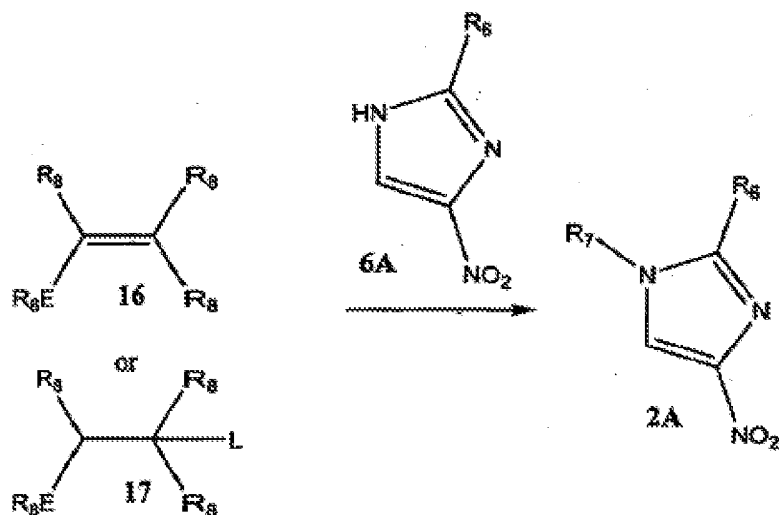
150°C em que é preferido 30-80°C, dá imidazoles de fórmula **2A**. A redução do composto nitro e a reacção de condensação é realizada de modo semelhante à descrita acima e é útil para a preparação de compostos de Fórmula I.

**Esquema 2**

O Esquema 3 ilustra métodos adicionais para a síntese de compostos de nitro-imidazole definidos como Fórmula **2A**. Um material de partida chave para a síntese é o composto de ligação dupla (um composto de Fórmula **16** ou **17**) substituído com o grupo  $ER^8$  e um a três grupos seleccionados de  $R^8$ , em que  $ER^8$  é definido como um grupo electro-atractor escolhido de  $C(=O)R^9$ ,  $C(=O)OR^9$ ,  $C(=O)NR^9R^{10}$ ,  $S(=O)_2R^9$ ,  $S(=O)_2NR^9R^{10}$ ,  $S(=O)_2OR^9$ , ciano, e heteroarilo. Adicionalmente, podem ser definidos os compostos de fórmula **16** ou **17** em que  $ER^8$  está ligado a um dos grupos  $R^8$  ou directamente à ligação dupla carbono-carbono para formar um anel e assim inclui compostos tais como 2-ciclopenten-1-ona e 2-ciclo-hexen-1-ona. Alternativamente, podem ser utilizados como materiais de partida os compostos de fórmula **17** em que  $L$  é definido como  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ ,  $OC(=O)R^9$ , ou  $OS(=O)_2R^9$ ; exemplos desses compostos são 3-cloro-1-ciclopentanona, 3-acetoxi-1-ciclobutanona. Assim, com referência ao Esquema

3, o tratamento de 4-nitroimidazole **6A**, com uma base tal como hidreto de sódio, hidreto de potássio, carbonato de cézio, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) ou cloreto de tetraalquilamónio, em que DBU é a base preferida, com os intermediários **16** ou **17** num solvente tal como acetonitrilo, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, ou clorofórmio, em que o acetonitrilo é o solvente preferido, a uma temperatura de cerca de  $-60^{\circ}\text{C}$  a cerca de  $50^{\circ}\text{C}$ , em que a gama preferida é de  $-20^{\circ}\text{C}$  a  $23^{\circ}\text{C}$ , dá produtos de adição de fórmula **2A**. A redução do composto nitro e a condensação para dar compostos de fórmula **I** é realizada de modo semelhante ao descrito acima.

### Esquema 3

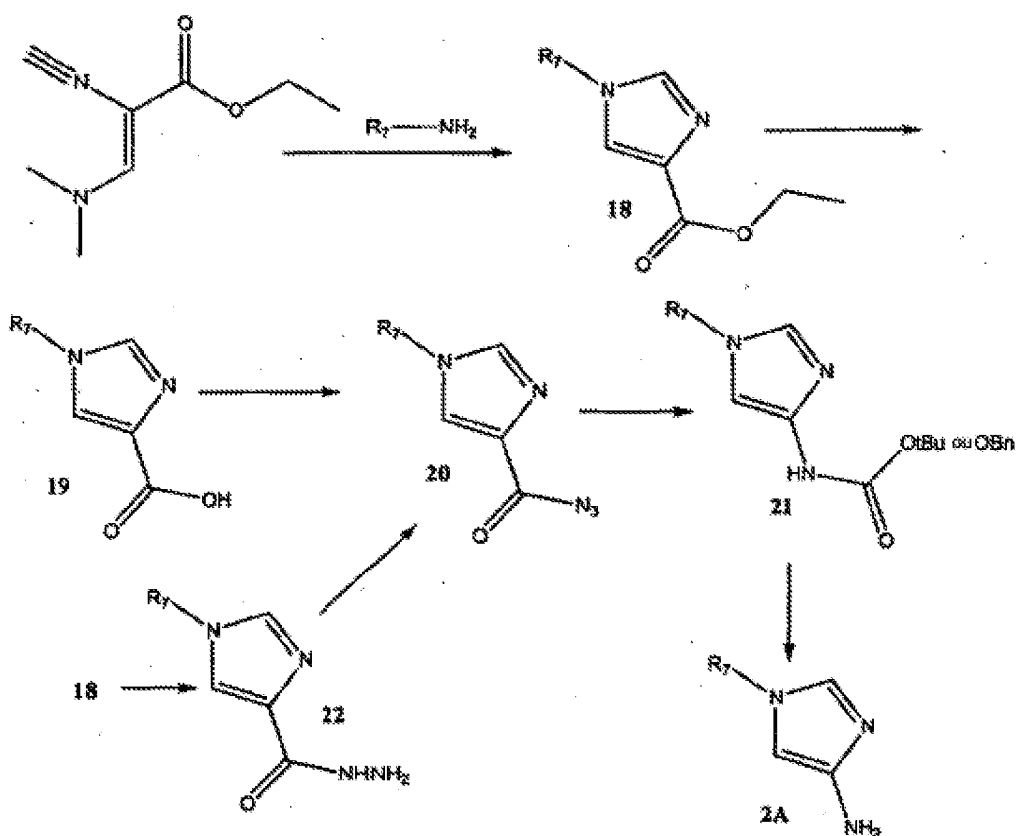


O Esquema 4 adiante ilustra métodos adicionais para a síntese de compostos de amino-imidazole definidos como Fórmula **2A**. O tratamento de 2-isociano-3-N,N-dimetilamino acrilato de etilo ou 2-isociano-3-N,N-dimetilamino acrilato de benzilo com uma amina primária,

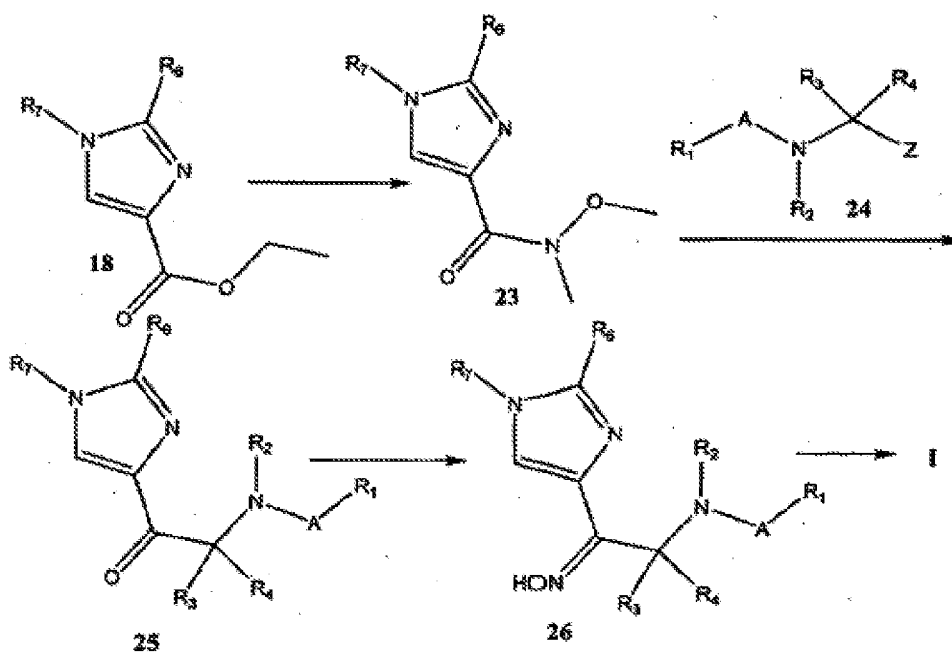
R7-NH<sub>2</sub>, num solvente tal como n-butanol, n-propanol, i-propanol, ou etanol, ou na ausência de solvente, em que são preferidos n-propanol ou ausência de solvente, de cerca de 23°C a cerca de 200°C, em que é preferido de cerca de 60°C a 150°C, dá imidazoles de fórmula **18**. O tratamento do éster **18** com uma base tal como hidróxido de potássio, hidróxido de lítio, ou hidróxido de sódio num solvente tal como tetra-hidrofurano, água, metanol, etanol, propanol, em que é preferido metanol, dá o ácido **19**. O ácido é convertido na acilazida **20** utilizando métodos conhecidos por um especialista na matéria tal como tratamento do ácido **19** com cloreto de tionilo ou cloreto de oxalilo de -20 a 50°C seguido por remoção do solvente residual e desactivação com azida de sódio ou de potássio num solvente tal como tolueno, tetra-hidrofurano, cloreto de metileno ou dioxano. A azida **20** sofre rearranjo de Curtius ao Boc **21** por aquecimento de 5°C-200°C num solvente tal como t-butanol, álcool benzílico e etanol. Se se utilizar t-butanol, a desprotecção do grupo protector N-Boc pode ser feita com HCl ou ácido trifluoroacético num solvente tal como éter, tetra-hidrofurano, em que é preferido HCl em metanol, dá os compostos de aminoimidazole desejados de fórmula **2A**. Se se utilizar álcool benzílico, a desprotecção pode ser realizada por utilização de um catalisador de metal nobre, num solvente tal como acetato de etilo, tetra-hidrofurano, dioxano, ou uma sua mistura, numa atmosfera de hidrogénio gasoso a uma pressão de cerca de 1 a 100 atmosferas, em que é preferida uma pressão de hidrogénio gasoso de cerca de uma a cerca de dez atmosferas. O paládio é o catalisador de metal nobre preferido que dá os compostos de aminoimidazole

desejados de fórmula **2A**. Alternativamente, o éster **18** pode ser tratado com hidrazina num solvente tal como água de uma temperatura de 50°C a 200°C em que é preferido 80°C a 120°C para dar a hidrazida **22**. A hidrazida **22** pode ser convertida na acilazida **20** utilizando nitrito de t-butilo num solvente ou combinação de solventes tal como éter, cloreto de metileno, dicloroetano, clorofórmio, em que é preferido éter/cloreto de metileno a uma temperatura de -50°C a 23°C em que é preferido -30°C a 10°C. A acilazida é depois convertida em compostos de aminoimidazole de fórmula **2A** como descrito acima. Feita uma alteração no esquema 4

**Esquema 4**



O Esquema 5 adiante ilustra métodos adicionais para a síntese de compostos de amino-imidazole definidos como Fórmula **I**. O tratamento de cloridrato de N-O-dimetil hidroxilamina com trimetilalumínio em 1,2-dicloroetano seguido pela adição de éster **18**, preparado como descrito acima e aquecimento a cerca de 30°C a cerca de 80°C, em que é preferida uma temperatura de cerca de 50°C, dá o imidazole **23**. A adição de um reagente organometálico **24** em que Z é definido como halogeneto de lítio, halogeneto de magnésio, halogeneto de potássio, em que é preferido halogeneto de lítio, a uma solução de amida **23** num solvente tal como tetra-hidrofurano, cloreto de metileno, ou éter dietílico, de uma temperatura de cerca de -78°C a cerca de 30°C, em que é preferida uma gama de cerca de -20°C a cerca de 0°C dá **25**. A adição de **25** a uma mistura de cloridrato de hidroxil amina e acetato de potássio num solvente alcoólico inferior, em que é preferido o etanol, a cerca de 23°C, dá a oxima **26** como uma mistura de isómeros. O tratamento de uma solução de acetona da oxima **26** a cerca de 0°C com hidróxido aquoso seguido por cloreto de para-toluenossulfonilo dá uma mistura de compostos de O-sulfonilo após processamento extractivo. A dissolução do material em bruto num solvente não polar tal como benzeno, hexanos, ou tolueno, em que é preferido o benzeno, e a aplicação numa coluna de alumina seguida por eluição com clorofórmio-metanol (cerca de 10:1) após aproximadamente cinco minutos dá um composto de Fórmula 1.

**Esquema 5**

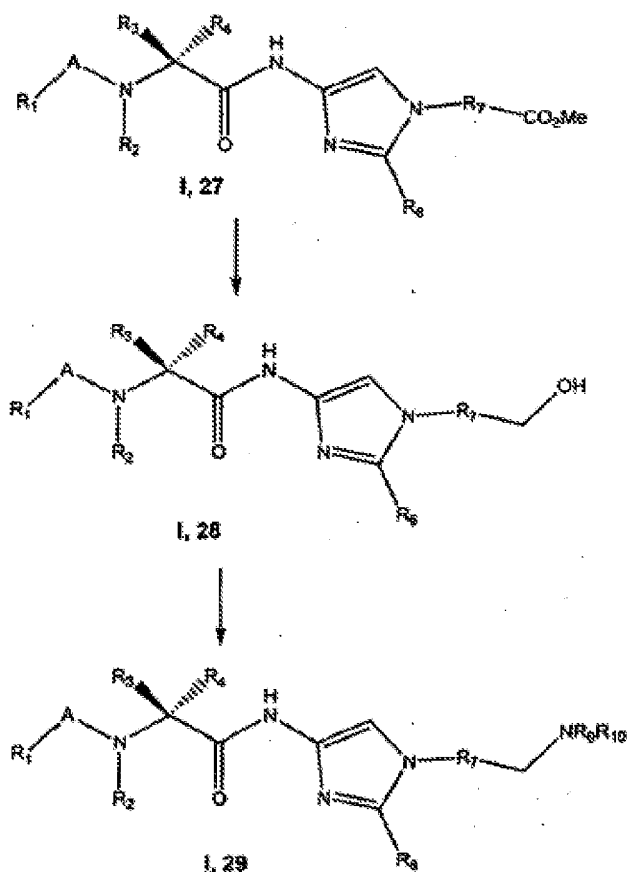
O Esquema 6 ilustra métodos adequados para a preparação de compostos de amino-imidazole de fórmula I. O composto de Fórmula I, **27** pode ser preparado utilizando métodos descritos acima. A conversão do éster **I**, **27** em álcool de compostos **I**, **28** pode ser realizada por tratamento do éster **I**, **27**. Os compostos de fórmula **I**, **28** podem ser oxidados utilizando um método de oxidação corrente conhecido na arte, tal como, e.g., reagentes de Dess-Martin, oxidação de Swern, ou utilização de SO<sub>3</sub>-piridina, CrO<sub>3</sub>, em que é preferida a oxidação de Swern para dar compostos contendo um aldeído. O aldeído pode ser convertido em compostos de fórmula **I**, **29** utilizando o método bem estabelecido de aminação redutiva por reacção do aldeído com uma amina apropriada **5A**, com ou sem catalisador



ácido/acetato de amônio/agentes de secagem (tal como  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ou  $\text{MgSO}_4$  anidros) e um agente redutor, tal como triacetoxi boro-hidreto de sódio, cianoboro-hidreto de sódio, ou boro-hidreto de sódio, ou o correspondente  $\text{NaBH}_4$  ligado a polímero,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  ligado a polímero, ou  $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$  ligado a polímero, ou qualquer agente redutor (e.g., hidrogenação) que é conhecida na literatura para redução de uma ligação imina a amina, num solvente apropriado, tal como dicloroetano, clorofórmio, THF, MeOH, etanol, isopropanol, t-butanol ou tolueno, a uma temperatura de cerca da temperatura ambiente a cerca do refluxo, de preferência de cerca da temperatura ambiente a cerca de  $65^\circ\text{C}$ . Alternativamente, o álcool de **I**, **28** pode ser convertido no correspondente sulfonato de alquilo ou arilo por tratamento do álcool com cloreto de alquil ou aril sulfonilo (em que é preferido o cloreto de mesilo) num solvente tal como cloreto de metileno, tetra-hidrofurano, tolueno em que é preferido cloreto de metileno na presença de uma amida tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina, 2,6-lutidina, em que é preferida trietilamina a uma temperatura de  $-50^\circ\text{C}$  a  $23^\circ\text{C}$  em que é preferido  $-0^\circ\text{C}$  a  $30^\circ\text{C}$ . Faz-se depois reagir o sulfonato de arilo ou alquilo com uma azida de um metal alcalino (em que é preferida a azida de sódio), num solvente polar tal como dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, álcool, em que é preferido o etanol, para dar um composto contendo uma azida. Esta azida intermediária pode ser reduzida expondo a azida a um catalisador de um metal

nobre, num solvente tal como acetato de etilo, tetra-hidrofurano, dioxano, ou uma sua mistura, a uma atmosfera de hidrogénio gasoso a uma pressão de cerca de 1 a 100 atmosferas, em que uma pressão preferida do hidrogénio gasoso é cerca de uma a cerca de dez atmosferas. O paládio é o catalisador de metal nobre preferido e a reacção dá o grupo amina. O grupo amina pode então ser convertido em compostos de Fórmula I, 29 utilizando as condições de aminação redutiva descritas acima.

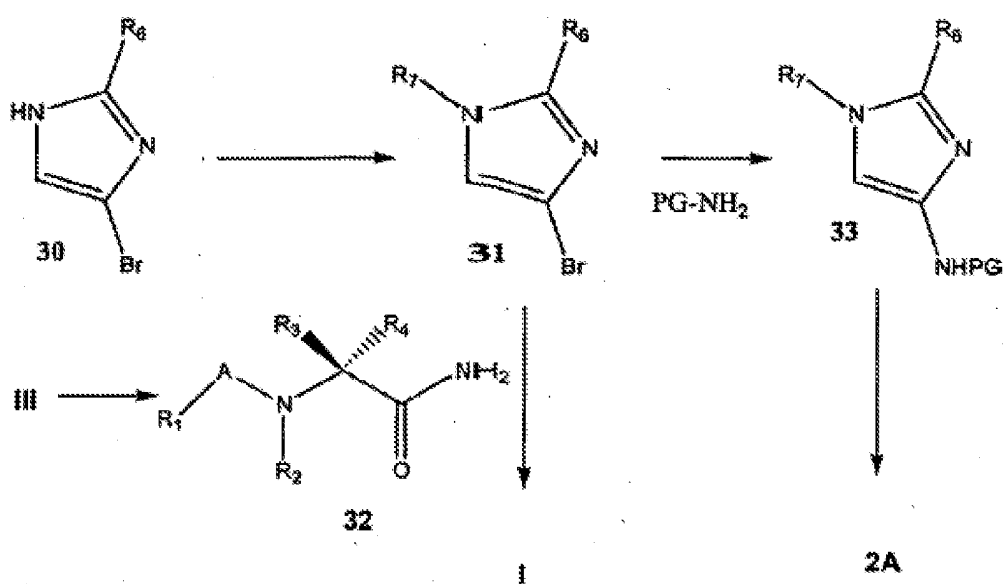
### Esquema 6



Com referência ao Esquema 7, o tratamento de uma solução de bromoimidazole **30** com uma base, tal como hidreto de sódio, hidreto de potássio, hidreto de lítio, carbonato de céσιο, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de céσιο, diisopropil amida de lítio, amida de sódio, hexametildissilazida de potássio, hexametildissilazida de sódio, terc-butóxido de sódio, ou terc-butóxido de potássio, num solvente inerte à reacção tal como tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, ou tolueno, de cerca de -20°C a 150°C, em que é preferido 20°C a 100°C, na ausência ou presença de um catalisador de transferência de fase, tal como cloreto de tetra-n-butilamónio, brometo de tetra-n-butilamónio, iodeto de tetra-n-butilamónio, cloreto de benziltrimetil amónio, brometo de benziltrimetil amónio, ou fluoreto de benziltrimetil amónio, seguida pela adição de um cloreto, brometo ou iodeto de alquilo, alilo ou benzilo, sulfonato de alquilo, sulfonato de arilo, ou triflato, dá os imidazoles **31**.

