

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

(21) **PI0616757-8 A2**

(22) Data de Depósito: 22/09/2006
(43) Data da Publicação: 28/06/2011
(RPI 2112)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 233/88 2006.01
A61K 31/4168 2006.01
A61P 25/28 2006.01

(54) Título: **COMPOSTO DA FÓRMULA I; PROCESSO PARA O TRATAMENTO DE UMA DOENÇA OU DE UM DISTÚRBO ASSOCIADO COM A ATIVIDADE EXCESSIVA DE BACE; PROCESSO PARA A MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DE BACE; PROCESSO PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER; E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA**

(57) Resumo: COMPOSTO DA FÓRMULA 1; PROCESSO PARA O TRATAMENTO DE UMA DOENÇA OU DE UM DISTÚRBO ASSOCIADO COM A ATIVIDADE EXCESSIVA DE BACE; PROCESSO PARA A MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DE BACE; PROCESSO PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER; E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA. A presente invenção fornece um composto de 2-amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-5-3,5-diidrofenzimidazol-4-ona da fórmula I. A presente invenção fornece, ainda, processos para o uso do mesmo para inibir a β -secretase (BACE) e tratar depósitos β -amilóides e emaranhados neurofibrilares.

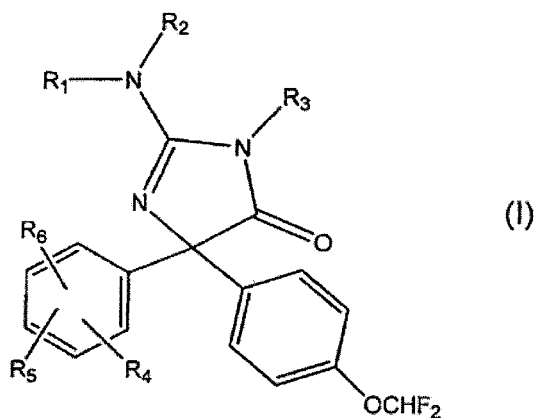
(73) Titular(es): WYETH

(72) Inventor(es): Albert Jean Robichaud, Dominick Anthony Quagliato, James Joseph Erdei, Michael Sotirios Malamas, Schuyler Adam Antane, William Floyd Fobare

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2006036985 de 22/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/038271 de 05/04/2007



P10615757-8
26/03/68

"COMPOSTO DA FÓRMULA I; PROCESSO PARA O TRATAMENTO DE UMA DOENÇA OU DE UM DISTÚRBO ASSOCIADO COM A ATIVIDADE EXCESSIVA DE BACE; PROCESSO PARA A MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DE BACE; PROCESSO PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER; E
5 COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a compostos de 2-amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-5-fenil-3,5-diidroimidazol-4-ona e a métodos para a utilização dos mesmos para inibir
10 a β -secretase (BACE) e para tratar depósitos β -amilóides e emaranhados neurofibrilares.

FUNDAMENTOS

Os depósitos β -amilóides e os emaranhados são as duas caracterizações patológicas principais associadas com a
15 doença de Alzheimer (AD). Clinicamente, a AD é caracterizada pela perda de memória, cognição, raciocínio, julgamento e orientação. São também afetadas, como os progressos da doença, as capacidades motoras, sensoriais e lingüísticas até que danos globais de várias funções cognitivas ocorram.
20 Estas perdas cognitivas ocorrem gradualmente, mas tipicamente levam a danos graves e à morte eventual em 4-12 anos.

Placas amiloidogênicas e angiopatia amilóide vascular também caracterizam os cérebros de pacientes com
25 Trissomia do 21 (Síndrome de Down), Hemorragia Cerebral Hereditária com Amiloidose do tipo Dutch (HCHWA-D) e outros distúrbios neurodegenerativos. Os emaranhados neurofibrilares também ocorrem em outros distúrbios neurodegenerativos

incluindo distúrbios que induzem demência (Varghese, J. e outros, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2003, 46, 4625-4630).

Os depósitos β -amilóides são predominantemente um agregado do peptídeo $A\beta$, que por sua vez é um produto da proteólise da proteína precursora amilóide (APP). Mais especificamente, o peptídeo $A\beta$ resulta da clivagem da APP no terminal C por uma ou mais β -secretases e no terminal N pela enzima β -secretase (BACE), também conhecida como aspartil protease, como parte da via β -amiloidogênica.