O tratamento de 1-substituído-4-bromoimidazole (**31**) com um intermediário de fórmula **32** ou PG-NH<sub>2</sub> (em que PG é definido como (C=O)alquilo ou benzoílo) e um catalisador de paládio tal como acetato de paládio(II), dímero de cloreto de alil paládio, tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0), aduto de clorofórmio de tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0), ou cloreto de paládio(II), em

que são preferidos acetato de paládio(II), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0), e aduto de clorofórmio de tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0), e um ligando de fosfina, de preferência é preferido 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (XANTPHOS), e uma base, tal como carbonato de césio, ou fosfato de potássio ( $K_3PO_4$ ), em que é preferido fosfato de potássio, num solvente inerte à reacção, tal como tolueno, 1,4-dioxano, ou tetra-hidrofurano, de cerca de 0°C a 150°C, em que é preferido 20°C a 110°C, dá o produto condensado 1. Alternativamente, o tratamento de 1-substituído-4-bromoimidazole (**31**) com um intermediário de fórmula **32** ou PG-NH<sub>2</sub> (em que PG é definido como (C=O)alquilo ou benzoílo) e uma diamina, tal como 1,2-etilenodiamina, N,N'-dimetiletilenodiamina, ou cis-1,2-diaminociclo-hexano, de preferência N,N'-dimetiletilenodiamina, e cloreto, brometo ou iodeto cuproso, de preferência iodeto cuproso, na presença de uma pequena quantidade de água, de preferência cerca de 1% a cerca de 4% de água, num solvente inerte à reacção tal como 1,2-dimetoxietano, diglima, éter t-butil metílico, tetra-hidrofurano, benzeno ou tolueno, de preferência tolueno, a uma temperatura de cerca de 40°C a cerca de 150°C, de preferência cerca de 80°C a cerca de 120°C para dar o composto de fórmula I ou compostos de fórmula **33**. No caso do composto **33**, este pode ser convertido em compostos de fórmula **2A** utilizando métodos correntes descritos acima.

Esquema 7

Os materiais de partida utilizados nos procedimentos dos Esquemas apresentados acima, cujas sínteses não estão descritas acima, ou são conhecidos na arte e estão disponíveis comercialmente, ou podem ser prontamente obtidos a partir de compostos conhecidos utilizando métodos que serão evidentes para um especialista na matéria.

Os compostos de Fórmula I, e os intermediários apresentados nos esquemas reaccionais apresentados acima, podem ser isolados e purificados por procedimentos convencionais, tais como recristalização ou separação cromatográfica, tal como em gel de sílica, com um gradiente de eluição de acetato de etilo/hexano, com um gradiente de

eluição de cloreto de metileno/metanol ou com um gradiente de eluição de clorofórmio/metanol. Alternativamente, pode ser utilizada uma técnica de separação por HPLC preparativo em fase inversa ou HPLC quiral.

No caso das reacções discutidas ou ilustradas acima, a pressão não é crítica salvo indicação em contrário. São geralmente aceitáveis pressões de cerca de 0,5 atmosferas a cerca de 5 atmosferas, e é preferida a pressão ambiente, *i.e.*, cerca de 1 atmosfera, por uma questão de conveniência.

Um composto de Fórmula I da presente invenção, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, pode ser administrado a mamíferos através das vias oral, parentérica (tal como subcutânea, intravenosa, intramuscular, intraesternal e técnicas de perfusão), rectal, intranasal, tópica ou transdérmica (*e.g.*, através de utilização de um penso). Em geral, estes compostos são mais desejavelmente administrados em doses na gama desde cerca de 0,1 mg a cerca de 1000 mg por dia, numa dose única ou em doses divididas (*i.e.*, de 1 a 4 doses por dia), embora ocorram necessariamente variações dependendo da espécie, peso, idade e estado do indivíduo a ser tratado, bem como da via de administração específica escolhida. Contudo, é mais desejavelmente utilizado um nível de dosagem que está na gama de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 5 g/kg de peso corporal por dia, de preferência de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 100 mg/kg de peso corporal por dia. Apesar disso,

podem ocorrer variações dependendo da espécie de animal a ser tratado e da sua resposta individual ao referido medicamento, bem como do tipo de formulação farmacêutica escolhida e do período de tempo e intervalo com que essa administração é realizada. Nalguns casos, níveis de dosagem abaixo do limite inferior da gama anteriormente referida podem ser mais do que adequados, enquanto que noutros casos podem ser utilizadas doses ainda maiores sem causar efeitos secundários nocivos, desde que esses níveis de dosagem maiores sejam primeiro divididos em várias doses pequenas para administração ao longo do dia. Podem ser feitas variações com base na gama de dosagem anteriormente referida por um médico com conhecimentos correntes.

Um composto de Fórmula I da presente invenção pode ser administrado só ou em combinação com veículos ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis por qualquer das vias anteriormente indicadas, e essa administração pode ser realizada em doses individuais ou em doses múltiplas. Os veículos farmacêuticos adequados incluem diluentes ou enchimentos sólidos, meios aquosos estéreis e vários solventes orgânicos não tóxicos, etc. As composições farmacêuticas formadas por combinação de um composto de Fórmula I, ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, com um veículo inerte farmacêuticamente aceitável, podem ser prontamente administradas numa variedade de formas de dosagem tais como comprimidos, cápsulas, pastilhas, trociscos, rebuçados duros, pós, produtos para pulverização, cremes, bálsamos, supositórios, geleias, geles, pastas,

loções, pomadas, suspensões aquosas, soluções injectáveis, elixires, xaropes e outras semelhantes. Além disso, as composições farmacêuticas orais podem ser adequadamente adoçadas e/ou aromatizadas.

Para administração oral, podem ser utilizados comprimidos contendo vários excipientes tais como celulose microcristalina, citrato de sódio, carbonato de cálcio, fosfato dicálcico e glicina juntamente com vários desintegrantes tais como amido (de preferência amido de milho ou fécula de batata ou mandioca), metilcelulose, ácido algínico e certos silicatos complexos, juntamente com aglutinantes de granulação tais como polivinilpirrolidona, sacarose, gelatina e acácia. Adicionalmente, agentes lubrificantes tais como estearato de magnésio, lauril sulfato de sódio e talco são frequentemente úteis para fins de produção de comprimidos. Composições sólidas de um tipo semelhante também podem ser utilizadas como enchimentos em cápsulas de gelatina. Os materiais preferidos neste contexto incluem lactose ou açúcar de leite bem como polietileno glicóis de alto peso molecular. Quando se deseja suspensões aquosas e/ou elixires para administração oral, o ingrediente activo pode ser combinado com vários agentes edulcorantes ou aromatizantes, matéria corante ou corantes, e, se desejado, também agentes emulsionantes e/ou de suspensão, conjuntamente com diluentes como água, etanol, propileno glicol, glicerina e várias combinações semelhantes dos mesmos.



Para administração parentérica, pode utilizar-se soluções contendo um composto de Fórmula I da presente invenção ou um seu sal farmacologicamente aceitável em óleo de sésamo ou de amendoim, em propileno glicol aquoso em soluções aquosas estéreis. As soluções aquosas devem ser adequadamente tamponadas (de preferência a pH superior a 8) se necessário e o diluente líquido ser primeiro tornado isotónico com suficiente soro fisiológico ou glucose. Estas soluções aquosas são adequadas para fins de injeção intravenosa. As soluções oleosas são adequadas para fins de injeção intra-articular, intramuscular e subcutânea. A preparação de todas estas soluções em condições estéreis é prontamente realizada por técnicas farmacêuticas correntes bem conhecidas pelos especialistas na matéria.

Os compostos de Fórmula I da presente invenção são úteis na inibição da produção de péptido A $\beta$  (portanto, da actividade de gama-secretase) em mamíferos, e portanto são capazes de funcionar como agentes terapêuticos no tratamento das doenças e patologias acima referidas num mamífero por elas afectado.

Pode determinar-se se um composto específico de Fórmula I inibe a produção de péptido A $\beta$  utilizando ensaios biológicos conhecidos pelos especialistas na matéria, por exemplo os ensaios descritos adiante.

A actividade de compostos de Fórmula I da presente invenção na inibição da actividade de gama-

secretase foi determinada numa preparação de membranas solubilizadas genericamente de acordo com a descrição apresentada em McLendon *et al.* *Cell-free assays for  $\gamma$ -secretase activity*, *The FASEB Journal* (Vol. 14, December 2000, pp. 2383-2386). Utilizando este ensaio, determinou-se que os compostos da presente invenção têm uma actividade com IC<sub>50</sub> para inibição da actividade de gama-secretase inferior a cerca de 100 micromolar. Os compostos preferidos da invenção são compostos que se determinou terem uma actividade com IC<sub>50</sub> para inibição da actividade de gama-secretase inferior a cerca de 1 micromolar.

Os Exemplos seguintes ilustram a presente invenção. Deve entender-se, contudo, que a invenção, tal como aqui descrita e tal como reivindicada nas reivindicações anexas, não pretende ser limitada pelos pormenores dos Exemplos seguintes.

### **Exemplos**

#### Procedimento Geral A:

#### Método de condensação para formação de amidas

##### a) Procedimento de condensação com EDC/HOBt/ trietilamina

Uma mistura de um ácido carboxílico (1,0 eq.), amina (1,0 eq.), HOBt (1,1-1,5 eq.), EDC (1,2-1,8 eq.) e uma trietilamina (trietilamina ou diisopropiletilamina)

(3-6 eq.) num solvente apropriado ou mistura de solventes, por exemplo cloreto de metileno, dicloroetano, THF, ou DMF, foi agitada à temperatura ambiente até à formação do produto ou desaparecimento do material de partida. O solvente foi removido a pressão reduzida, o resíduo foi retomado em acetato de etilo (ou num solvente seleccionado semelhante tal como cloreto de metileno ou clorofórmio) e água. A camada orgânica foi separada, lavada com HCl diluído (se o produto desejado contiver um grupo funcional básico, pode ser omitida a lavagem com HCl diluído), solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e seca sobre sulfato de sódio. O solvente foi então removido a pressão reduzida para dar produto.

b) Procedimento de condensação com HATU/trialquilamina

Uma mistura de um ácido carboxílico (1,0 eq.), amina (1,0 eq.), HATU (1,1-1,5 eq.) e uma trialquilamina (triethylamina ou diisopropyletilamina) (3-6 eq.) num solvente apropriado ou mistura de solventes, por exemplo cloreto de metileno, dicloroetano, THF, ou DMF, foi agitada à temperatura ambiente até à formação do produto ou desaparecimento do material de partida. O solvente foi removido a pressão reduzida, o resíduo foi retomado em acetato de etilo (ou num solvente seleccionado semelhante tal como cloreto de metileno ou clorofórmio) e água. A camada orgânica foi separada, lavada com HCl diluído (se o produto desejado contiver um grupo funcional básico, pode ser omitida a lavagem com HCl diluído), solução aquosa

saturada de cloreto de sódio, e seca sobre sulfato de sódio. O solvente foi então removido a pressão reduzida para dar produto.

c) Procedimento de condensação com PyBOP/trialquilamina

Uma mistura de um ácido carboxílico (1,0 eq.), amina (1,0 eq.), PyBOP (1,1-1,5 eq.) e uma trialquilamina (triethylamina ou diisopropyletilamina) (3-6 eq.) num solvente apropriado ou mistura de solventes, por exemplo cloreto de metileno, dicloroetano, THF, ou DMF, foi agitada à temperatura ambiente até à formação do produto ou desaparecimento do material de partida. O solvente foi removido a pressão reduzida, o resíduo foi retomado em acetato de etilo (ou num solvente seleccionado semelhante tal como cloreto de metileno ou clorofórmio) e água. A camada orgânica foi separada, lavada com HCl diluído (se o produto desejado contiver um grupo funcional básico, pode ser omitida a lavagem com HCl diluído), solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e seca sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido a pressão reduzida para dar produto.

d) Procedimento de condensação com HBTU/trialquilamina

Uma mistura de um ácido carboxílico (1,0 eq.), amina (1,0 eq.), HBTU (1,1-1,5 eq.), e uma trialquilamina (triethylamina ou diisopropyletilamina) (3-6 eq.) num solvente apropriado ou mistura de solventes, por exemplo

cloreto de metileno, dicloroetano, THF, ou DMF, foi agitada à temperatura ambiente até à formação do produto ou desaparecimento do material de partida. O solvente foi removido a pressão reduzida, o resíduo foi retomado em acetato de etilo (ou num solvente seleccionado semelhante tal como cloreto de metileno ou clorofórmio) e água. A camada orgânica foi separada, lavada com HCl diluído (se o produto desejado contiver um grupo funcional básico, pode ser omitida a lavagem com HCl diluído), solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e seca sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido a pressão reduzida para dar produto.

e) Procedimento de condensação com cloro-alkilformato

Uma mistura de um ácido carboxílico (1 eq.) e trietilamina (eq.) foi dissolvida num solvente apropriado, tal como DMF e arrefecida a  $-23^{\circ}\text{C}$ . Adicionou-se formato de iso-butilo (1 eq.) gota a gota com agitação. Após agitação durante um período de tempo (de 15 min a 2 h), adicionou-se um 2-amino-tiazole ou uma amina (1 eq.) e continuou-se a agitação durante mais 30 min a  $-23^{\circ}\text{C}$ . A mistura foi então aquecida até à temperatura ambiente até à formação da amida (tipicamente de um dia para o outro). A mistura foi desactivada com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio e extraída com um solvente apropriado tal como acetato de etilo, cloreto de metileno ou clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com  $\text{NaHSO}_4$  diluído,  $\text{NaHCO}_3$  e solução aquosa saturada de cloreto de sódio e o solvente

foi removido a pressão reduzida para dar produto. Pode ser necessária purificação.

f) Procedimento de condensação com trimetilalumínio

Uma mistura de uma amina ou um amino-tiazole (1-2 eq.), trimetilalumínio 2 M foi preparado num solvente apropriado, tal como THF, tolueno, xileno, cloreto de metileno, ou dicloroetano, ou uma mistura de solventes tal como THF/tolueno. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 15 min a 2 h, depois adicionou-se um éster (1 eq.). A mistura resultante foi agitada a uma temperatura entre a temperatura ambiente e o refluxo até à formação do produto. A mistura foi cuidadosamente desactivada com sal de Rochelle e extraída com um solvente apropriado tal como acetato de etilo ou cloreto de metileno, e filtrada através de celite. A camada orgânica foi lavada com HCl diluído, neutralizada com solução saturada de bicarbonato de sódio e lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi separada, seca e concentrada para dar a amida desejada. Pode ser necessária purificação.

Procedimento Geral B:

Método para aaminação redutiva

a) Triacetoxiboro-hidreto de sódio

Uma amina (1-4 eq.) em dicloroetano ou THF foi

adicionada a uma solução de uma cetona (1 eq.),  $\text{NaBH}(\text{Oac})_3$  (1-3 eq.) e ácido acético (1-3 eq.) em dicloroetano ou THF. A mistura foi agitada à temperatura ambiente até à formação do produto ou desaparecimento do material de partida. A mistura foi desactivada com base diluída, extraída com cloreto de metileno ou outro solvente apropriado tal como clorofórmio ou acetato de etilo. A camada orgânica foi separada, seca e concentrada para dar a amida desejada. Pode ser necessária purificação.

b) Cianoboro-hidreto de sódio

Uma mistura de uma cetona ou aldeído (1 eq.), uma amina (1-20 eq.), cianoboro-hidreto de sódio (1-5 eq.), ácido acético (1-3 eq.), acetato de sódio (1-3 eq.), sulfato de sódio anidro em dicloroetano ou THF foi agitada entre a temperatura ambiente e 60°C, de preferência aquecida a 35-50°C até à formação do produto. A mistura foi desactivada com base diluída, extraída com cloreto de metileno ou outro solvente apropriado tal como clorofórmio ou acetato de etilo. A camada orgânica foi separada, seca e concentrada para dar a amida desejada. Pode ser necessária purificação.

c) Formato de potássio e acetato de paládio

Uma solução de um aldeído ou de uma cetona (1 eq.) e uma amina (1 eq.) em DMF seca foi agitada à temperatura ambiente durante 4 h, na presença de crivos

moleculares. À mistura reaccional resultante adicionou-se formato de potássio (2 eq.) e acetato de paládio (quantidade catalítica, 0,02 eq.). A mistura foi aquecida a 40-60°C até completada a reacção (TLC) e após arrefecimento foi diluída com água gelada. A mistura foi extraída com um solvente apropriado (tal como cloreto de metileno, acetato de etilo, ou clorofórmio). A camada orgânica foi separada, seca e concentrada para dar a amida desejada. Pode ser necessária purificação.

#### Procedimento Geral C:

##### Redução com boro-hidreto de sódio de cetona ou aldeído

Uma mistura de um aldeído ou de uma cetona (1 eq.) e boro-hidreto de sódio (1-10 eq.) num solvente apropriado (metanol ou etanol) foi agitada de 0°C até à temperatura ambiente durante 10 minutos para completar a reacção (TLC). A mistura foi concentrada até um volume pequeno, desactivada com água, extraída com um solvente apropriado (tal como cloreto de metileno, acetato de etilo, ou clorofórmio). A camada orgânica foi separada, seca e concentrada para dar a amida desejada. Pode ser necessária purificação.

#### Procedimento Geral D:

##### Procedimento de desprotecção de N-tBOC

A uma solução de composto N-tBOC em 1,4-dioxano



(0,03-0,09 M) adicionou-se HCl 4 N em 1,4-dioxano ou HCl gasoso anidro sob azoto. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 1-24 h até todo o material de partida ter sido consumido (TLC). A solução foi concentrada e bombada sob vácuo. O sal de HCl final da amina correspondente foi tipicamente utilizado sem purificação adicional.

Procedimento Geral E:

Adição conjugada a nitroimidazole

A uma suspensão de 4-nitroimidazole (2,0 equiv.) em acetonitrilo adiciona-se DBU (1,0 equiv) seguido por enona (1,0 equiv.). A reacção é aquecida durante 12-24 h e o solvente removido em vácuo. Os sólidos resultantes são removidos por filtração com cloreto de metileno e o óleo resultante é concentrado e purificado por cromatografia em gel de sílica para dar o nitroimidazole desejado.

Procedimento Geral F:

Alquilação de nitroimidazole

A uma suspensão de 4-nitroimidazole (1,0 equiv.) em dimetilformamida à ta em atmosfera de azoto adiciona-se hidreto de sódio (1,2 equiv.) em porções. A reacção é agitada durante 15-30 min E em seguida adiciona-se o halogeneto de alquilo ou mesilato de alquilo apropriado. A

mistura é agitada durante 12-24 h a 50°C, arrefecida a 0°C, e desactivada com água. A camada aquosa é extraída com cloreto de metileno, seca, e purificada por cromatografia em gel de sílica para dar o nitroimidazole desejado.

Procedimento Geral G:

Redução do nitroimidazole

A uma solução do nitroimidazole (1,0 equiv.) em acetato de etilo adiciona-se paládio sobre carvão (0,25% p/p). A reacção é hidrogenada a 40-60 psi durante 2-6 h e filtrada sobre uma camada de celite utilizando acetato de etilo. A maioria do acetato de etilo é removida em vácuo e a solução da amina no acetato de etilo remanescente é utilizada sem purificação adicional.

Procedimento Geral H:

Redução do éster de nitroimidazole seguida por aminação reductiva

A uma solução de éster metílico do ácido 3-metil-3-(4-nitro-imidazol-1-il)-butírico (1,0 equiv.) em cloreto de metileno a -78°C adiciona-se DIBAL (2 equiv.) gota a gota. A reacção é agitada durante 1 h, desactivada com acetato de etilo, retirada do banho de arrefecimento, e agitada durante 10 min. À reacção adiciona-se água e deixa-se aquecer até à t<sub>a</sub> e agitar durante 1 h. A reacção é

diluída com cloreto de metileno, adiciona-se  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e a reacção é filtrada através de celite. O solvente é removido para dar 2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propionaldeído que é utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

A uma solução de 2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propionaldeído (1 equiv.) em cloreto de metileno adiciona-se uma amina apropriada (2 equiv.) e crivos moleculares de 4Å. A reacção é agitada durante 4-6 horas e adiciona-se um agente redutor hidreto apropriado tal como triacetoxiboro-hidreto de sódio (2 equiv.). A reacção é agitada durante 6-24 h, desactivada com bicarbonato de sódio, e a camada aquosa é extraída com cloreto de metileno. O solvente é removido e o resíduo purificado por cromatografia em gel de sílica para dar o nitroimidazole desejado.

Os compostos seguintes foram preparados por métodos análogos aos descritos acima para o Procedimento Geral E:

Éster metílico do ácido 3-(4-nitro-imidazol-1-il)-butírico

Fez-se reagir 4-nitroimidazole com 3-metilacrilato de metilo para dar o composto em epígrafe:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,62 (d, 3H,  $J=7,0$  Hz), 2,81 (d, 2H,  $J=7,0$  Hz), 3,66 (s, 3H), 4,78 (m, 1H), 7,53 (d, 1H,  $J=1,6$  Hz), 7,82 (d, 1H,  $J=1,6$  Hz); MS m/z 214,1 (M+1).

Éster metílico do ácido 3-metil-3-(4-nitro-imidazol-1-il)-butírico

Fez-se reagir 4-nitroimidazole com 3,3-dimetilacrilato de metilo para dar o composto em epígrafe:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,74 (s, 6H), 2,81 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 7,57 (d, 1H,  $J=1,3$  Hz), 7,90 (d, 1H,  $J=1,6$  Hz); MS m/z 228,2 (M+1).

Os compostos seguintes foram preparados por métodos análogos aos descritos acima para o Procedimento Geral F:

Éster metílico do ácido 2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propiónico

4-Nitroimidazole foi alquilado com éster metílico do ácido 2-bromo-2-metil-propiónico para dar o composto em epígrafe:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,89 (s, 6H), 3,78 (s, 3H), 7,59 (d, 1H,  $J=1,7$  Hz), 7,89 (s, 1H,  $J=1,7$  Hz); MS 214,1 m/z (M+1).

1-(1-Etil-propil)-4-nitro-1H-imidazole

4-Nitroimidazole foi alquilado com 3-bromopentano para dar o composto em epígrafe:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0,84-0,90 (m, 6H), 1,71-1,82 (m, 2H), 1,86-1,96 (m, 2H), 3,79 (p, 1H,  $J=4,8$  Hz), 7,41 (d, 1H,  $J=1,6$  Hz), 7,73 (d, 1H,  $J=1,3$  Hz); MS 184,2 m/z (M+1).

Éster terc-butílico do ácido 4-(4-nitro-imidazol-1-il)-piperidino-1-carboxílico

4-Nitroimidazole foi alquilado com éster terc-butílico do ácido 4-metanossulfoniloxi-piperidino-1-carboxílico para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 28,5, 33,2, 42,7, 56,8, 80,7, 117,5, 134,4, 154,5; MS 297,1 m/z (M+1).

Éster metílico do ácido (4-nitro-imidazol-1-il)-acético

4-Nitroimidazole foi alquilado com éster metílico do ácido bromo-acético para dar o composto em epígrafe:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz) 3,82 (s, 1H), 4,80, (s, 2H), 7,47 (d, 1H,  $J=1,7$  Hz), 7,84 (d, 1H,  $J=1,7$  Hz); gc/ms m/z 185 (M).

Éster metílico do ácido 2-metil-2-(2-metil-4-nitro-imidazol-1-il)-propiónico

2-Metil-4-nitro-imidazole foi alquilado com éster metílico do ácido bromo-acético para dar o composto em epígrafe: MS m/z 228,2 (M+1).

1-(2-Metoxi-1,1-dimetil-etil)-4-nitro-1H-imidazole

Éster metílico do ácido 2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propiónico foi reduzido utilizando boro-hidreto de sódio em metanol e o álcool resultante foi alquilado com iodeto de metilo utilizando hidreto de sódio

como base para dar o composto em epígrafe:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,53 (s, 6H), 3,25 (s, 3H), 3,38 (s, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,88 (s, 1H).

Éster metílico do ácido 4-(4-nitro-imidazol-1-il)-benzóico

4-Nitroimidazole (1 equiv) foi combinado com 4-iodo-benzoato de metilo (1,2 equiv), carbonato de césio (1,0 equiv), triflato de cobre(I) (0,05 equiv), em DMF e aquecido de um dia para o outro a  $100^\circ\text{C}$ . O sólido foi filtrado e lavado com cloreto de metileno, o solvente resultante foi concentrado, e o resíduo purificado por cromatografia em gel de sílica para dar o composto em epígrafe: MS m/z 248,2 (M+1).

(2,2-Dimetil-propil)-metil-[2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propil]-amina

(2,2-Dimetil-propil)-[2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propil]-amina foi tratada com formol e ácido fórmico a  $85^\circ\text{C}$  durante 5 h, desactivada com bicarbonato de sódio aquoso, extraído com cloreto de metileno, seco, concentrado, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia para dar o composto em epígrafe:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0,74 (s, 9H), 1,52 (s, 6H), 2,2 (s, 2H), 2,8 (s, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,9 (s, 1H); MS m/z 255,3 (M+1).

Os compostos seguintes foram preparados por métodos análogos ao descrito acima para Procedimento Geral H:

4-[2-Metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propil]-morfolina

Fez-se reagir 2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propionaldeído com morfolina para dar o composto em epígrafe: MS m/z 255,1 (M+1).

1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-4-nitro-1H-imidazole

Fez-se reagir 2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propionaldeído com pirrolidina para dar o composto em epígrafe:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,56 (s, 6H), 1,61 (m, 4H), 2,35 (m, 4H), 2,70 (m, 4H), 7,60 (s, 1H), 7,92 (s, 1H); MS m/z 239,2 (M+1).

(2,2-Dimetil-propil)-[2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propil]-amina

Fez-se reagir 2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propionaldeído com 2,2-dimetilpropil amina para dar o composto em epígrafe:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0,74 (s, 9H), 1,52 (s, 6H), 2,2 (s, 2H), 2,8 (s, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,9 (s, 1H); MS m/z 255,3 (M+1).

[2-Metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propil]-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina

Fez-se reagir 2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propionaldeído com 2,2,2-trifluoro-etil amina para dar o composto em epígrafe:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,59 (s, 6H),

2,98 (s, 2H), 3,10 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,90 (s, 1H) MS  
m/z 267,3 (M+1).

1-[2-Metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propil]-piperidina

Fez-se reagir 2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propionaldeído com piperidina para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 23,8, 25,6, 26,6, 57,0, 60,9, 69,2, 118,3, 134,4; MS m/z 253,3 (M+1).

2,6-Dimetil-4-[2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propil]-morfolina

Fez-se reagir 2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propionaldeído com cis-2,6-dimetil morfolina para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 19,0, 25,7, 60,8, 61,5, 68,5, 72,0, 118,0, 134,5; MS m/z 283,2 (M+1).

Dimetil-[2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propil]-amina

Fez-se reagir 2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propionaldeído com dimetil amina para dar o composto em epígrafe:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,50 (s, 6H), 2,00 (s, 6H), 2,40 (s, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,89 (s, 1H).

1-Metil-4-[2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propil]-piperazina

Fez-se reagir 2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-



propionaldeído com N-metil piperazina para dar o composto em epígrafe: MS m/z 268,2 (M+1).

Os compostos seguintes foram preparados por métodos análogos ao descrito acima para Procedimento Geral G:

Éster metílico do ácido 2-(4-amino-imidazol-1-il)-2-metil-propiónico

Éster metílico do ácido 2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propiónico foi hidrogenado para dar o composto em epígrafe: MS m/z 184,1 (M+1).

1-(1-Etil-propil)-1H-imidazol-4-ilamina

1-(1-Etil-propil)-4-nitro-1H-imidazole foi hidrogenado para dar o composto em epígrafe: MS m/z 154,1 (M+1).

Éster metílico do ácido 3-(4-amino-imidazol-1-il)-butírico

Éster metílico do ácido 3-(4-nitro-imidazol-1-il)-butírico foi hidrogenado para dar o composto em epígrafe: MS m/z 184,2 (M+1).

Éster metílico do ácido 3-(4-amino-imidazol-1-il)-3-metil-butírico

Éster metílico do ácido 3-metil-3-(4-nitro-

imidazol-1-il)-butírico foi hidrogenado para dar o composto em epígrafe: MS m/z 198,1 (M+1).

Éster terc-butílico do ácido 4-(4-amino-imidazol-1-il)-piperidino-1-carboxílico

Éster terc-butílico do ácido 4-(4-nitro-imidazol-1-il)-piperidino-1-carboxílico foi hidrogenado para dar o composto em epígrafe.

1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-ilamina

4-[2-Metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propil]-morfolina foi hidrogenada para dar o composto em epígrafe; MS m/z 225,3 (M+1).

1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-ilamina

1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-4-nitro-1H-imidazole foi hidrogenado para dar o composto em epígrafe; MS m/z 209,1 (M+1).

1-[2-(2,2-Dimetil-propilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-ilamina

(2,2-Dimetil-propil)-[2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propil]-amina foi hidrogenada para dar o composto em epígrafe; MS m/z 253,3 (M+1).

1-[1,1-Dimetil-2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-etil]-1H-imidazol-4-ilamina

[2-Metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propil]-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina foi hidrogenada para dar o composto em epígrafe; MS m/z 237,2 (M+1).

1-(1,1-Dimetil-2-piperidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-ilamina

1-[2-Metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propil]-piperidino amina foi hidrogenada para dar o composto em epígrafe; MS m/z 223,2 (M+1).

1-[2-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-ilamina

2,6-Dimetil-4-[2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propil]-morfolina foi hidrogenado para dar o composto em epígrafe; MS m/z 253,2 (M+1).

1-(2-Dimetilamino-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-ilamina

Dimetil-[2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propil]-amina foi hidrogenada para dar o composto em epígrafe; MS m/z 183,3 (M+1).

Éster metílico do ácido ( $\alpha$ -Amino-imidazol-1-il)-acético

Éster metílico do ácido (4-nitro-imidazol-1-il)-

acético foi hidrogenado para dar o composto em epígrafe:  
Gc/MS m/z=185 (RT=3,49 min).

Éster metílico do ácido 2-(4-amino-2-metil-imidazol-1-il)-  
2-metil-propiónico

Éster metílico do ácido 2-metil-2-(2-metil-4-nitro-imidazol-1-il)-propiónico foi hidrogenado para dar o composto em epígrafe.

1-(2-Metoxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-ilamina

1-(2-Metoxi-1,1-dimetil-etil)-4-nitro-1H-imidazole foi hidrogenado para dar o composto em epígrafe:  
MS m/z 170,2 (M+1).

Éster metílico do ácido 4-(4-amino-imidazol-1-il)-benzóico

Éster metílico do ácido 4-(4-nitro-imidazol-1-il)-benzóico foi hidrogenado para dar o composto em epígrafe: MS m/z 218,2 (M+1).

1-{2-[(2,2-Dimetil-propil)-metil-amino]-1,1-dimetil-etil}-  
1H-imidazol-4-ilamina

(2,2-Dimetil-propil)-metil-[2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propil]-amina foi hidrogenada para dar o composto em epígrafe: MS m/z 239,2 (M+1).

1-[1,1-Dimetil-2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-1H-imidazol-4-ilamina

1-Metil-4-[2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propil]-piperazina foi hidrogenada para dar o composto em epígrafe.

Os compostos seguintes foram preparados por métodos análogos aos descritos acima para o Procedimento Geral A, procedimento de condensação geral (e):

Éster metílico do ácido 2-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-pentanoílamino)-imidazol-1-il]-2-metil-propiónico

Éster metílico do ácido 2-(4-amino-imidazol-1-il)-2-metil-propiónico foi condensado com (L)-N-Boc norvalina para dar o composto em epígrafe: MS m/z 353,3 (M+1).

Éster terc-butílico do ácido {1-[1-(1-etil-propil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoíl]-butil}-carbâmico

1-(1-Etil-propil)-1H-imidazol-4-ilamina foi condensada com (L)-N-Boc norvalina para dar o composto em epígrafe: MS m/z 383,1 (M+1).

Éster metílico do ácido 3-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-pentanoílamino)-imidazol-1-il]-butírico

Éster metílico do ácido 3-(4-amino-imidazol-1-

il)-butírico foi condensado com (L)-N-Boc norvalina para dar o composto em epígrafe: MS m/z 383,3 (M+1).

Éster metílico do ácido 3-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-pentanoílamino)-imidazol-1-il]-3-metil-butírico

Éster metílico do ácido 3-(4-amino-imidazol-1-il)-3-metil-butírico foi condensado com (L)-N-Boc norvalina para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 13,9, 19,0, 28,1, 28,5, 36,1, 47,2, 51,9, 54,4, 56,3, 79,7, 104,8, 131,3, 138,0, 155,6, 169,8, 170,0; MS m/z 397,3 (M+1).

Éster metílico do ácido 3-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-propionilamino)-imidazol-1-il]-3-metil-butírico

Éster terc-butílico do ácido 4-(4-amino-imidazol-1-il)-piperidino-1-carboxílico foi condensado com (L)-N-Boc alanina para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 19,9, 28,1, 28,2, 28,5, 47,1, 50,1, 51,9, 56,3, 79,7, 104,8, 131,1, 138,1, 155,4, 170,0, 170,2; MS m/z 369,1 (M+1).

Éster metílico do ácido 2-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-4-metil-pentanoílamino)-imidazol-1-il]-2-metil-propiónico

Éster metílico do ácido 2-(4-amino-imidazol-1-il)-2-metil-propiónico foi condensado com (L)-N-Boc isoleucina para dar o composto em epígrafe.

Éster metílico do ácido 2-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-propionilamino)-imidazol-1-il]-2-metil-propiónico

Éster metílico do ácido 2-(4-amino-imidazol-1-il)-2-metil-propiónico foi condensado com (L)-N-Boc alanina para dar o composto em epígrafe.

Éster terc-butílico do ácido {1-[1-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoíl]-butil}-carbâmico

1-(2-Metoxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-ilamina foi condensada com (L)-N-Boc alanina para dar o composto em epígrafe: MS m/z 369,3 (M+1).

#### Procedimento Geral I

#### Redução de Éster

Éster terc-butílico do ácido {1-[1-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoíl]-butil}-carbâmico

A uma solução de éster metílico do ácido 2-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-pentanoílamino)-imidazol-1-il]-2-metil-propiónico (9,6 g, 25,2 mmol) em 100 mL de éter dietílico a 0°C adiciona-se hidreto de alumínio e lítio 1,0 M (37,9 mL, 37,9 mmol) em éter dietílico gota a gota ao longo de 1 h. A reacção é agitada a 0°C durante 15 min e aquecida até à ta durante 1 h. A reacção é lentamente

desactivada com 200 mL de água e acetato de etilo (200 mL). A reacção é filtrada e a solução aquosa é extraída com acetato de etilo, seca, e concentrada. O resíduo resultante é purificado por cromatografia em gel de sílica para dar o composto em epígrafe (5,8 g); MS m/z 355,3 (M+1).

Os compostos seguintes foram preparados por métodos análogos aos descritos acima para o Procedimento Geral I:

Éster terc-butílico do ácido {1-[1-(3-hidroxi-1,1-dimetil-propil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoíl]-butil}-carbâmico

Éster metílico do ácido 3-[4-(2-terc-butoxi-carbonilamino-pentanoílamino)-imidazol-1-il]-3-metil-butírico foi reduzido para dar o composto em epígrafe: <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 14,0, 18,9, 28,6, 28,9, 29,2, 36,5, 44,9, 54,1, 57,4, 58,3, 79,9, 105,0, 131,4, 138,0, 155,7, 169,6; MS m/z 369,2 (M+1).

[1-(1,1-Dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico

[1-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico foi reduzida para dar o composto em epígrafe: MS m/z 353,3 (M+1).



Éster terc-butílico do ácido {1-[1-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoíl]-3-metil-butil}-carbâmico

Éster metílico do ácido 2-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-4-metil-pentanoílamino)-imidazol-1-il]-2-metil-propiónico foi reduzido para dar o composto em epígrafe.

Éster terc-butílico do ácido {1-[1-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoíl]-etil}-carbâmico

Éster metílico do ácido 2-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-propionilamino)-imidazol-1-il]-2-metil-propiónico foi reduzido para dar o composto em epígrafe.

#### Procedimento Geral J

##### Oxidação de Swern

Éster terc-butílico do ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoíl]-butil}-carbâmico

A uma solução de cloreto de oxalilo (1,2 mL, 14,1 mmol) em 110 mL de cloreto de metileno a -78°C adiciona-se DMSO (2,2 mL, 30,6 mmol) gota a gota. A reacção é agitada durante 20 min e adiciona-se éster terc-butílico do ácido {1-[1-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoíl]-butil}-carbâmico (4,2g, 11,8 mmol) em 10 mL de cloreto de metileno. A reacção é agitada durante 1 h, adiciona-se trietilamina (8,2 mL, 58,9 mmol) e a reacção é

aquecida a 0°C durante 20 min A reacção é desactivada com 100 mL de bicarbonato de sódio, extraída com cloreto de metileno, seca, e concentrada para dar o composto em epígrafe (4,5 g): MS m/z 353,2 (M+1).

Os compostos seguintes foram preparados por processos análogos aos descritos acima para o Procedimento Geral J:

Éster terc-butílico do ácido {1-[1-(1,1-dimetil-3-oxo-propil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoíl]-butil}-carbâmico

A oxidação do éster terc-butílico do ácido {1-[1-(3-hidroxi-1,1-dimetil-propil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoíl]-butil}-carbâmico deu o composto em epígrafe: <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 13,9, 19,0, 28,5, 28,6, 35,9, 54,5, 55,0, 56,1, 79,8, 104,6, 126,1, 131,1, 131,2, 135,4, 155,6, 170,0, 199,0; MS m/z 367,2 (M+1).

Éster terc-butílico do ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoíl]-3-metil-butil}-carbâmico

A oxidação do éster terc-butílico do ácido {1-[1-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoíl]-3-metil-butil}-carbâmico deu o composto em epígrafe.

Éster terc-butílico do ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoíl]-etil}-carbâmico

A oxidação do éster terc-butílico do ácido {1-[1-

(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoíl]-etil}-carbâmico deu o composto em epígrafe.

[1-(1,1-Dimetil-3-oxo-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico

A oxidação da [1-(3-hidroxi-1,1-dimetil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico deu o composto em epígrafe.

[1-(1,1-Dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico deu o composto em epígrafe: MS m/z 419,4 (M+1)

Oxidação do éster metílico do ácido 2-{4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoílamino]-imidazol-1-il}-2-metil-propiónico.

Os compostos seguintes foram preparados por processos análogos aos descritos acima para o Procedimento Geral B:

Éster terc-butílico do ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoíl]-butil}-carbâmico

A aminação redutiva de éster terc-butílico do ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoíl]-butil}-carbâmico com pirrolidina deu o composto em epígrafe: MS m/z 408,3 (M+1).