A atividade de BACE está correlacionada diretamente com a produção do peptídeo $A\beta$ partindo de APP (Sinha e outros, *Nature*, 1999, 402, 537-540) e estudos indicam de forma crescente que a inibição de BACE inibe a produção do peptídeo $A\beta$ (Roberds, S. L. e outros, *Human Molecular Genetics*, 2001, 10, 1317-1324).

Portanto, é um objetivo desta invenção fornecer compostos que são inibidores da β -secretase e que são úteis como agentes terapêuticos no tratamento, na prevenção ou na melhoria de uma doença ou de um distúrbio caracterizado por depósitos de β -amilóide ou níveis de β -amilóide elevados em um paciente.

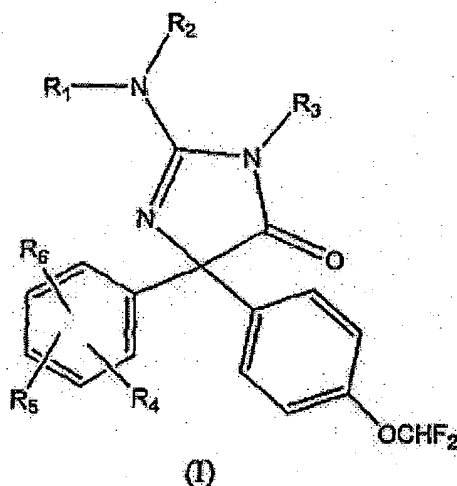
É um outro objetivo desta invenção fornecer métodos terapêuticos e composições farmacêuticas úteis para o tratamento, para a prevenção ou para a melhoria de uma doença ou de um estado de saúde caracterizado por depósitos de β -amilóide ou níveis de β -amilóide elevados em um paciente.

É uma característica desta invenção que os compostos fornecidos podem também ser úteis para estudar e elucidar adicionalmente a enzima β -secretase.

Estes e outros objetivos e características da invenção se tornarão evidentes através da descrição detalhada apresentada aqui abaixo.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece um composto da fórmula I



em que

10 R_1 e R_2 são cada um independentemente H ou um grupo alquila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila ou heteroarila cada um opcionalmente substituído ou R_1 e R_2 podem ser tomados juntos com o átomo ao qual estão ligados para formar um anel de 5 até 7 membros opcionalmente substituído
15 contendo opcionalmente um heteroátomo adicional selecionado de O, N ou S;

R_3 é H ou um grupo alquila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila ou heteroarila cada um opcionalmente substituído;

R_4 , R_5 e R_6 são cada um independentemente H, halogênio, NO_2 , CN, COR_7 , $\text{NR}_{10}\text{CO}_2\text{R}_{11}$, $\text{NR}_{15}\text{COR}_{16}$, OR_{14} , $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, SO_nR_{17} ou um grupo alquila, haloalquila, alquenila, haloalquenila, alquinila, cicloalquila ou cicloeteroalquila
 5 cada um opcionalmente substituído ou quando ligados aos átomos de carbono adjacentes R_4 e R_5 podem ser tomados juntos com os átomos aos quais estão ligados para formar um anel de 5 até 7 membros opcionalmente substituído contendo
 10 opcionalmente um ou dois heteroátomos selecionados de O, N ou S;

n é 0, 1 ou 2;

R_7 e R_{17} são cada um independentemente H, NR_8R_9 ou um grupo alquila, haloalquila, alcoxialquila, alquenila, alquinila, cicloalquila ou arila cada um opcionalmente
 15 substituído;

R_8 e R_9 são cada um independentemente H ou um grupo alquila, alquenila, alquinila ou cicloalquila cada um opcionalmente substituído ou R_8 e R_9 podem ser tomados juntos com o átomo ao qual estão ligados para formar um anel de 5 até 7
 20 membros opcionalmente substituído contendo opcionalmente um heteroátomo adicional selecionado de O, N ou S;