Éster terc-butílico do ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoíl]-butil}-carbâmico

A aminação redutiva do éster terc-butílico do ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoíl]-butil}-carbâmico com morfolina deu o composto em epígrafe: MS m/z 424,3 (M+1).

Éster terc-butílico do ácido {1-[1-(1,1-dimetil-3-pirrolidin-1-il-propil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoíl]-butil}-carbâmico

A aminação redutiva do éster terc-butílico do ácido {1-[1-(1,1-dimetil-3-oxo-propil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoíl]-butil}-carbâmico com pirrolidina deu o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 13,9, 19,0, 28,5, 28,6, 35,9, 54,5, 55,0, 56,1, 79,8, 104,6, 126,1, 131,1, 131,2, 135,4, 155,6, 170,0, 199,0; MS m/z 367,2 (M+1).

Éster terc-butílico do ácido {1-[1-(1,1-dimetil-3-morfolin-4-il-propil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoíl]-butil}-carbâmico

A aminação redutiva do éster terc-butílico do ácido {1-[1-(1,1-dimetil-3-oxo-propil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoíl]-butil}-carbâmico com morfolina deu o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,0, 19,0, 28,3, 28,5, 28,7, 36,3, 39,7, 53,9, 54,3, 57,3, 67,1, 79,5, 105,0, 131,3, 138,0, 155,6, 169,8; MS m/z 438,2 (M+1).

Éster terc-butílico do ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-pirro-  
lidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoíl]-etil}-carbâmico

A aminação redutiva do éster terc-butílico do ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamóil]-etil}-carbâmico com pirrolidina deu o composto em epígrafe.

Éster terc-butílico do ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-pirro-  
lidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoíl]-3-metil-butil}-  
carbâmico

A aminação redutiva do éster terc-butílico do ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoíl]-3-metil-butil}-carbâmico com pirrolidina deu o composto em epígrafe.

Éster terc-butílico do ácido {1-[7-(2,2-dimetil-propil)-  
5,5-dimetil-5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,5-a]pirazin-1-  
ilcarbamoíl]-butil}-carbâmico

A aminação redutiva do éster terc-butílico do ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamóil]-butil}-carbâmico com 2,2-dimetil propil amina deu éster terc-butílico do ácido (1-{1-[2-(2,2-dimetil-propil-amino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-ilcarbamoíl}-butil)-carbâmico: MS m/z 424,5 (M+1). O tratamento da amina acima referida com formol e ácido fórmico a 85°C seguido por purificação deu o composto em epígrafe.

Os compostos seguintes foram preparados por processos análogos aos descritos acima para o Procedimento Geral D:

Éster metílico do ácido 2-[4-(2-amino-pentanoílamino)-imidazol-1-il]-2-metil-propiónico

Éster metílico do ácido 2-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-pentanoílamino)-imidazol-1-il]-2-metil-propiónico foi desprotegido para dar o composto em epígrafe: MS m/z 283,1 (M+1).

[1-(1-Etil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico

Éster terc-butílico do ácido {1-[1-(1-etil-propil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoíl]-butil}-carbâmico foi desprotegido para dar o composto em epígrafe: MS m/z 253,1 (M+1).

Éster metílico do ácido 3-[4-(2-amino-pentanoílamino)-imidazol-1-il]-butírico

Éster metílico do ácido 3-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-pentanoílamino)-imidazol-1-il]-butírico foi desprotegido para dar o composto em epígrafe: MS m/z 283,2 (M+1).

Éster metílico do ácido 3-[4-(2-amino-pentanoílamino)-imidazol-1-il]-3-metil-butírico

Éster metílico do ácido 3-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-pentanoílamino)-imidazol-1-il]-3-metil-butírico foi desprotegido para dar o composto em epígrafe: MS m/z 297,2 (M+1).

Éster metílico do ácido 3-[4-(2-amino-propionilamino)-imidazol-1-il]-3-metil-butírico

Éster metílico do ácido 3-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-propionilamino)-imidazol-1-il]-3-metil-butírico foi desprotegido para dar o composto em epígrafe: MS m/z 269,2 (M+1).

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico

Éster terc-butílico do ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoíl]-butil}-carbâmico foi desprotegido para dar o composto em epígrafe: MS m/z 308,3 (M+1).

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico

Éster terc-butílico do ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoíl]-butil}-

carbâmico foi desprotegido para dar o composto em epígrafe:  
MS m/z 324,3 (M+1).

[1-(1,1-Dimetil-3-pirrolidin-1-il-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico

Éster terc-butílico do ácido {1-[1-(1,1-dimetil-3-pirrolidin-1-il-propil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoíl]-butil}-carbâmico foi desprotegido para dar o composto em epígrafe: MS m/z 322,2 (M+1).

[1-(1,1-Dimetil-3-morfolin-4-il-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico

Éster terc-butílico do ácido {1-[1-(1,1-dimetil-3-morfolin-4-il-propil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoíl]-butil}-carbâmico foi desprotegido para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 13,9, 19,0, 28,4, 28,5, 31,4, 36,8, 39,6, 53,9, 54,9, 57,4, 66,9, 104,9, 130,8, 137,6, 172,1; MS m/z 338,2 (M+1).

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-4-metil-pentanóico

Éster terc-butílico do ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoíl]-3-metil-butil}-carbâmico foi desprotegido para dar o composto em epígrafe.



2-Amino-N-1,1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-propionamida

Éster terc-butílico do ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoíl]-etil}-carbâmico foi desprotegido para dar o composto em epígrafe.

[1-(2-Metoxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico

Éster terc-butílico do ácido {1-[1-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoíl]-butil}-carbâmico foi desprotegido para dar o composto em epígrafe: MS m/z 269,3 (M+1).

[7-(2,2-Dimetil-propil)-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico

Éster terc-butílico do ácido {1-[7-(2,2-dimetil-propil)-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,5-a]pirazin-1-ilcarbamoíl]-butil}-carbâmico foi desprotegido para dar o composto em epígrafe: MS m/z 336,4 (M+1).

Os Exemplos seguintes foram preparados por processos análogos aos descritos acima para o Procedimento Geral A, procedimento de condensação (a):

Exemplo 1

Éster metílico do ácido 3-(4-[2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoílamino]-imidazol-1-il)-butírico

Éster metílico do ácido 3-[4-(2-amino-pentanoílamino)-imidazol-1-il]-butírico foi condensado com ácido (3,5-difluoro-fenil)-acético para dar o composto em epígrafe: Mistura de diastereómeros, MS m/z 437,2 (M+1). Os diastereómeros foram separados utilizando uma coluna Chiral OD, eluente heptano:etanol 85:15; caudal de 85 mL/min Diastereómero #1 (RT=9,39 min)  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 13,9, 18,9, 19,2, 21,5, 21,6, 28,3, 30,5, 35,9, 41,9, 42,2, 43,0, 50,6, 50,7, 52,1, 53,1, 102,7, 104,9, 112,3, 112,5, 132,2, 138,0, 169,2, 169,6, 170,7; MS m/z 437,2 (M+1) Diastereómero #2 (RT=13,6 min)  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 13,9, 18,9, 21,6, 35,8, 42,0, 43,1, 50,8, 52,1, 53,1, 102,9, 104,8, 112,3, 112,6, 132,4, 137,9, 169,3, 170,6; MS m/z 437,2 (M+1).

Exemplo 2

Éster metílico do ácido 3-{4-[2-(2-hidroxi-3-metil-butiril-amino)-pentanoílamino]-imidazol-1-il}-3-metil-butírico

Éster metílico do ácido 3-[4-(2-amino-pentanoílamino)-imidazol-1-il]-3-metil-butírico foi condensado com ácido (S)-2-hidroxi-3-metil-butírico para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 13,9, 16,0,

19,1, 19,4, 28,1, 32,2, 35,5, 47,1, 51,9, 52,7, 56,4,  
105,1, 131,1, 137,6, 169,6, 170,0, 174,0.

Exemplo 3

Éster metílico do ácido 3-(4-[2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-  
acetilamino]-pentanoílamino]-imidazol-1-il)-3-metil-  
butírico

Éster metílico do ácido 3-[4-(2-amino-penta-  
noílamino)-imidazol-1-il]-3-metil-butírico foi condensado  
com ácido (3,5-difluoro-fenil)-acético para dar o composto  
em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 13,9, 19,0, 27,9,  
28,1, 35,9, 42,7, 46,8, 51,8, 53,1, 56,3, 102,2, 102,5,  
102,7, 105,1, 112,2, 112,3, 112,4, 112,5, 131,3, 137,9,  
139,2, 161,8, 164,2, 164,3, 169,4, 169,9, 170,0; MS 451,2  
m/z (M+1).

Exemplo 4

Éster metílico do ácido 3-{4-[2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-  
butirilamino)-pentanoílamino]-imidazol-1-il}-3-metil-  
butírico

Éster metílico do ácido 3-[4-(2-amino-penta-  
noílamino)-imidazol-1-il]-3-metil-butírico foi condensado  
com ácido (S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butírico para dar o  
composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 13,9, 19,1,  
26,3, 28,1, 35,2, 35,3, 47,1, 51,9, 52,7, 56,4, 79,9,

105,0, 131,0, 137,6, 169,3, 170,1, 173,1; MS m/z 411,1 (M+1).

Exemplo 5

[1-(1-Etil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanóico

[1-(1-Etil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico foi condensada com ácido (S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butírico para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 10,8, 13,9, 19,0, 26,3, 28,8, 35,3, 35,6, 52,7, 62,9, 79,8, 104,8, 132,7, 137,9, 169,2, 172,9; MS 367,1 m/z (M+1).

Exemplo 6

[1-(1-Etil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico

[1-(1-Etil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico foi condensada com ácido (3,5-difluoro-fenil)-acético para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 10,7, 10,8, 13,9, 18,9, 28,8, 36,1, 43,0, 53,0, 62,9, 102,5, 102,7, 103,3, 104,5, 112,3, 112,4, 112,5, 112,6, 132,9, 138,0, 138,9, 161,9, 164,3, 164,5, 169,2, 169,5; MS 407,23 m/z (M+1).

Exemplo 7

[1-(1-Etil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanóico

[1-(1-Etil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico foi condensada com ácido (3,5-difluoro-fenil)-hidroxi-acético para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 10,7, 13,7, 13,7, 19,0, 19,1, 35,5, 35,7, 52,9, 53,2, 62,9, 73,4, 73,5, 103,4, 103,7, 105,0, 105,2, 109,6, 109,8, 109,9, 110,1, 132,5, 132,6, 137,4, 137,5, 144,1, 161,7, 161,9, 164,3, 169,2, 169,6, 171,8, 172,0; MS 423,21 m/z (M+1).

Exemplo 8

Éster metílico do ácido 2-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoílamino}-imidazol-1-il)-2-metil-propiónico

Éster metílico do ácido 2-[4-(2-amino-pentanoílamino)-imidazol-1-il]-2-metil-propiónico foi condensado com ácido (3,5-difluoro-fenil)-acético para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 13,9, 18,9, 26,1, 26,2, 35,9, 43,0, 53,1, 53,3, 61,2, 102,5, 102,8, 103,0, 106,1, 112,3, 112,4, 112,5, 112,6, 132,0, 137,6, 138,8, 161,8, 162,0, 164,3, 164,4, 169,3, 169,4, 172,6; MS 437,20 m/z (M+1).

Exemplo 9

Éster metílico do ácido 2-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanoílamino}-imidazol-1-il)-2-metil-propiónico

Éster metílico do ácido 2-[4-(2-amino-pentanoílamino)-imidazol-1-il]-2-metil-propiónico foi condensado com ácido (3,5-difluoro-fenil)-hidroxi-acético para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 13,7, 13,8, 19,0, 19,1, 26,0, 35,3, 35,7, 53,0, 53,2, 53,3, 61,2, 61,3, 73,3, 73,4, 103,5, 103,7, 106,1, 106,3, 109,6, 109,8, 110,1, 131,6, 131,8, 137,0, 137,1, 144,0, 161,9, 164,3, 169,3, 169,6, 171,9, 172,0, 172,5; MS 453,20 m/z (M+1).

Exemplo 10

Éster metílico do ácido 2-{4-[2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoílamino]-imidazol-1-il}-2-metil-propiónico

Éster metílico do ácido 2-[4-(2-amino-pentanoílamino)-imidazol-1-il]-2-metil-propiónico foi condensado com ácido (S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butírico para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 13,9, 19,1, 26,1, 26,2, 26,3, 35,3, 35,5, 52,6, 53,3, 61,1, 79,6, 106,1, 131,9, 137,5, 169,6, 172,7, 173,1; MS 397,23 m/z (M+1).

Exemplo 11

Éster metílico do ácido 2-{4-[2-(2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-pentanoílamino]-imidazol-1-il}-2-metil-propiónico

Éster metílico do ácido 2-[4-(2-amino-pentanoílamino)-imidazol-1-il]-2-metil-propiónico foi condensado com ácido (S)-2-hidroxi-3-metil-butírico para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 13,8, 15,9, 19,1, 19,4, 26,1, 26,2, 32,1, 35,5, 52,6, 53,3, 61,2, 76,4, 106,1, 131,9, 137,5, 169,6, 172,6, 173,9; MS 383,2 m/z (M+1).

Exemplo 12

Éster metílico do ácido 3-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-propionilamino}-imidazol-1-il)-3-metil-butírico

Éster metílico do ácido 3-[4-(2-amino-propionilamino)-imidazol-1-il]-3-metil-butírico foi condensado com ácido (3,5-difluoro-fenil)-acético para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 19,6, 28,1, 28,2, 3,0, 46,9, 49,1, 51,9, 56,4, 102,5, 102,8, 103,0, 105,1, 112,3, 112,5, 112,6, 131,0, 137,9, 138,7, 164,3, 169,1, 170,0; MS 423,2 m/z (M+1).

Exemplo 13

Éster metílico do ácido 3-{4-[2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-3-metil-butírico

Éster metílico do ácido 3-[4-(2-amino-propionilamino)-imidazol-1-il]-3-metil-butírico foi condensado com ácido (S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butírico para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 19,2, 26,2, 28,1, 28,2, 35,2, 47,1, 48,6, 51,9, 56,4, 79,7, 105,1, 112,4, 131,0, 137,7, 169,7, 170,0, 173,0; MS 383,3 m/z (M+1).

Exemplo 14

Éster terc-butílico do ácido 4-(4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)-acetilamino]-pentanoílamino]-imidazol-1-il)-piperidino-1-ácido carboxílico

Éster terc-butílico do ácido 4-(4-amino-imidazol-1-il)-piperidino-1-carboxílico foi condensado com ácido (L)-2-[2-(3,5-difluorofenil)-acetilamino]-pentanóico para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 13,9, 18,9, 28,6, 33,1, 36,0, 43,1, 53,0, 55,8, 80,2, 102,6, 102,9, 105,7, 112,3, 112,5, 112,6, 131,4, 137,8, 154,6, 169,1, 169,4; MS 520,2 m/z (M+1).



Exemplo 15

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-  
amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-  
pentanóico

Éster [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico foi condensado com ácido (3,5-difluoro-fenil)-acético para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,0, 18,9, 24,3, 24,8, 25,2, 26,6, 35,8, 35,9, 43,2, 53,2, 56,0, 59,4, 67,2, 102,6, 102,9, 103,1, 105,5, 112,4, 112,4, 112,5, 112,6, 131,6, 137,4, 138,7, 138,8, 161,9, 162,1, 164,4, 164,5, 169,2, 169,2; MS m/z 462,2 (M+1).

Exemplo 16

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-  
amida do ácido 2-[2-(3-trifluorometil-fenil)-acetilamino]-  
pentanóico

Éster [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico foi condensado com ácido (3-trifluorometilfenil)-acético para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 13,9, 18,9, 24,2, 26,5, 35,9, 43,2, 53,1, 55,9, 59,3, 67,1, 105,4, 124,1, 126,2, 129,2, 131,5, 132,9, 136,2, 137,4, 169,3, 169,7; MS m/z 494,38 (M+1).

Exemplo 17

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-  
amida do ácido 2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-acetilamino]-  
pentanóico

Éster [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico foi condensado com ácido (3-trifluorometoxifenil)-acético para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 13,8, 18,8, 24,2, 26,5, 35,7, 43,2, 53,1, 55,9, 59,3, 67,1, 105,4, 119,7, 122,0, 127,9, 130,2, 131,3, 137,3, 137,4, 169,2, 169,7; MS m/z 510,3 (M+1).

Exemplo 18

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-  
amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-  
pentanóico

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico foi condensada com ácido (3,5-difluoro-fenil)-acético para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,0, 19,0, 25,8, 35,7, 43,1, 53,3, 55,5, 59,7, 67,4, 68,6, 102,9, 105,4, 112,4, 112,6, 130,9, 136,7, 169,4, 169,5; MS m/z 478,2 (M+1).

Exemplo 19

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-  
amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetil-  
amino]-pentanóico

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico foi condensado com ácido (3,5-difluoro-fenil)-hidroxi-acético para dar o composto em epígrafe: MS m/z 478,3 (M+1); os diastereómeros foram separados utilizando uma coluna S,S-Whelk-O1 (5 cm x 25 cm), eluindo com heptano:iPrOH 70:30 a um caudal de 110 mL/min.

Exemplo 20

[1-(1-Etil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanóico

[1-(1-Etil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico foi condensada com ácido (3,5-difluoro-fenil)-hidroxi-acético para dar o composto em epígrafe: <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10,7, 13,7, 13,7, 19,0, 19,1, 35,5, 35,7, 52,9, 53,2, 62,9, 73,4, 73,5, 103,4, 103,7, 105,0, 105,2, 109,6, 109,8, 109,9, 110,1, 132,5, 132,6, 137,4, 137,5, 144,1, 161,7, 161,9, 164,3, 169,2, 169,6, 171,8, 172,0; MS 423,21 m/z (M+1); Os diastereómeros foram separados utilizando uma coluna Chiralpak AD, eluente heptano:etanol 50:50; caudal de 275 mL/min.

Exemplo 21

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-  
amida do ácido 2-[2-(4-fenil-tiazol-2-il)-acetilamino]-  
pentanóico

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico foi condensada com ácido (4-fenil-tiazol-2-il)-acético para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 13,9, 19,0, 24,2, 25,6, 26,6, 26,7, 35,2, 40,3, 53,6, 55,9, 59,1, 67,2, 105,3, 113,2, 126,5, 128,4, 129,0, 131,4, 134,2, 137,4, 155,5, 163,4, 167,3, 168,6; MS m/z 509,4 (M+1).

Exemplo 22

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-  
amida do ácido 2-[2-(3-trifluorometil-fenil)-acetilamino]-  
pentanóico

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico foi condensada com ácido (3-trifluorometilfenil)-acético para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 13,9, 18,9, 25,9, 35,9, 43,2, 53,1, 55,5, 59,2, 67,4, 68,8, 105,3, 112,5, 124,1, 124,2, 126,2, 126,3, 129,3, 131,7, 132,9, 136,1, 137,5, 169,3, 169,7; MS m/z 510,4 (M+1).

Exemplo 23

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-  
amida do ácido 2-(2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-penta-  
nóico

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico foi condensada com ácido (S)-2-hidroxi-3-metil-butírico para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 12,7, 15,2, 18,4, 18,9, 22,8, 25,3, 31,8, 33,9, 53,0, 56,8, 60,7, 63,3, 75,8, 107,5, 130,8, 131,1, 171,7, 175,7; MS m/z 408,5 (M+1).

Exemplo 24

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-  
amida do ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-  
pentanóico

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico foi condensada com ácido (S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butírico para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 12,7, 18,9, 22,8, 25,2, 25,4, 33,9, 34,8, 53,0, 56,8, 60,5, 63,3, 79,0, 107,5, 131,2, 171,8, 174,8; MS m/z 422,4 (M+1).

Exemplo 25

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-  
amida do ácido 2-(2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-penta-  
nóico

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico foi condensada com ácido (S)-2-hidroxi-3-metil-butírico para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 13,9, 16,1, 19,1, 19,4, 25,9, 32,3, 35,4, 52,8, 55,5, 59,2, 67,4, 68,8, 105,3, 131,3, 137,2, 169,4, 174,1; MS m/z 424,4 (M+1).

Exemplo 26

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-  
amida  
do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-  
pentanóico

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico foi condensado com ácido (3,5-difluoro-fenil)-hidroxi-acético para dar o composto em epígrafe:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0,8 (m, 3H), 1,40 (m, 2H), 1,48 (s, 2H), 1,70 (m, 2H), 2,20 (m, 4H), 2,42 (m, 2H), 3,58 (m, 4H), 4,80 (m, 0,5H), 4,90 (m, 0,5H), 5,12 (m, 0,5H), 5,20 (m, 0,5H), 6,72 (m, 1H) 7,08 (m, 2H), 7,39 (s, 0,5H) 7,40 (s, 0,5H), 7,46 (s, 0,5H), 7,47 (s, 0,5H); MS m/z 494,4 (M+1).

Exemplo 27

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-  
amida do ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilamino)-pen-  
tanóico

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imida-  
zol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico foi condensada  
com ácido (S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butírico para dar o  
composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 13,9, 19,2,  
25,9, 26,4, 35,2, 35,3, 52,8, 55,5, 59,1, 67,5, 68,9, 80,0,  
105,2, 131,3, 137,2, 169,1, 173,3; MS m/z 438,2 (M+1).

Exemplo 28

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-  
amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-4-  
metil-pentanóico

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imida-  
zol-4-il]-amida do ácido 2-amino-4-metil-pentanóico foi  
condensada com ácido (3,5-difluoro-fenil)-acético para dar  
o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 22,5,  
22,9, 24,2, 25,0, 26,6, 26,7, 42,9, 43,1, 51,9, 56,0, 59,3,  
67,3, 102,9, 105,5, 112,3, 112,6, 131,9, 137,4, 169,1,  
169,4; MS m/z 476,3 (M+1).

Exemplo 29

2-[2-(3,5-Difluoro-fenil)-acetilamino]-N-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-propionamida

2-Amino-N-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-propionamida foi condensada com ácido (3,5-difluoro-fenil)-acético para dar o composto em epígrafe:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz) 1,41 (d, 3H), 1,51 (s, 6H), 1,48 (s, 4H), 2,32 (s, 4H), 2,7 (s, 2H), 3,5 (s, 2H), 4,88-4,83 (m, 1H), 7,44 (d, 1H,  $J=1,4$  Hz), 6,63-6,68 (m, 1H), 6,71-6,90 (M, 2h), 7,58 (d, 1H,  $J=1,7$  Hz), 11,8 (s largo, 1H) MS m/z 434,2 (M+1).

Exemplo 30

Éster metílico do ácido (4-[2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoílamino]-imidazol-1-il)-acético

Éster metílico do ácido (4-amino-imidazol-1-il)-acético foi condensado com ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 13,5, 19,1, 33,8, 42,3, 50,3, 53,6, 54,5, 102,2, 102,5, 102,7, 109,9, 112,4, 112,6, 130,0, 131,4, 139,0, 161,9, 164,2, 166,5, 171,4; MS m/z 409,1 (M+1).



Exemplo 31

Éster metílico do ácido 2-(4-[2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoílamino]-2-metil-imidazol-1-il)-2-metil-propiónico

Éster metílico do ácido 2-(4-amino-2-metil-imidazol-1-il)-2-metil-propiónico foi condensado com ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 13,8, 14,7, 18,9, 26,1, 26,7, 35,5, 42,9, 53,3, 61,1, 102,7, 105,3, 112,3, 112,5, 134,9, 138,9, 140,9, 169,5, 169,7, 173,4; MS m/z 451,2 (M+1).

Exemplo 32

[1-(2-Metoxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico

[1-(2-Metoxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico foi condensada com ácido (3,5-difluoro-fenil)-acético para dar o composto em epígrafe:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0,85 (t, 3H, J=7), 1,3 (m, 2H), 1,54 (s, 6H), 1,65 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 4,76, (m, 1H), 6,56 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,65 (s, 1H); MS m/z 423,3 (M+1).

Exemplo 33

Éster metílico do ácido 4-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoílamino]-imidazol-1-il)-benzóico

Éster metílico do ácido 4-(4-amino-imidazol-1-il)-benzóico foi condensado com ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,0, 19,0, 35,8, 43,1, 52,6, 53,3, 102,7, 103,0, 103,2, 106,1, 112,4, 112,6, 120,4, 129,2, 131,7, 132,1, 138,6, 139,0, 140,6, 161,9, 162,1, 164,4, 166,2, 169,6, 169,8; MS m/z 471,2 (M+1).

Exemplo 34

{1-[1-(2,2-Dimetil-propil)-pirrolidin-3-il]-1H-imidazol-4-il}-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico

1-[1-(2,2-Dimetil-propil)-pirrolidin-3-il]-1H-imidazol-4-ilamina foi condensada com ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,0, 18,9, 28,6, 33,0, 33,4, 35,9, 43,1, 53,1, 55,7, 57,3, 63,5, 68,3, 102,6, 102,8, 103,1, 106,6, 112,3, 112,5, 112,6, 132,1, 137,7, 138,8, 161,9, 164,5, 169,1; MS m/z 476,2 (M+1).

Os Exemplos seguintes foram preparados por processos análogos ao descrito acima para Procedimento Geral B, procedimento de aminação reductiva (a):

Exemplo 35

Éster metílico do ácido 3-{4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoílamino]-imidazol-1-il}-butírico

Fez-se reagir éster metílico do ácido 3-[4-(2-amino-pentanoílamino)-imidazol-1-il]-butírico com 6,8-difluoro-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona para dar o composto em epígrafe: MS m/z 449,3 (M+1).

Exemplo 36

Éster metílico do ácido 2-{4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoílamino]-imidazol-1-il}-2-metil-propiónico

Fez-se reagir éster metílico do ácido 2-[4-(2-amino-pentanoílamino)-imidazol-1-il]-2-metil-propiónico com 6,8-difluoro-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OH}$ ) 13,0, 18,1, 24,5, 25,4, 25,8, 27,5, 32,8, 53,1, 53,2, 57,9, 64,7, 100,8, 101,1, 109,9, 110,4, 110,8, 115,8, 128,4, 131,6, 132,3, 139,1, 139,3, 159,5, 160,2, 166,8, 171,2; MS 449,3 m/z (M+1).

Exemplo 37

[1-(1-Etil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico

Fez-se reagir [1-(1-etil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico com 6,8-difluoro-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 10,9, 14,1, 14,2, 19,5, 19,6, 28,2, 28,6, 28,7, 28,9, 29,6, 29,9, 36,5, 36,6, 51,9, 52,3, 60,1, 60,6, 62,9, 100,7, 100,9, 101,2, 104,2, 110,5, 110,6, 110,8, 118,2, 118,5, 132,4, 137,9, 138,0, 139,6, 139,9, 159,8, 162,1, 162,2, 172,2, 172,4; MS 419,2 m/z (M+1).

Exemplo 38

Éster metílico do ácido 3-{4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoílamino]-imidazol-1-il}-3-metil-butírico

Fez-se reagir éster metílico do ácido 3-[4-(2-amino-pentanoílamino)-imidazol-1-il]-3-metil-butírico com 6,8-difluoro-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,1, 16,7, 19,5, 19,6, 28,2, 28,7, 29,6, 29,8, 36,5, 47,2, 51,9, 52,1, 52,7, 56,3, 60,2, 60,9, 101,1, 104,4, 110,6, 130,5, 137,7, 170,0; MS 463,3 m/z (M+1).

Exemplo 39

[1-(2-Isopropilamino-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-  
amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pen-  
tanóico

Fez-se reagir [1-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico com isopropilamina para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,0, 18,9, 23,3, 26,5, 35,9, 43,2, 49,3, 53,2, 57,7, 59,0, 102,6, 102,9, 103,1, 105,1, 112,4, 112,4, 112,5, 112,6, 131,7, 137,7, 138,7, 161,9, 162,1, 164,4, 164,5, 169,1; MS m/z 450,2 (M+1).

Exemplo 40

[1-(1,1-Dimetil-2-metilamino-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida  
do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico

Fez-se reagir [1-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico com metilamina para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 13,9, 19,0, 26,5, 26,6, 36,0, 37,2, 43,1, 46,0, 53,2, 58,8, 62,6, 102,6, 102,8, 103,1, 105,1, 112,3, 112,6, 131,6, 137,8, 138,8, 162,0, 164,5, 169,2, 169,3; MS m/z 422,2 (M+1).

Exemplo 41

[1-(2-Benzilamino-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico

Fez-se reagir [1-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico com benzilamina para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,0, 18,9, 26,4, 26,5, 36,0, 43,1, 53,2, 54,1, 59,0, 59,3, 102,6, 102,9, 103,1, 105,2, 112,4, 112,6, 127,2, 128,2, 128,6, 131,7, 137,8, 138,8, 140,3, 161,9, 164,4, 164,5, 169,2; MS m/z 498,1 (M+1).

Exemplo 42

{1-[2-(2,2-Dimetil-propilamino)-1,1-dimetil-etil-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico

Fez-se reagir [1-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico com 2,2-dimetil-propilamina para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,0, 18,9, 26,3, 26,4, 27,8, 32,1, 35,9, 43,1, 53,2, 59,3, 61,2, 63,0, 102,6, 102,8, 103,1, 105,2, 112,3, 112,6, 131,7, 137,6, 138,8, 162,0, 164,4, 164,5, 169,2, 169,3; MS m/z 478,2 (M+1).

Exemplo 43

[1-(2-Dimetilamino-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico

Fez-se reagir [1-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico com dimetilamina para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,0, 18,9, 26,1, 26,2, 35,9, 43,2, 47,9, 53,1, 59,3, 69,9, 102,9, 105,4, 112,4, 112,6, 131,7, 137,5, 169,2; MS m/z 436,2 (M+1).

Exemplo 44

{1-[1,1-Dimetil-2-(1-fenil-etilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico

Fez-se reagir [1-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico com 1-fenil-etilamina para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,0, 19,0, 24,9, 26,0, 27,0, 36,0, 43,2, 53,2, 57,9, 58,6, 58,9, 102,6, 102,9, 103,1, 105,2, 112,4, 112,6, 112,6, 126,8, 127,1, 128,6, 131,7, 137,8, 138,8, 145,7, 161,9, 164,4, 164,5, 169,3; MS m/z 512,3 (M+1).

Exemplo 45

[1-(1,1-Dimetil-3-morfolin-4-il-propil)-1H-imidazol-4-il]-  
amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-  
pentanóico

Fez-se reagir [1-(1,1-dimetil-3-oxo-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico com morfolina para dar o composto em epígrafe: MS m/z 492,2 (M+1).

Exemplo 46

[1-(1,1-Dimetil-3-pirrolidin-1-il-propil)-1H-imidazol-4-  
il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-  
pentanóico

Fez-se reagir [1-(1,1-dimetil-3-oxo-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico com pirrolidina para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,0, 18,9, 23,6, 28,4, 28,7, 36,0, 42,1, 43,2, 51,3, 53,1, 54,4, 57,5, 103,0, 105,3, 112,4, 112,6, 131,2, 137,8, 169,0, 169,2. MS m/z 476,2 (M+1).

Exemplo 47

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-  
amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-nafta-  
len-2-ilamino)-pentanóico



Fez-se reagir [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico com 6,8-difluoro-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,2, 19,5, 19,6, 24,3, 26,6, 26,7, 28,2, 28,3, 28,8, 28,9, 29,7, 29,8, 36,6, 36,6, 52,1, 52,6, 56,0, 59,1, 59,1, 60,2, 60,8, 67,3, 100,8, 101,1, 101,3, 104,8, 110,5, 110,7, 131,1, 137,4, 172,2, 172,4; MS m/z 474,3 (M+1).

#### Exemplo 48

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-  
amida do ácido 2-(5-cloro-indan-2-ilamino)-pentanóico

Fez-se reagir [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico com 5-cloro-indan-2-ona para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,2, 19,5, 24,3, 26,6, 26,7, 36,4, 39,3, 39,8, 40,0, 40,4, 56,0, 59,1, 59,2, 61,4, 67,3, 104,8, 125,1, 125,2, 125,9, 126,0, 126,9, 126,9, 131,2, 137,3, 140,1, 143,2, 143,6, 172,0; MS m/z 458,4 (M+1).

#### Exemplo 49

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-  
amida do ácido 2-(indan-2-ilamino)-pentanóico

Fez-se reagir [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-

etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico com 2-indanona para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,2, 19,5, 24,3, 26,6, 26,7, 36,4, 39,9, 40,6, 56,0, 59,0, 61,4, 67,3, 104,8, 124,9, 125,0, 126,7, 126,8, 131,2, 137,4, 141,2, 141,7, 172,2; MS m/z 424,4 (M+1).

#### Exemplo 50

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico

Fez-se reagir [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico com 6-fluoro-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,2, 19,6, 19,6, 24,3, 26,6, 28,1, 28,3, 29,2, 30,1, 35,9, 36,5, 36,6, 36,7, 53,2, 53,4, 56,0, 59,1, 60,4, 60,7, 67,3, 104,7, 104,8, 112,9, 113,1, 114,8, 114,9, 115,0, 115,1, 130,2, 130,7, 130,8, 130,8, 131,1, 137,3, 137,8, 138,1, 160,1, 162,5, 172,5; MS m/z 456,4 (M+1).

#### Exemplo 51

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6-cloro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico

Fez-se reagir [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-

etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico com 6-cloro-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,2, 19,6, 19,6, 24,3, 26,6, 27,9, 28,0, 29,2, 30,0, 36,0, 36,5, 36,6, 36,9, 53,1, 53,3, 56,0, 59,1, 60,5, 60,8, 67,3, 104,7, 126,1, 128,5, 128,7, 130,7, 130,8, 131,2, 131,5, 131,6, 133,6, 137,3, 137,7, 138,0, 172,4; MS m/z 472,4 (M+1).

Exemplo 52

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-dicloro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico

Fez-se reagir [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico com 6,8-dicloro-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,2, 19,5, 19,6, 24,3, 26,6, 26,6, 26,7, 28,5, 29,5, 34,0, 34,7, 36,6, 52,5, 53,2, 56,0, 59,1, 59,2, 60,1, 60,8, 67,3, 104,8, 126,7, 127,2, 127,3, 131,1, 131,5, 131,7, 131,8, 131,9, 135,3, 137,3, 139,7, 140,0, 172,2, 172,4; MS m/z 506,4, 508,4 (M+1).

Exemplo 53

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(5,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico

Fez-se reagir [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico com 5,7-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,2, 19,5, 19,6, 21,0, 24,3, 25,3, 25,6, 26,6, 29,7, 30,7, 36,6, 37,1, 38,0, 53,0, 53,3, 56,0, 59,1, 60,4, 60,8, 67,3, 104,7, 127,9, 28,0, 128,6, 128,7, 131,1, 131,3, 131,6, 134,6, 135,1, 135,2, 136,4, 137,3, 172,5, 172,6; MS m/z 466,5 (M+1).

#### Exemplo 54

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico

Fez-se reagir [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico com 3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,2, 19,5, 19,6, 24,3, 26,6, 28,0, 28,3, 29,5, 30,5, 36,5, 36,6, 36,7, 37,5, 53,3, 53,6, 56,0, 59,1, 60,4, 60,8, 67,3, 104,7, 126,0, 126,1, 126,2, 128,8, 128,9, 129,5, 129,6, 131,1, 134,8, 135,3, 135,9, 136,3, 137,3, 172,6; MS m/z 438,5 (M+1).

#### Exemplo 55

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6-isopropil-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico

Fez-se reagir [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico com 6-isopropil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,2, 19,5, 19,6, 24,3, 26,6, 26,7, 28,2, 28,5, 29,6, 30,6, 33,9, 36,4, 36,5, 37,3, 53,4, 53,8, 56,0, 59,1, 60,4, 60,8, 67,3, 104,7, 124,2, 126,7, 126,8, 129,5, 129,6, 131,1, 132,2, 132,7, 135,7, 136,0, 137,3, 146,7, 146,8, 172,5, 172,6; MS m/z 480,5 (M+1).

#### Exemplo 56

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etilamino]-pentanóico

Fez-se reagir [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico com 1-(2-fluoro-fenil)-propan-2-ona para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,2, 19,0, 19,4, 20,2, 21,2, 24,3, 26,6, 36,1, 36,5, 37,1, 37,3, 53,8, 54,3, 56,0, 59,0, 60,6, 61,2, 67,3, 104,7, 115,4, 115,6, 124,1, 124,2, 126,1, 128,2, 128,2, 131,1, 131,8, 131,9, 137,3, 162,7, 172,5; MS m/z 444,4 (M+1).

#### Exemplo 57

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[1-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-pentanóico

Fez-se reagir [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico com 1-(3-trifluorometil-fenil)-propan-2-ona para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,0, 14,2, 19,1, 19,5, 20,0, 21,1, 24,3, 26,6, 26,6, 36,1, 36,5, 43,5, 44,1, 54,6, 55,2, 56,0, 59,1, 60,8, 61,1, 67,3, 104,6, 104,7, 123,4, 126,2, 129,0, 129,2, 131,1, 133,0, 137,2, 140,1, 172,3; MS m/z 494,3 (M+1).

Exemplo 58

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(5,7-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico

Fez-se reagir [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico com 5,7-difluoro-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,2, 19,6, 19,6, 20,6, 24,3, 26,6, 28,4, 29,3, 36,5, 36,6, 37,1, 52,6, 56,0, 59,1, 60,6, 67,2, 101,3, 104,7, 111,2, 131,1, 172,3; MS m/z 474,4 (M+1).

Exemplo 59

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6-bromo-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico

Fez-se reagir [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico com 6-bromo-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,2, 19,6, 19,6, 24,3, 26,6, 27,8, 28,0, 29,1, 30,0, 36,0, 36,5, 36,6, 36,9, 53,0, 53,1, 56,0, 59,1, 59,1, 60,5, 60,7, 67,3, 104,7, 104,8, 119,6, 119,7, 129,0, 131,1, 131,1, 131,5, 131,6, 133,7, 134,2, 127,3, 137,3, 138,2, 138,5, 172,4, 172,4; MS m/z 516,3, 518,3 (M+1).

#### Exemplo 60

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-etilamino]-pentanóico

Fez-se reagir [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico com (3,5-difluoro-fenil)-acetaldeído para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,1, 19,4, 24,3, 26,7, 36,0, 36,4, 50,0, 56,0, 59,1, 63,1, 67,2, 101,8, 102,1, 102,3, 104,8, 111,5, 111,8, 131,2, 137,3, 143,5, 162,0, 162,1, 164,5, 164,6, 171,7; MS m/z 448,4 (M+1).

#### Exemplo 61

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-1-metil-etil-amino]-pentanóico

Fez-se reagir [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico com 1-(3,5-difluoro-fenil)-propan-2-ona para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,0, 14,1, 19,2, 19,5, 20,1, 21,1, 24,3, 26,6, 36,1, 36,6, 43,6, 44,1, 54,4, 54,9, 56,0, 59,1, 59,1, 60,9, 61,1, 67,3, 101,8, 101,9, 102,0, 102,2, 102,3, 102,4, 104,7, 104,7, 112,0, 112,1, 112,2, 112,3, 112,3, 112,4, 112,5, 131,1, 137,2, 137,3, 143,1, 143,1, 161,8, 162,0, 164,3, 164,4, 172,1, 172,4; MS m/z 462,4 (M+1).