R_{11} , R_{14} e R_{16} são cada um independentemente H ou um grupo alquila, haloalquila, alcoxialquila, alquenila, alquinila, cicloalquila ou arila cada um opcionalmente substi-
 25 tuído;

R_{10} e R_{15} são cada um independentemente H ou um grupo alquila opcionalmente substituído; e

R_{12} e R_{13} são cada um independentemente H ou um grupo alquila ou cicloalquila cada um opcionalmente substituído ou R_{12} e R_{13} podem ser tomados juntos com o átomo ao qual estão ligados para formar um anel de 5 até 7 membros
5 opcionalmente substituído contendo opcionalmente um heteroátomo adicional selecionado de O, N ou S; ou

um tautômero do mesmo, um estereoisômero do mesmo ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

A presente invenção se refere ainda ao uso de tais
10 compostos para o tratamento de depósitos β -amilóides e emaranhados neurofibrilares. Os compostos da fórmula I são particularmente úteis no tratamento da doença de Alzheimer, de danos cognitivos, da Síndrome de Down, da HCHWA-D, do declínio cognitivo, da demência senil, da angiopatia
15 amilóide cerebral, da demência degenerativa ou de outros distúrbios neurodegenerativos.

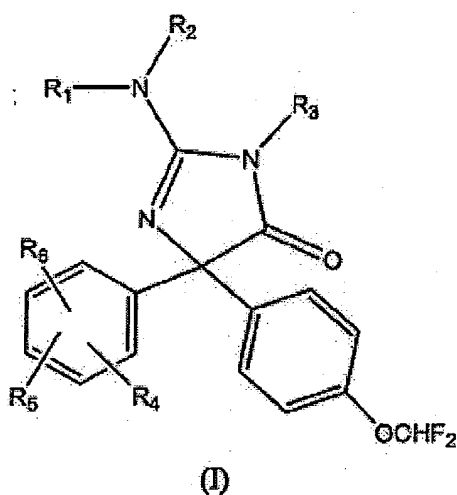
DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A doença de Alzheimer (AD) é uma doença degenerativa principal do cérebro que se apresenta clinicamente
20 através da perda progressiva da memória, da cognição, do raciocínio, do julgamento e da estabilidade emocional e leva gradualmente à deterioração mental profunda e à morte. A causa exata da AD é desconhecida, mas uma evidência crescente indica que o peptídeo beta amilóide (A-beta)
25 desempenha uma função central na patogênese da doença. (D. B. Schenk; R. E. Rydel e outros, *Journal of Medicinal Chemistry*, 1995, 21,4141 e D. J. Selkoe, *Physiology Review*, 2001, 81, 741). Pacientes com AD exibem marcadores

neuropatológicos característicos tais como placas neuríticas (e na angiopatia β -amilóide, depósitos nos vasos sanguíneos cerebrais) assim como emaranhados neurofibrilares detectados no cérebro na autópsia. A-beta é um componente principal de
5 placas neuríticas nos cérebros com AD. Em adição, os depósitos β -amilóides e a angiopatia β -amilóide vascular também caracterizam indivíduos com Síndrome de Down, Hemorragia Cerebral Hereditária com Amiloidose do tipo Dutch e outros distúrbios neurodegenerativos e indutores de
10 demência. A superexpressão da proteína precursora amilóide (APP), a clivagem alterada da APP em A-beta ou um decréscimo na eliminação de A-beta do cérebro de um paciente pode aumentar os níveis de formas solúveis ou fibrilares de A-beta no cérebro. A enzima que cliva APP no sítio β , BACE1,
15 também chamada de memapsina-2 ou Asp-2, foi identificada em 1999 (R. Vassar, B. D. Bennett e outros, *Nature*, 1999, 402, 537). BACE1 é uma protease aspártica ligada à membrana com todas as propriedades e características funcionais conhecidas da β -secretase. Os inibidores não relacionados ao
20 substrato sem ser peptídicos de baixo peso molecular de BACE1 ou da β -secretase são seriamente pesquisados como um auxílio no estudo da enzima β -secretase e como agentes terapêuticos potenciais.