Exemplo 62

[1-(1-Etil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico

Fez-se reagir [1-(1-etil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico com 6,8-difluoro-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 10,9, 14,1, 14,2, 19,5, 19,6, 28,2, 28,6, 28,7, 28,9, 29,6, 29,9, 36,5, 36,6, 51,9, 52,3, 60,1, 60,6, 62,9, 100,7, 100,9, 101,2, 104,2, 110,5, 110,6, 110,8, 118,2, 118,5, 132,4, 137,9, 138,0, 139,6, 139,9, 159,8, 162,1, 162,2, 172,2, 172,4; MS 419,2 m/z (M+1); separação quiral utilizando uma coluna Chiralpak AD, eluente heptano:etanol 85:15; caudal de 275 mL/min.



Exemplo 63

[1-(1,1-Dimetil-3-morfolin-4-il-propil)-1H-imidazol-4-il]-  
amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-nafta-  
len-2-ilamino)-pentanóico

Fez-se reagir [1-(1,1-dimetil-3-morfolin-4-il-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico com 6,8-difluoro-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR 14,2, 19,5, 19,6, 28,2, 28,3, 28,5, 28,6, 28,6, 28,7, 28,8, 29,7, 29,8, 30,8, 36,5, 36,6, 39,8, 52,3, 52,7, 54,0, 57,2, 57,3, 60,3, 60,8, 67,1, 100,8, 101,1, 101,3, 104,6, 104,7, 110,5, 110,6, 110,8, 110,9, 130,5, 137,6, 137,7, 139,9, 159,7, 162,3, 172,3, 172,5; MS m/z 504,2 (M+1).

Exemplo 64

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-  
amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-nafta-  
len-2-ilamino)-pentanóico

Fez-se reagir [1-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico com 6,8-difluoro-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona para dar o composto em epígrafe: Diast #1 (RT 12 min) 14,2, 19,5, 2,9, 26,0, 28,2, 28,9, 29,7, 36,5, 52,9, 55,5, 58,9, 60,9, 67,5, 68,9, 101,1, 104,5, 110,7, 131,2, 137,4, 172,4; MS m/z 490,3 (M+1). Diast #2 (RT 18 min) 14,2, 19,6, 25,9, 26,0,

28,3, 28,9, 29,6, 36,5, 52,5, 55,5, 58,8, 60,4, 67,5, 68,9, 101,1, 104,5, 110,6, 131,2, 137,3, 172,2; MS m/z 490,3 (M+1). Separação quiral utilizando uma coluna Kromasil TBB, eluente heptano/IPA 95/5, caudal de 85 mL/min.

#### Exemplo 65

{1-[1,1-Dimetil-2-(1-fenil-etilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico

Fez-se reagir [1-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico com 1-fenil-etilamina para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 13,9, 18,9, 24,9, 25,9, 26,9, 36,0, 43,1, 53,1, 57,9, 58,5, 58,9, 102,6, 102,9, 103,1, 105,2, 112,3, 112,5, 112,6, 126,7, 127,1, 128,6, 131,7, 137,7, 138,7, 145,7, 161,9, 164,4, 164,5, 169,2; MS m/z 512,3 (M+1).

#### Exemplo 66

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-dicloro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico

Fez-se reagir [1-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico com 6,8-dicloro-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona para dar o

composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,2, 19,5, 25,9, 26,0, 28,5, 29,4, 34,0, 34,6, 36,5, 52,7, 53,4, 55,5, 58,9, 60,9, 67,5, 68,9, 104,6, 126,7, 127,2, 127,3, 131,2, 131,4, 131,8, 137,4, 139,9.

Exemplo 67

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-4-metil-pentanóico

Fez-se reagir [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-4-metil-pentanóico com 6,8-dicloro-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona para dar o composto em epígrafe: MS m/z 448,4 (M+1).

Exemplo 68

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-N-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-propionamida

Fez-se reagir 2-amino-N-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-propionamida com 6,8-dicloro-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 20,5, 24,2, 26,6, 28,2, 28,9, 29,0, 29,5, 29,7, 51,9, 52,3, 55,5, 56,0, 56,0, 59,1, 59,1, 67,2, 100,7, 101,0, 101,2, 104,8, 110,6, 110,8, 118,1, 131,1, 137,3, 139,9, 159,8, 162,3, 172,5, 172,6; MS m/z 446,2 (M+1).

Exemplo 69

[1-(2-Dimetilamino-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-  
amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-nafta-  
len-2-ilamino)-pentanóico

Fez-se reagir [1-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico com dimetil amina para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,2, 19,5, 19,6, 26,2, 26,2, 26,3, 28,2, 28,3, 28,8, 29,6, 29,8, 36,6, 48,0, 52,3, 52,8, 58,9, 59,0, 60,3, 60,8, 70,0, 101,0, 104,6, 110,7, 131,2, 137,3, 159,8, 162,2, 172,4, 183,1, 183,9; MS m/z 448,4 (M+1).

Exemplo 70

Éster metílico do ácido 4-{4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoílamino]-imidazol-1-il}-benzóico

Fez-se reagir éster metílico do ácido 4-[4-(2-amino-pentanoílamino)-imidazol-1-il]-benzóico com 6,8-difluoro-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona para dar o composto em epígrafe: MS m/z 483,2 (M+1).

Exemplo 71

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-  
amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetra-  
hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico

Fez-se reagir [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico com 6,8-difluoro-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,3, 19,4, 19,7, 22,5, 23,0, 24,3, 24,8, 26,3, 26,6, 27,4, 27,5, 29,7, 36,4, 37,1, 38,0, 45,8, 47,6, 56,0, 59,2, 60,7, 62,5, 63,0, 65,5, 67,3, 104,7, 104,8, 111,0, 110,2, 112,5, 131,1, 131,2, 137,2, 172,2; MS m/z 502,3. (M+1).

Exemplo 72

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-  
amida do ácido 2-(6-isopropil-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-  
2-ilamino)-pentanóico

Fez-se reagir [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico com 6-isopropil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,1, 19,5, 19,6, 24,2, 26,6, 26,7, 28,2, 28,4, 29,6, 30,6, 33,9, 36,3, 36,5, 37,2, 53,4, 53,7, 56,0, 59,1, 60,3, 60,8, 67,3, 104,6, 124,1, 126,7, 126,8, 129,5, 129,6, 131,1, 132,1,

135,7, 136,0, 137,3, 146,7, 146,8, 172,4, 172,6; MS m/z 480,5 (M+1).

Os exemplos seguintes foram preparados utilizando o Procedimento geral I:

Exemplo 73

[1-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il-amino)-pentanóico

Éster metílico do ácido 2-{4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoílamino]-imidazol-1-il}-2-metil-propiónico foi reduzido utilizando LAH para dar o composto em epígrafe: mistura de diastereómeros  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,1, 14,2, 14,4, 19,4, 19,5, 21,2, 22,7, 24,7, 24,8, 24,9, 28,1, 28,3, 28,8, 28,9, 29,6, 29,7, 36,4, 52,1; 52,7, 59,3, 60,0, 60,6, 60,7, 70,5, 100,8, 101,0, 101,3, 104,6, 110,5, 110,6, 110,7, 110,8, 117,9, 118,1, 118,4, 118,6, 131,2, 131,3, 137,3, 137,4, 139,5, 139,6, 139,7, 139,8, 139,9, 139,9, 159,7, 159,8, 159,9, 162,1, 162,2, 162,3, 172,4, 172,6; MS m/z 421,4 (M+1).

Exemplo 74

[1-(2-Hidroxi-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico

Éster metílico do ácido (4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoílamino}-imidazol-1-il)-acético foi reduzido utilizando LAH para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 12,8, 19,0, 34,3, 41,6, 49,8, 53,6, 61,1, 101,6, 101,8, 102,1, 108,4, 111,9, 112,1, 112,1, 134,0, 136,6, 162,0, 164,5, 170,3, 171,4; MS m/z 381,1 (M+1).

Exemplo 75

[1-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico

Éster metílico do ácido 2-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoílamino}-imidazol-1-il)-2-metil-propiónico foi reduzido com LAH para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 13,9, 18,9, 24,7, 24,8, 35,5, 42,8, 53,2, 59,5, 70,1, 102,5, 102,8, 103,0, 105,6, 112,3, 112,4, 112,5, 112,6, 131,8, 137,1, 138,6, 138,7, 161,8, 161,9, 164,3, 164,4, 169,4, 169,8; MS 409,2 m/z (M+1).

Exemplo 76

[1-(3-Hidroxi-1,1-dimetil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico

Éster metílico do ácido 3-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-

fenil)-acetilamino]-pentanoílamino}-imidazol-1-il)-3-metil-butírico foi reduzido para dar o composto em epígrafe: <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 14,0, 18,9, 26,2, 28,8, 29,3, 36,1, 43,1, 44,9, 53,1, 57,5, 58,2, 103,1, 105,2, 112,3, 112,6, 131,5, 137,7, 168,9, 169,7; MS 423,2 m/z (M+1).

Exemplo 77

(1-Piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il)-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico

Éster terc-butílico do ácido 4-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoílamino}-imidazol-1-il)-piperidino-1-carboxílico (1,1 g, 2,1 mmol) foi dissolvido em 20 mL de cloreto de metileno e adicionou-se 1,6 mL de ácido trifluoroacético. A reacção foi agitada de um dia para o outro, extraída com bicarbonato de sódio, e utilizada sem purificação para dar o composto em epígrafe: <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 12,8, 18,9, 29,9, 34,1, 41,5, 43,2, 52,4, 53,7, 101,8, 105,6, 111,9, 112,1, 132,0, 137,1, 170,4, 171,5; MS 420,1 m/z (M+1).

Exemplo 78

[1-(1-Metil-piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico

(1-Piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il)-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico (200



mg, 4,8 mmol) foi dissolvida em 5 mL de THF e 0,5 mL de água e adicionou-se 0,04 mL de formaldeído a 38% e 0,06 mL de ácido fórmico. A reacção foi aquecida durante 12 h a 80°C. A solução foi extraída com cloreto de metileno e bicarbonato de sódio. O extracto orgânico foi concentrado e purificado por cromatografia em gel de sílica para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 13,9, 18,9, 33,3, 36,0, 43,1, 46,1, 53,0, 54,7, 55,3, 102,6, 102,9, 103,1, 105,9, 112,3, 112,6, 131,5, 137,7, 138,7, 162,0, 164,5, 169,2; MS 432,2 m/z (M+1).

Exemplo 79

[1-(1-Acetil-piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico

(1-Piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il)-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico (200 mg, 4,8 mmol) foi dissolvida em 5 mL de cloreto de metileno, e adicionou-se 0,08 mL de trietilamina e 0,03 mL de cloreto de acetilo a 0°C. A reacção foi agitada durante 12 h, desactivada com bicarbonato de sódio, extraída com cloreto de metileno e concentrada. O composto foi purificado por cromatografia em gel de sílica para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 13,9, 18,9, 21,6, 32,8, 33,7, 36,0, 40,7, 43,0, 45,4, 53,1, 55,5, 102,6, 102,8, 103,1, 105,6, 105,7, 112,3, 112,4, 112,5, 131,5, 137,8, 169,1, 169,3, 169,5; MS 462,25 m/z (M+1).

Exemplo 80

1-[1-(3,3-Dimetil-butiril)-piperidin-4-il]-1H-imidazol-4-il)-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico

Seguindo o procedimento do Exemplo 21; (1-piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il)-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico foi condensada com cloreto de t-butilacetilo para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 13,9, 18,9, 30,2, 31,6, 33,0, 33,8, 36,0, 40,6, 43,0, 44,9, 45,7, 53,0, 55,7, 102,6, 102,8, 103,1, 105,8, 112,3, 112,4, 112,5, 112,6, 131,5, 137,8, 138,8, 138,9, 161,8, 162,0, 164,3, 164,5, 169,3, 169,5, 170,6; MS 518,30 m/z (M+1).

Exemplo 81

{1-[1-(3,3-Dimetil-butiril)-piperidin-4-il]-1H-imidazol-4-il)-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico

A (1-piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il)-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico (100 mg, 2,4 mmol) adicionou-se 1 mL de THF, 1 mL de dicloroetano, 0,06 mL de trietilamina, 0,03 mL de 3,3-dimetilbutiraldeído, e 63 mg de triacetoxiboro-hidreto de sódio. A reacção foi agitada de um dia para o outro, desactivada com bicarbonato de sódio, extraída com cloreto

de metileno, e o óleo resultante foi purificado por cromatografia em gel de sílica para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 13,9, 18,8, 29,7, 29,9, 33,3, 36,0, 40,9, 43,1, 52,9, 53,1, 54,5, 55,9, 102,8, 103,1, 105,9, 112,3, 112,4, 112,5, 112,6, 131,5, 137,6, 169,2; MS 504,3 m/z (M+1).

#### Exemplo 82

{1-[1-(2,2-Dimetil-propil)-piperidin-4-il]-1H-imidazol-4-il}-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico

Seguindo o procedimento do Exemplo 81; fez-se reagir (1-piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il)-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico com trimetilacetaldéido para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,0, 18,8, 27,8, 30,5, 33,3, 33,8, 36,0, 43,1, 53,1, 53,3, 55,9, 69,6, 102,6, 102,9, 103,1, 105,8, 112,3, 112,6, 131,5, 137,6, 138,7, 162,0, 164,4, 169,2; MS 490,3 m/z (M+1).

#### Exemplo 83

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[6-(4-fluoro-fenil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-ilamino]-pentanóico

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-

imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6-bromo-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico (1 equiv) é dissolvida em dimetoxietano:água 3:1 e adiciona-se Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,03 equiv.) e carbonato de sódio (3 equiv) e a reacção é aquecida a 90°C de um dia para o outro. A reacção é arrefecida, adiciona-se água e extrai-se com cloreto de metileno. O solvente é seco, concentrado e o resíduo purificado por cromatografia em gel de sílica para dar o composto em epígrafe: MS m/z 532,5 (M+1).

Exemplo 84

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-  
amida do ácido 2-[(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-nafta-  
len-2-il)-metil-amino]-pentanóico

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico (1 equiv) é dissolvida em metanol e à reacção adiciona-se formol (4 equiv) e cianoboro-hidreto de sódio (2,0 equiv). A reacção é agitada à ta durante 3 h, desactivada com água, e extraída com cloreto de metileno. O solvente é seco, concentrado e o resíduo purificado por cromatografia em gel de sílica para dar o composto em epígrafe: Diagnóstico por <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 55,9, 57,0, 57,1, 56,0, 65,1, 67,2, 101,0, 104,5, 110,5, 110,7, 131,1; MS m/z 488,4 (M+1).

Exemplo 85

[7-(2,2-Dimetil-propil)-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico

Éster terc-butílico do ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoíl]-butil}-carbâmico (1 equiv) foi combinado com 2,2-dimetil propil amina (2 equiv), crivos moleculares 4Å, e cloreto de metileno. À reacção adiciona-se boro-hidreto de sódio (1 equiv) e a reacção é agitada durante 3 h, desactivada com bicarbonato de sódio, e extraída com cloreto de metileno. O solvente é seco, concentrado e o resíduo purificado por cromatografia em gel de sílica para dar o composto em epígrafe:

À amina acima referida (1 equiv) em THF:água 9:1 adiciona-se formol (1,1 equiv) e ácido fórmico (2 equiv) e a reacção é aquecida a 80°C durante 5 h. A reacção foi desactivada com bicarbonato de sódio e extraída com cloreto de metileno. O solvente é seco, concentrado e o resíduo purificado por cromatografia em gel de sílica para dar éster terc-butílico do ácido {1-[7-(2,2-dimetil-propil)-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,5-a]pirazin-1-ilcarbamoíl]-butil}-carbâmico.

Seguindo o procedimento geral D, a desprotecção deu [7-(2,2-dimetil-propil)-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico.

Seguindo o procedimento geral de condensação A, [7-(2,2-dimetil-propil)-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-amida do ácido 2-amino-pentanóico é condensada com ácido (3,5-difluoro-fenil)-acético para dar o composto em epígrafe: Diagnóstico por  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 13,5, 18,9, 27,4, 28,1, 28,6, 33,5, 35,4, 43,1, 52,8, 53,2, 56,2, 65,7, 69,9, 102,9, 112,3, 112,6, 117,4, 129,2, 169,9; MS m/z 490,5 (M+1).

#### Exemplo 86

{1-[2-(2,2-Dimetil-propilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico

Combinar cloridrato do éster metílico de L-norvalina (1 equiv) com 6,8-difluoro-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona (1 equiv) em cloreto de metileno e agitar durante 30 min e adicionar triacetoxi boro-hidreto de sódio (1,1 equiv) e agitar à ta de um dia para o outro. A reacção é desactivada com bicarbonato de sódio aquoso, extraída com cloreto de metileno, seca, e concentrada. O material resultante é purificado por cromatografia em gel de sílica para dar os diastereómeros separados do éster metílico do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico: Diastereómero 1;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,0, 19,4, 27,7, 28,2, 29,5, 29,6, 36,3, 51,1, 58,7, 100,7, 100,9, 101,2, 110,5, 110,7, 110,8, 118,5,

118,6, 141,1, 159,7, 159,8, 162,1, 176,7; MS m/z 298,3 (M+1). Diastereómero 2; Diagnóstico por  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,0, 19,3, 28,3, 28,4, 28,5, 30,3, 36,4, 51,1, 52,0, 58,5, 100,7, 100,9, 101,2, 110,5, 110,7, 176,8; MS m/z 298,3 (M+1).

Éster metílico do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico (1 equiv) é dissolvido em THF:água (5:1) e adiciona-se LiOH (1,2 equiv). A reacção é agitada de um dia para o outro à ta, o solvente é removido, adiciona-se água, e o pH é ajustado para 7 utilizando ácido clorídrico 1 N. O sólido é filtrado, lavado com água e éter dietílico, e seco para dar ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico; Ácido derivado do diastereómero 1:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 0,99 (t, 3H,  $J=7,5$ ), 1,48 (m, 2H), 1,82 (m, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 3,28 (s, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 6,80 (m, 2H); (MS m/z 284,3 (M+1). Ácido derivado do diastereómero 2:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 0,94 (t, 3H,  $J=7,6$ ), 1,42 (m, 2H), 1,56 (m, 3H), 1,96 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,85 (m, 3H), 3,15 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 6,64 (m, 2H); MS m/z 284,2 (M+1).

Combinar o ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico (1 equiv) derivado do diastereómero #2 acima, TPTU (1 equiv), diisopropiletilamina (2 equiv) em DMF seguido por 1-[2-(2,2-dimetil-propilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-ilamina (2 equiv) em cloreto de metileno. A reacção é agitada de um dia para

o outro à ta, desactivada com bicarbonato de sódio aquoso e extraída com cloreto de metileno. O solvente é seco, concentrado, seguido por purificação por cromatografia em gel de sílica para dar diastereómero #2 do composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,1, 19,5, 26,4, 27,8, 28,2, 28,9, 29,8, 32,1, 36,6, 38,8, 52,8, 59,1, 60,9, 61,3, 63,0, 100,8, 101,0, 101,3, 104,5, 110,6, 110,8, 110,9, 131,2, 137,6, 139,8, 159,8, 172,4; MS m/z 490,2 (M+1).

Combinar o ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico (1 equiv) derivado do diastereómero #1 acima, TPTU (1 equiv), diisopropiletilamina (2 equiv) em DMF seguido por 1-[2-(2,2-dimetil-propilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-ilamina (2 equiv) em cloreto de metileno. A reacção é agitada de um dia para o outro à ta, desactivada com bicarbonato de sódio aquoso e extraída com cloreto de metileno. O solvente é seco, concentrado, e o produto purificado por cromatografia em gel de sílica para dar diastereómero #1 do composto em epígrafe.

#### Exemplo 87

[1-(1,1-Dimetil-2-piperidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-  
amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-nafta-  
len-2-ilamino)-pentanóico

Seguindo o procedimento do Exemplo 86, fez-se reagir ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-



2-ilamino)-pentanóico (diastereómero 2) com 1-(1,1-dimetil-2-piperidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-ilamina para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,1, 19,5, 24,1, 25,8, 25,9, 26,7, 28,2, 28,9, 29,8, 36,6, 38,8, 52,8, 56,8, 59,1, 60,9, 69,1, 100,8, 101,0, 101,3, 104,6, 110,7, 110,8, 118,2, 131,3, 137,2, 139,9, 172,3; MS m/z 488,3 (M+1).

#### Exemplo 88

[1-(2-Dimetilamino-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico

Seguindo o procedimento do Exemplo 86, fez-se reagir ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico (diastereómero 2) com 1-(2-dimetilamino-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-ilamina para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,1, 19,5, 26,2, 28,2, 28,8, 28,9, 29,8, 36,6, 48,0, 52,8, 59,0, 60,9, 70,0, 100,8, 101,1, 101,3, 104,6, 110,7, 110,8, 131,3, 137,4, 172,3; MS m/z 448,3 (M+1).

#### Exemplo 89

{1-[1,1-Dimetil-2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico

Seguindo o procedimento do Exemplo 86, fez-se reagir ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico (diastereómero 2) com 1-[1,1-dimetil-2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-etil]-1H-imidazol-4-ilamina para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,1, 19,5, 26,0, 28,2, 28,8, 29,8, 36,6, 38,8, 50,5, 50,8, 51,1, 51,4, 52,7, 58,6, 58,7, 60,8, 100,8, 101,0, 101,3, 104,3, 110,7, 110,8, 110,9, 118,0, 118,1, 124,2, 127,0, 131,2, 138,0, 139,8, 159,9, 172,6; MS m/z 502,2 (M+1).

#### Exemplo 90

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico

Seguindo o procedimento do Exemplo 86, fez-se reagir ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico (diastereómero 2) com 1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-4-nitro-1H-imidazole para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,2, 19,5, 24,3, 26,6, 28,2, 28,8, 28,9, 29,8, 36,6, 52,8, 56,0, 59,1, 60,9, 67,3, 100,8, 101,1, 101,3, 104,8, 110,7, 110,9, 112,5, 131,2, 137,3, 172,4; MS m/z 474,3 (M+1).

#### Exemplo 91

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico

Seguindo o procedimento do Exemplo 86, fez-se reagir o ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico (diastereómero 1) com 1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-4-nitro-1H-imidazole para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,2, 19,6, 24,3, 26,6, 28,2, 28,6, 29,6, 36,6, 51,9, 56,0, 59,3, 60,3, 67,2, 100,8, 101,0, 101,3, 104,9, 110,7, 112,5, 130,8, 172,6; MS m/z 474,3 (M+1).

#### Exemplo 92

[1-(3-Hidroxi-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico

Seguindo o procedimento do Exemplo 86, fez-se reagir ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico (diastereómero 2) com 3-(4-amino-imidazol-1-il)-ciclobutanol para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,1, 19,5, 28,2, 28,9, 29,7, 36,5, 40,2, 41,9, 43,4, 48,7, 52,9, 60,5, 60,9, 64,5, 100,8, 101,1, 101,3, 105,1, 105,3, 110,7, 110,9, 131,6, 131,9, 137,7, 139,8, 159,8, 162,3, 172,6; MS m/z 419,2 (M+1).

#### Exemplo 93

{1-[2-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico

Seguindo o procedimento do Exemplo 86, fez-se reagir ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico (diastereómero 2) com 1-[2-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-ilamina para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,1, 19,1, 19,5, 25,9, 28,2, 28,9, 29,7, 36,6, 38,8, 53,0, 58,9, 61,0, 61,3, 68,5, 72,1, 74,4, 76,9, 77,3, 77,6, 100,8, 101,1, 101,3, 104,7, 110,7, 110,9, 117,9, 131,2, 137,3, 139,8, 159,8, 162,3, 172,3; MS m/z 518,2 (M+1).

Exemplo 94

(1-[2-[(2,2-Dimetil-propil)-metil-amino]-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il)-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico

Seguindo o procedimento do Exemplo 86, fez-se reagir ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico (diastereómero 2) com 1-{2-[(2,2-dimetil-propil)-metil-amino]-1,1-dimetil-etil}-1H-imidazol-4-ilamina para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,2, 19,5, 26,8, 28,2, 28,8, 28,9, 29,8, 33,4, 36,6, 46,6, 52,8, 59,4, 59,5, 60,9, 72,4, 74,2, 101,1, 104,8, 106,9, 110,7, 110,9, 118,0, 131,1, 137,4, 139,3, 139,8, 162,2, 172,4, 194,6; MS m/z 504,4 (M+1).

Exemplo 95

{1-[1,1-Dimetil-2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico

Seguindo o procedimento do Exemplo 86, fez-se reagir ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico (diastereómero 2) com 1-[1,1-dimetil-2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-1H-imidazol-4-ilamina para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,2, 19,5, 25,8, 25,9, 28,2, 28,9, 29,7, 36,5, 46,1, 52,9, 55,0, 55,7, 59,0, 60,9, 68,2, 101,1, 101,3, 104,5, 110,9, 131,3, 137,3, 172,3; MS m/z 503,3 (M+1).

Exemplo 96

[1-(2-Morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico

[1-(2-Hidroxi-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico (1 equiv) foi dissolvida em piridina e tratada com cloreto de metanossulfonilo (2,2 equiv) a 0°C. A reacção foi aquecida até à ta e agitada durante 4 h, desactivada com bicarbonato de sódio, e extraída com cloreto de metileno. Os extractos foram secos e concentrados para dar éster 2-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoílamino}-imidazol-1-il)-etílico do ácido metanossulfónico que foi utilizado sem purificação adicional.

Éster 2-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoílamino}-imidazol-1-il)-etílico do ácido metanossulfónico (1 equiv) foi dissolvido em acetonitrilo e tratado com carbonato de potássio (1,5 equiv) e morfolina (3 equiv). A reacção foi aquecida a 65°C durante 18 h e desactivada com água, extraída com cloreto de metileno, seca, e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,0, 18,9, 36,0, 43,1, 45,1, 53,1, 53,9, 58,9, 67,1, 102,6, 102,9, 107,9, 112,3, 112,6, 133,5, 137,6, 139,0, 161,0, 162,0, 169,3, 169,4; MS m/z 450,1 (M+1).

#### Exemplo 97

{1-[2-(2,2-Dimetil-propilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico

O composto em epígrafe foi preparado seguindo o procedimento apresentado para o Exemplo 96 utilizando 2,2-dimetil-propilamina para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,0, 18,8, 27,8, 31,8, 35,9, 43,1, 47,9, 50,9, 53,2, 62,0, 102,9, 107,7, 112,3, 112,6, 133,5, 137,7, 169,3; MS m/z 450,2 (M+1).

Exemplo 98

{1-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-  
amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-  
pentanóico

O composto em epígrafe foi preparado seguindo o procedimento apresentado para o Exemplo 96 utilizando N-metil piperazina para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,0, 18,9, 36,0, 43,1, 45,4, 46,1, 53,1, 53,4, 55,1, 58,4, 102,8, 107,9, 112,3, 112,6, 133,5, 137,5, 139,0, 162,0, 164,3, 169,3, 169,5; MS m/z 463,3 (M+1).

Exemplo 99

[1-(2-Hidroxi-1,1,2-trimetil-propil)-1H-imidazol-4-il]-ami-  
da do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-penta-  
nóico

A uma solução de éster metílico do ácido 2-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoílamino}-imidazol-1-il)-2-metil-propiónico (1 equiv) em tetra-hidrofurano a  $-78^\circ\text{C}$  adiciona-se metil lítio-brometo de lítio (5 equiv., 1,5 M em éter) gota a gota. A reacção é agitada durante 30 min, desactivada com água, e extraída com cloreto de metileno. O solvente é seca, concentrado, e o produto purificado por cromatografia em gel de sílica para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,0, 18,9, 24,3, 25,2, 26,0, 35,9, 42,9, 53,1, 64,7, 74,4, 102,8,

107,2, 112,4, 112,6, 133,3, 136,3, 169,0, 169,2; MS m/z 437,3 (M+1).

Exemplo 100

[1-(3-Hidroxi-1,1,3-trimetil-butil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico

Seguindo o procedimento do Exemplo 99, fez-se reagir éster metílico do ácido 3-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoílamino}-imidazol-1-il)-3-metil-butírico com metil lítio-brometo de lítio para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14,0, 18,9, 29,9, 30,3, 31,5, 36,0, 43,1, 53,1, 53,7, 58,2, 70,9, 102,9, 105,6, 112,3, 112,6, 131,7, 137,5, 138,5, 164,4, 169,1, 169,3; MS m/z 451,2 (M+1).

Exemplo 101

[1-(2-Etil-2-hidroxi-1,1-dimetil-butil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico

A uma solução de éster metílico do ácido 2-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoílamino}-imidazol-1-il)-2-metil-propiónico (1 equiv) em tetra-hidro-furano a  $-0^\circ\text{C}$  adiciona-se etil lítio (5 equiv., 0,5 M em benzeno/ciclo-hexano) gota a gota. A reacção é agitada durante 30 min, desactivada com água, e extraída com



cloreto de metileno. O solvente é seco, concentrado, e purificado por cromatografia em gel de sílica para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9,0, 9,3, 14,0, 18,9, 24,5, 25,2, 27,3, 27,5, 36,0, 43,0, 53,1, 65,9, 102,5, 102,8, 103,0, 107,2, 112,4, 112,6, 112,7, 133,3, 136,3, 138,6, 164,3, 164,5, 169,0, 169,1; MS m/z 465,3 (M+1).

#### Exemplo 102

[1-(3-Etil-3-hidroxi-1,1-dimetil-pentil)-1H-imidazol-4-il]-  
amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-  
pentanóico

Seguindo o procedimento do Exemplo 101, fez-se reagir éster metílico do ácido 3-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoílamino}-imidazol-1-il)-3-metil-butírico com etil lítio para dar o composto em epígrafe:  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,9, 8,2, 14,0, 18,8, 29,9, 30,7, 31,5, 32,2, 36,0, 43,1, 49,2, 53,1, 58,2, 75,1, 102,9, 103,1, 105,5, 112,3, 112,6, 131,8, 137,4, 162,0, 168,9, 169,2; MS m/z 479,3 (M+1).

#### Exemplo 103

Os compostos seguintes são preparados utilizando os procedimentos descritos acima.

(1-terc-Butil-1H-imidazol-4-il)-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

(1-terc-Butil-1H-imidazol-4-il)-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanóico;

(1-terc-Butil-1H-imidazol-4-il)-amida do ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanóico;

(1-terc-Butil-1H-imidazol-4-il)-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

2-[2-(3,5-Difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-N-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)-propionamida;

(1-Isopropil-1H-imidazol-4-il)-amida do ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanóico;

{1-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

{1-[1-(2,2-Dimetil-propil)-azetidín-3-il]-1H-imidazol-4-il}-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

{1-[1-(2,2-Dimetil-propionil)-azetidín-3-il]-1H-imidazol-4-il}-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(2-Isopropoxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolín-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-1,4-metano-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolín-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(5,7-difluoro-croman-3-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolín-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(4,6-difluoro-triciclo[6,2,2]-dodeca-2(7),3,5-trien-9-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolín-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolín-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(quinolín-3-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolín-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(1-metil-1H-indol-3-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-2-trifluorometil-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-2-fluoro-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-2-fenil-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-5-fenil-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-5-trifluorometil-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

Éster metílico do ácido 5-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoílamino}-3-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-3H-imidazole-4-carboxílico;

(6,6-Dimetil-5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,5-a]piridin-1-il)-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

(6-Metil-5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetil-amino]-pentanóico;

(3,4-Di-hidro-2H-imidazo[5,1-b][1,3]oxazin-8-il)-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetil-amino]-pentanóico;

(1H-Imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetil-amino]-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-etil-amino]-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-etil-amino]-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-1-metil-etil-amino]-pentanóico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(3,5-difluoro-benzil-amino)-pentanóico;

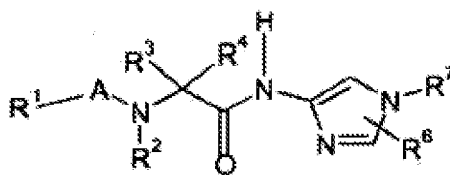
[1-(1-Dimetilaminometil-ciclopentil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il-amino)-pentanóico; e

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1-hidroxi-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico.

A invenção aqui descrita e reivindicação não está limitada quanto ao âmbito pelas formas de realização específicas aqui descritas, uma vez que estas formas de realização pretendem ser ilustrações de vários aspectos da invenção. Pretende-se que quaisquer formas de realização equivalentes estejam dentro do âmbito desta invenção. De facto, várias modificações da invenção para além das aqui apresentadas e descritas serão evidentes para os especialistas na matéria a partir da descrição anterior. Pretende-se que essas modificações estejam dentro do âmbito das reivindicações anexas.

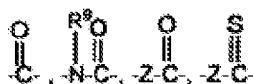
REIVINDICAÇÕES

1. 1. Composto de Fórmula I



I

em que A está ausente ou é seleccionado de



e SO<sub>2</sub>.

Z é seleccionado de -CH<sub>2</sub>, -CH(OH), -CH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), -CH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi), -CH(NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>), -CH(CH<sub>2</sub>(OH)), -CH(CH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo)(OH)) e -CH(C(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo)(OH)), por exemplo -CH(C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)(OH)) ou -CH(C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(OH));

R<sup>1</sup> é seleccionado de C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> alcenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> alcinilo, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> alcenoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> hidroxialquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquilo, benzo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquilo), benzo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> heterocicloalquilo), C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> cicloalcenilo, (C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>)bi- ou tricicloalquilo, benzo(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>)bi- ou tricicloalquilo, (C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>)bi- ou tricicloalcenilo, heterocicloalquilo (com 3-8 membros),

C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> arilo e heteroarilo (com 5-14 membros), em que cada átomo de hidrogénio do referido alquilo, alcenilo, alcinilo, alcoxi e alcenoxi está opcionalmente independentemente substituído com halogéneo, e em que o referido cicloalquilo, benzo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquilo), cicloalcenilo, heterocicloalquilo (com 3-8 membros), C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> arilo e heteroarilo (com 5-14 membros) está opcionalmente independentemente substituído com um a quatro substituintes seleccionados independentemente de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo opcionalmente substituído com de um a três átomos de halogéneo, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alcoxi opcionalmente substituído com um a três átomos de halogéneo, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> hidroxialquilo, halogéneo, de preferência flúor, -OH, -CN, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquilo e heterocicloalquilo (com 3-8 membros);

R<sup>2</sup> é seleccionado de H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alcenilo, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquilo e C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> cicloalcenilo, em que R<sup>2</sup> está opcionalmente independentemente substituído com de um a três substituintes seleccionados independentemente de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo opcionalmente substituído com um a três átomos de halogéneo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi opcionalmente substituído com um a três átomos de halogéneo, halogéneo e -OH;

ou R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> conjuntamente com o grupo A quando presente e o átomo de azoto ao qual R<sup>2</sup> está ligado, ou R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> conjuntamente com o átomo de azoto ao qual R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup>



estão ligados quando A está ausente, podem formar opcionalmente um anel com quatro a oito membros;

$R^3$  é seleccionado de H,  $C_1-C_6$  alquilo,  $C_1-C_4$  alcoxi,  $C_2-C_6$  alcenilo,  $C_2-C_6$  alcinilo,  $C_3-C_6$  cicloalquilo,  $C_5-C_6$  cicloalcenilo e heterocicloalquilo (com 3-8 membros), em que o referido alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, cicloalcenilo e heterocicloalquilo estão opcionalmente independentemente substituídos com um a três substituintes seleccionados independentemente de  $C_1-C_4$  alcoxi, halogéneo, -OH, -S( $C_1-C_4$ )alquilo e heterocicloalquilo (com 3-8 membros);

$R^4$  é H,  $C_1-C_6$  alquilo ou halogéneo;

ou  $R^3$  e  $R^4$  podem conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados opcionalmente formar uma unidade seleccionada de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, morfolino, piperidino, pirrolidino, tetra-hidrofuranilo e per-hidro-2H-pirano, em que a referida unidade formada por  $R^3$  e  $R^4$  está opcionalmente substituída com um a três substituintes seleccionados independentemente de  $C_1-C_6$  alquilo opcionalmente substituído com um a três átomos de halogéneo,  $C_1-C_6$  alcoxi opcionalmente substituído com um a três átomos de halogéneo, halogéneo, -OH, -CN e alilo;

$R^6$  é seleccionado de H,  $C_1-C_6$  alquilo,  $C_2-C_6$  alcileno,  $C_1-C_6$  alcoxi, halogéneo, -CN,  $C_3-C_{12}$  cicloalquilo,  $C_4-C_{12}$  cicloalcenilo e  $C_6-C_{10}$  arilo, heteroarilo (com 5-10 membros), em que os referidos alquilo, alcileno e alcoxi de  $R^6$  estão cada um opcionalmente independentemente substituídos com um a três substituintes seleccionados independentemente de halogéneo e -CN, e em que os referidos cicloalquilo, cicloalcenilo e arilo e heteroarilo de  $R^6$  estão cada um opcionalmente independentemente substituídos com um a três substituintes seleccionados independentemente de  $C_1-C_4$  alquilo opcionalmente substituído com um a três átomos de halogéneo,  $C_1-C_4$  alcoxi opcionalmente substituído com um a três átomos de halogéneo, halogéneo e -CN;

$R^7$  é seleccionado de H,  $C_1-C_{20}$  alquilo,  $C_1-C_{20}$  alcoxi,  $C_1-C_{20}$  hidroxialquilo,  $C_3-C_{12}$  cicloalquilo,  $C_4-C_{12}$  cicloalcenilo,  $(C_5-C_{20})$ bi- ou tricicloalquilo,  $(C_7-C_{20})$ bi- ou tricicloalcenilo, heterocicloalquilo (com 3-12 membros), heterobi- ou heterotricicloalquilo (com 7-20 membros),  $C_6-C_{14}$  arilo e heteroarilo (com 5-15 membros), em que  $R^7$  está opcionalmente independentemente substituído com um a quatro substituintes seleccionados independentemente de  $C_1-C_{20}$  alquilo opcionalmente substituído com um a três átomos de halogéneo,  $C_1-C_{20}$  alcoxi, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>11</sup>, -S(O)<sub>n</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup>,  $C_3-C_{12}$  cicloalquilo, heterocicloalquilo (com

4-12 membros) opcionalmente substituído com um a três grupos OH ou halogéneo, heterocicloalcoxi (com 4-12 membros), C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> arilo, heteroarilo (com 5-15 membros), C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> ariloxi e heteroariloxi (com 5-12 membros);

ou R<sup>6</sup> e R<sup>7</sup> podem conjuntamente com os átomos de carbono e azoto ao quais estão respectivamente ligados formar opcionalmente um anel heterocicloalquilo (com 5-8 membros), um anel heterocicloalcenilo (com 5-8 membros) ou um anel heteroarilo (com 6-10 membros), em que os referidos anéis heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo e heteroarilo estão cada um opcionalmente independentemente substituídos com um a três substituintes seleccionados independentemente de halogéneo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, opcionalmente substituído com um a três átomos de halogéneo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi opcionalmente substituído com um a três átomos de halogéneo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hidroxialquilo, -OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>zero-10</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>zero-10</sub>C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> e C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cicloalquilo;

R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> são cada um deles seleccionados independentemente de H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo em que cada átomo de hidrogénio do referido C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo está opcionalmente independentemente substituído com um átomo de halogéneo, de preferência um átomo de flúor, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alcenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alcinilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi em que cada átomo de hidrogénio do referido C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi está opcionalmente independentemente substituído com

um átomo de halogéneo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alcenoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alcinoxí,  
-C(=O)R<sup>11</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquilo, C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>  
cicloalcenilo, (C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>)bi- ou tricicloalquilo, (C<sub>7</sub>-  
C<sub>11</sub>)bi- ou tricicloalcenilo, heterocicloalquilo (com  
3-8 membros), C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> arilo e heteroarilo (com 5-14  
membros), em que os referidos alquilo e alcoxi estão  
cada um opcionalmente independentemente substituídos  
com um a três substituintes seleccionados inde-  
pendentemente de halogéneo e -OH, e em que os refe-  
ridos cicloalquilo, cicloalcenilo, bi- ou triciclo-  
alquilo, bi- ou tricicloalcenilo, heterocicloalquilo,  
arilo e heteroarilo estão cada um opcionalmente  
independentemente substituídos com um a três subs-  
tituintes seleccionados independentemente de halo-  
géneo, -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo opcionalmente independente-  
mente substituído com um a seis átomos de halogéneo,  
C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alcenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alcinilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>  
alcenoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alcinoxí e C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hidroxialquilo;

ou NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> podem formar um heterocicloalquilo (com 4-7  
membros), em que o referido heterocicloalquilo opci-  
onalmente compreende mais um ou dois heteroátomos  
seleccionados independentemente de N, O e S, e em que  
o referido heterocicloalquilo opcionalmente contém  
uma a três ligações duplas, e em que o referido  
heterocicloalquilo está opcionalmente independente-  
mente substituído com um a três substituintes  
seleccionados independentemente de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo  
opcionalmente substituído com um a seis átomos de

halogéneo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alcenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alcinilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alcenoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alcinoxí, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hidroxialquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> hidroxialcenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> hidroxialcinilo, halogéneo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>11</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup> e -S(O)<sub>n</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

R<sup>11</sup> é seleccionado de H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquilo, C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> cicloalcenilo, (C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>)bi- ou tricicloalquilo, -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>)bi- ou tricicloalcenilo, heterocicloalquilo (com 3-8 membros), C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo e heteroarilo (com 5-14 membros), em que o referido alquilo de R<sup>11</sup> está opcionalmente independentemente substituído com um a três substituintes seleccionados independentemente de -OH, -CN e C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquilo, e em que cada átomo de hidrogénio do referido alquilo está opcionalmente independentemente substituído com um átomo de halogéneo, de preferência um átomo de flúor, e em que os referidos cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, arilo e heteroarilo de R<sup>11</sup> estão cada um opcionalmente independentemente substituídos com um a três substituintes seleccionados independentemente de halogéneo, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquilo opcionalmente substituído com um a três átomos de halogéneo, -OH, -CN e C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquilo;

n é em cada caso um número inteiro seleccionado independentemente de zero, 1, 2 e 3;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que A está ausente ou é:



Z é  $-\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})$  ou  $-\text{CH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquilo})$ ;  $\text{R}^1$  é  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  alquilo,  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  arilo, heteroarilo (com 6-10 membros) ou benzo( $\text{C}_5\text{-C}_6$  cicloalquilo), em que quando  $\text{R}^1$  é  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  arilo,  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  heteroarilo ou benzo( $\text{C}_5\text{-C}_6$  cicloalquilo),  $\text{R}^1$  está opcionalmente independentemente substituído com um a três substituintes seleccionados independentemente de  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquilo, halogéneo e OH;  $\text{R}^2$  é H ou  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquilo;  $\text{R}^3$  é H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ ,  $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alquilo}$  ou  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquilo;  $\text{R}^4$  é H ou  $\text{C}_1\text{-C}_8$  alquilo;  $\text{R}^6$  é H ou  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquilo;  $\text{R}^7$  é  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  alquilo,  $\text{C}_3\text{-C}_8$  cicloalquilo ou heterocicloalquilo (com 4-10 membros), em que  $\text{R}^7$  está opcionalmente independentemente substituído com um a três substituintes seleccionados independentemente de  $\text{C}_1\text{-C}_8$  alquilo,  $\text{C}_1\text{-C}_8$  alcoxi, OH,  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$  e heterocicloalquilo (com 4-6 membros) opcionalmente substituído com um a três grupos OH ou halogéneo; e  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$  e  $\text{R}^{11}$  são cada um deles seleccionados independentemente de H e  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquilo, em que cada átomo de hidrogénio do referido  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquilo está opcionalmente independentemente substituído com um átomo de halogéneo

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que A está ausente;  $R^1$  é benzo( $C_5-C_6$  alquilo) opcionalmente substituído com um a três substituintes seleccionados independentemente de  $C_1-C_6$  alquilo, halogéneo e OH;  $R^2$  é H ou  $C_1-C_6$  alquilo;  $R^3$  é H,  $-CH_2CH_2SCH_3$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$  ou  $C_1-C_6$  alquilo;  $R^4$  é H ou  $C_1-C_6$  alquilo;  $R^6$  é H ou  $C_1-C_6$  alquilo;  $R^7$  é  $C_1-C_{10}$  alquilo, em que  $R^7$  está opcionalmente independentemente substituído com um a três substituintes seleccionados independentemente de  $C_1-C_8$  alcoxi, OH,  $-NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)R^{11}$ ,  $-C(=O)OR^{11}$  e heterocicloalquilo (com 4-6 membros).

4. Composto de acordo com a reivindicação 3, em que  $R^7$  está opcionalmente substituído com  $-NR^9R^{10}$ , morfolino, pirrolidinilo ou piperidinilo.

5. Composto de acordo com a reivindicação 3, em que  $R^4$  é H e  $R^3$  é metilo, etilo, butilo, isobutilo, propilo, isopropilo,  $-CH_2CH_2SCH_3$  ou  $-CH_2CH_2CH_3$ .

6. Composto de acordo com a reivindicação 3, em que  $R^1$  é 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo ou indanilo opcionalmente substituído com 1 a 3 átomos de flúor ou de cloro.

7. Composto de acordo com a reivindicação 2, em que A é



Z é  $-\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})$  ou  $-\text{CH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquilo})$ ;  $\text{R}^1$  é  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  alquilo,  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  arilo ou (com 6-10 membros) heteroarilo, em que o referido alquilo, arilo e heteroarilo estão opcionalmente independentemente substituídos com um a três substituintes seleccionados independentemente de  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquilo, halogéneo e OH;  $\text{R}^2$  é H ou  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquilo;  $\text{R}^3$  é H ou  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquilo;  $\text{R}^4$  é H ou  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquilo;  $\text{R}^6$  é H ou  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquilo;  $\text{R}^7$  é  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  alquilo,  $\text{C}_3\text{-C}_8$  cicloalquilo ou heterocicloalquilo (com 4-10 membros), em que  $\text{R}^7$  está opcionalmente independentemente substituído com um a três substituintes seleccionados independentemente de  $\text{C}_1\text{-C}_8$  alquilo,  $\text{C}_1\text{-C}_8$  alcoxi, OH,  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$  e heterocicloalquilo (com 4-6 membros) opcionalmente substituído com um a três grupos OH ou halogéneo.

8. Composto de acordo com a reivindicação 7, em que o grupo heterocicloalquilo (com 4-10 membros) de  $\text{R}^7$  é azetidínico, pirrolidínico ou piperidínico; e o heterocicloalquilo (com 4-6 membros) substituinte de  $\text{R}^7$  é morfolino, pirrolidínico ou piperidínico.

9. Composto de acordo com a reivindicação 7, em que  $\text{R}^1$  é arilo, A é



Z é  $-\text{CH}_2$ .



10. Composto de acordo com a reivindicação 9, em que R<sup>7</sup> é um C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo opcionalmente substituído com -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, morfolino, pirrolidinilo ou piperidinilo.

11. Composto de acordo com a reivindicação 1 seleccionado do grupo que consiste em

éster metílico do ácido 3-(4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)-acetilamino]-pentanoílamino}-imidazol-1-il)-butírico;

éster metílico do ácido 3-{4-[2-(2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-pentanoílamino]-imidazol-1-il}-3-metil-butírico;

éster metílico do ácido 3-(4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)-acetilamino]-pentanoílamino}-imidazol-1-il)-3-metil-butírico;

éster metílico do ácido 3-{4-[2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoílamino]-imidazol-1-il}-3-metil-butírico;

[1-(1-etil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanóico;

[1-(1-etil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1-etil-propil)-1H-imidazol-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanóico;

éster metílico do ácido 2-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoílamino}-imidazol-1-il)-2-metil-propiónico;

éster metílico do ácido 2-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanoílamino}-imidazol-1-il)-2-metil-propiónico;

éster metílico do ácido 2-{4-[2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butililamino)-pentanoílamino]-imidazol-1-il)-2-metil-propiónico;

éster metílico do ácido 2-{4-[2-(2-hidroxi-3-metil-butililamino)-pentanoílamino]-imidazol-1-il)-2-metil-propiónico;

éster metílico do ácido 3-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-propionilamino}-imidazol-1-il)-3-metil-butírico;

éster metílico do ácido 3-{4-[2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butililamino)-propionilamino]-imidazol-1-il)-3-metil-butírico;

éster terc-butílico do ácido 4-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoílamino]-imidazol-1-il)-piperidino-1-ácido carboxílico;

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3-trifluorometil-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1-etil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(4-fenil-tiazol-2-il)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3-trifluorometil-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(2-hidroxi-3-metil-butiril-amino)-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butiril-amino)-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(2-hidroxi-3-metil-butiril-amino)-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butiril-amino)-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-4-metil-pentanóico;

2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-N-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-propionamida;

éster metílico do ácido (4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoílamino}-imidazol-1-il)-ácido;

éster metílico do ácido 2-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoílamino}-2-metil-imidazol-1-il)-2-metil-propiónico;

[1-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

éster metílico do ácido 4-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoílamino}-imidazol-1-il)-benzóico;

{1-[1-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-3-il]-1H-imidazol-4-il}-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

éster metílico do ácido 3-{4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoíl-amino]-imidazol-1-il}-butírico;

éster metílico do ácido 2-{4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoíl-amino]-imidazol-1-il}-2-metil-propiónico;

[1-(1-etil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

éster metílico do ácido 3-{4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoíl-amino]-imidazol-1-il}-3-metil-butírico;

[1-(2-isopropilamino-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetil-amino]-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-metilamino-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetil-amino]-pentanóico;

[1-(2-benzilamino-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetil-amino]-pentanóico;

{1-[2-(2,2-dimetil-propilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(2-dimetilamino-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

{1-[1,1-dimetil-2-(1-fenil-etilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-3-morfolin-4-il-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-3-pirrolidin-1-il-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(5-cloro-indan-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(indan-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6-cloro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-dicloro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(5,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6-isopropil-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etilamino]-pentanóico;



[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[1-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(5,7-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6-bromo-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-etil-amino]-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-1-metil-etilamino]-pentanóico;

[1-(1-etil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-3-morfolin-4-il-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

{1-[1,1-dimetil-2-(1-fenil-etilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-dicloro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)4-metil-pentanóico;

2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-N-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-propionamida;

[1-(2-dimetilamino-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

éster metílico do ácido 4-{4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoílamino]-imidazol-1-il}-benzóico;

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6-isopropil-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(3-hidroxi-1,1-dimetil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

(1-piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il)-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1-acetil-piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

(1-piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il)-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

{1-[1-(3,3-dimetil-butiril)-piperidin-4-il]-1H-imidazol-4-il}-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

{1-[1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-il]-1H-imidazol-4-il}-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

{1-[1-(2,2-dimetil-propil)-piperidin-4-il]-1H-imidazol-4-il}-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[6-(4-fluoro-fenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il)-metil-amino]-pentanóico;

[7-(2,2-dimetil-propil)-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetra-  
hidro-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-amida do ácido 2-  
[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

{1-[2-(2,2-dimetil-propilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-  
imidazol-4-il}-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-  
1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-piperidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-  
il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-  
hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(2-dimetilamino-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-  
il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-  
hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

{1-[1,1-dimetil-2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-etil]-  
1H-imidazol-4-il}-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-  
1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-  
4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-  
hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-  
4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-  
hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(3-hidroxi-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

(1-[2-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il)-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

(1-{2-[(2,2-dimetil-propil)-metil-amino]-1,1-dimetil-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

{1-[1,1-dimetil-2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

{1-[2-(2,2-dimetil-propilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

{1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(2-hidroxi-1,1,2-trimetil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetil-amino]-pentanóico;

[1-(3-hidroxi-1,1,3-trimetil-butil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetil-amino]-pentanóico;

[1-(2-etil-2-hidroxi-1,1-dimetil-butil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(3-etil-3-hidroxi-1,1-dimetil-pentil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

(1-terc-butil-1H-imidazol-4-il)-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

(1-terc-butil-1H-imidazol-4-il)-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanóico;

(1-terc-butil-1H-imidazol-4-il)-amida do ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanóico;

(1-terc-butil-1H-imidazol-4-il)-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-N-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)-propionamida;

(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)-amida do ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanóico;

{1-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

{1-[1-(2,2-dimetil-propil)-azetidín-3-il]-1H-imidazol-4-il}-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

{1-[1-(2,2-dimetil-propionil)-azetidín-3-il]-1H-imidazol-4-il}-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(2-isopropoxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-morfolín-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-1,4-metano-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-morfolín-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(5,7-difluoro-croman-3-ilamino)-pentanóico;



[1-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(4,6-difluoro-triciclo-[6.2.2]dodeca-2(7),3,5-trien-9-il-amino)-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(naftalen-2-il-amino)-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(quinolin-3-il-amino)-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(1-metil-1H-indol-3-il-amino)-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-2-trifluorometil-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-2-fluoro-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-2-fenil-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-5-fenil-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-5-trifluorometil-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

éster metílico do ácido 5-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoílamino}-3-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-3H-imidazole-4-carboxílico;

(6,6-dimetil-5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,5-a]piridin-1-il)-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

(6-metil-5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

(3,4-di-hidro-2H-imidazo[5,1-b][1,3]oxazin-8-il)-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

(1H-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-etilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-pentanóico;

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-1-metil-etilamino]-pentanóico;

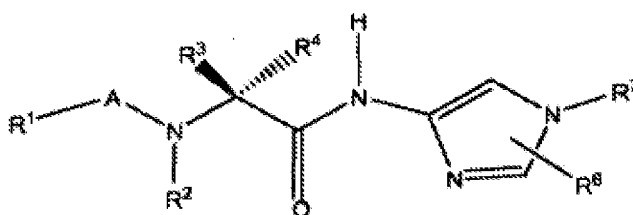
[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(3,5-difluoro-benzilamino)-pentanóico;

[1(1-dimetilaminometil-ciclopentil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico; e

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida do ácido 2-(6,8-difluoro-1-hidroxi-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico;

e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

12. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que a estereoquímica dos substituintes R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> está ilustrada a seguir:



13. Composto de acordo com a reivindicação 12, em que  $R^4$  e  $R^2$  são -H.

14. Composição farmacêutica para tratamento de uma doença ou patologia seleccionada do grupo que consiste em doença de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditária com amiloidose, angiopatia amilóide cerebral, uma doença mediada por priões, miosite de corpos de inclusão, acidente vascular, esclerose múltipla, trauma craniano, défice cognitivo ligeiro e síndrome de Down num mamífero, compreendendo uma quantidade do composto de acordo com a reivindicação 1 que é eficaz na inibição da produção de péptido A $\beta$  ou no tratamento dessa doença ou patologia, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

15. Utilização de um composto de acordo com a reivindicação 1 para o fabrico de um medicamento para tratamento num mamífero de uma doença ou patologia em que está indicada a inibição da produção de péptido A $\beta$ .

16. Utilização de acordo com a reivindicação 15, em que a doença ou patologia é seleccionada do grupo que consiste em doença de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditária com amiloidose, angiopatia amilóide cerebral, uma doença mediada por priões, miosite de corpos de inclusão, acidente vascular, esclerose múltipla, trauma craniano, défice cognitivo ligeiro e síndrome de Down.

17. Utilização de (a) o composto de acordo com a reivindicação 1; e (b) um agente de intensificação da memória, antidepressivo, ansiolítico, agente antipsicótico, agente para perturbações do sono, agente anti-inflamatório, agente anti-oxidante, agente de modulação do colesterol, um antagonista de histamina (H2), e agente anti-hipertensor; em que os agentes activos "a" e "b" acima estão presentes em quantidades que tornam a composição eficaz no tratamento dessa doença ou patologia.

18. Utilização de acordo com a reivindicação 17, em que a doença ou patologia é seleccionada do grupo que consiste em doença de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditária com amiloidose, angiopatia amilóide cerebral, uma doença mediada por priões, miosite de corpos de inclusão, acidente vascular, esclerose múltipla, trauma craniano, défice cognitivo ligeiro e síndrome de Down.

19. Composição farmacêutica para tratamento de uma doença ou patologia associada à modulação da via de sinalização de Notch compreende o composto de Fórmula I de acordo com a reivindicação 1, ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

20. Composição de acordo com a reivindicação 19, em que a doença ou patologia é seleccionada do grupo que consiste em cancro, arteriosclerose, retinopatia diabética, artrite reumatóide, psoríase, doença inflamatória do intestino, inflamação, asma, rejeição de enxerto, doença do

enxerto contra o hospedeiro, doença auto-imune e rejeição de transplantes.

21. Composição de acordo com a reivindicação 20, em que a doença ou patologia é seleccionada do grupo que consiste em cancro.

22. Utilização de um composto de acordo com a reivindicação 1 para o fabrico de um medicamento para o tratamento num mamífero de uma doença ou patologia seleccionada do grupo que consiste em cancro, arteriosclerose, retinopatia diabética, artrite reumatóide, psoríase, doença inflamatória do intestino, inflamação, asma, rejeição de enxerto, doença do enxerto contra o hospedeiro, doença auto-imune e rejeição de transplantes, em que o referido composto é administrado ao referido mamífero numa quantidade que é eficaz na modulação da via de sinalização de Notch ou no tratamento dessa doença ou patologia.

**REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO**

*Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.*

**Documentos de patentes citadas na Descrição**

- US 590555823 F

**Literatura que não é de patentes citada na Descrição**

- STAHL ; WERMUTH. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection. Wiley-VCH, 2002
- K. R. MORRIS. Polymorphism in Pharmaceutical Solids. Marcel Dekker, 1995
- N. H. HARTSHORNE ; A. STUART. Crystals and the Polarizing Microscope. 1970
- T. HIGUCHI ; W. STELLA. Pro-drugs as Novel Delivery Systems. ACS Symposium Series, vol. 14
- Bioreversible Carriers in Drug Design. Pergamon Press, 1987
- H. BUNDGAARD. Design of Prodrugs. Elsevier, 1985
- E. L. ELIEL ; S. H. WILEN. Stereochemistry of Organic Compounds. Wiley, 1994
- RADTKE, F. et al. *Immunity*, 1999, vol. 10, 547-558
- PEAR et al. *Current Opinion in Hematology*, 2004, vol. 11 (5), 426-433
- *Tetrahedron*, 1995, vol. 51, 2875-2894
- *J. Chem. Soc. Perkin*, 1987, vol. 1, 2819-2828
- *Bull. Chem. Soc. Fr.*, 1994, vol. 131, 203-209
- *Tetrahedron Lett.*, 1996, 4423-4426
- *Tetrahedron*, 1996, vol. 37, 4423-4426
- *Tetrahedron*, 1994, vol. 50, 5741-5752
- *Heterocycles*, 1994, vol. 37, 1511-1520
- *Tetrahedron Lett.*, 1999, 1623-1626
- *Organic Lett.*, 2002, vol. 4, 4133-4134
- *Organic Lett.*, 2000, vol. 2, 1233-1236
- *J. Med. Chem.*, 1990, vol. 33, 1091-1097
- *J. Phys. Chem.*, 1995, vol. 99, 5009-5015
- *The FASEB Journal*, December 2000, vol. 14, 2383-2388