Surpreendentemente, foi descoberto agora que os
25 compostos de amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-fenilimidazolona da fórmula I demonstram inibição da β -secretase e a inibição seletiva de BACE1. Vantajosamente, os ditos compostos de fenilimidazolona podem ser utilizados como agentes

terapêuticos eficientes para o tratamento, para a prevenção ou para a melhoria de uma doença ou de um estado de saúde caracterizado por depósitos β -amilóides ou níveis de β -amilóide elevados em um paciente. Conseqüentemente, a presente invenção fornece um composto de amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-fenilimidazolona da fórmula I



em que

R_1 e R_2 são cada um independentemente H ou um grupo alquila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila ou heteroarila cada um opcionalmente substituído ou R_1 e R_2 podem ser tomados juntos com o átomo ao qual estão ligados para formar um anel de 5 até 7 membros opcionalmente substituído contendo opcionalmente um heteroátomo adicional selecionado de O, N ou S;

R_3 é H ou um grupo alquila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila ou heteroarila cada um opcionalmente substituído;

R_4 , R_5 e R_6 são cada um independentemente H, halogênio, NO_2 , CN, COR_7 , $\text{NR}_{10}\text{CO}_2\text{R}_{11}$, $\text{NR}_{15}\text{COR}_{16}$, OR_{14} , $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$,

SO_nR_{17} ou um grupo alquila, haloalquila, alquenila, haloalquenila, alquinila, cicloalquila ou cicloeteroalquila cada um opcionalmente substituído ou quando ligados aos átomos de carbono adjacentes R_4 e R_5 podem ser tomados
5 juntos com os átomos aos quais estão ligados para formar um anel de 5 até 7 membros opcionalmente substituído contendo opcionalmente um ou dois heteroátomos selecionados de O, N ou S;

n é 0, 1 ou 2;

10 R_7 e R_{17} são cada um independentemente H, NR_8R_9 ou um grupo alquila, haloalquila, alcoxialquila, alquenila, alquinila, cicloalquila ou arila cada um opcionalmente substituído;

R_8 e R_9 são cada um independentemente H ou um grupo
15 alquila, alquenila, alquinila ou cicloalquila cada um opcionalmente substituído ou R_8 e R_9 podem ser tomados juntos com o átomo ao qual estão ligados para formar um anel de 5 até 7 membros opcionalmente substituído contendo opcionalmente um heteroátomo adicional selecionado de O, N ou S;

20 R_{11} , R_{14} e R_{16} são cada um independentemente H ou um grupo alquila, haloalquila, alcoxialquila, alquenila, alquinila, cicloalquila ou arila cada um opcionalmente substituído;

R_{10} e R_{15} são cada um independentemente H ou um
25 grupo alquila opcionalmente substituído; e

R_{12} e R_{13} são cada um independentemente H ou um grupo alquila ou cicloalquila cada um opcionalmente substituído ou R_{12} e R_{13} podem ser tomados juntos com o átomo

ao qual estão ligados para formar um anel de 5 até 7 membros
opcionalmente substituído contendo opcionalmente um
heteroátomo adicional selecionado de O, N ou S; ou

um tautômero do mesmo, um estereoisômero do mesmo
5 ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

É entendido que as reivindicações abrangem todos
os estereoisômeros e pró-drogas possíveis. Além disso, a não
ser que seja citado de outra maneira, cada grupo alquila,
alcóxi, alquenila, alquinila, cicloalquil cicloeteroalquila,
10 arila ou heteroarila é considerado como sendo opcionalmente
substituído.

Um grupamento opcionalmente substituído pode ser
substituído por um ou mais substituintes. Os grupos substi-
tuintes que estão opcionalmente presentes podem ser um ou
15 mais daqueles costumeiramente empregados no desenvolvimento
de compostos farmacêuticos ou na modificação de tais
compostos para influenciar em sua estrutura/atividade,
persistência, absorção, estabilidade e outra propriedade
benéfica. Os exemplos específicos de tais substituintes
20 incluem átomos de halogênio, grupos nitro, ciano, tiocia-
nato, cianato, hidroxila, alquila, haloalquila, alcóxi,
haloalcóxi, arilóxi, amino, alquilamino, dialquilamino,
formila, carbonila, alcoxicarbonila, carboxila, alcanoíla,
alquiltio, alquilsulfinila, alquilsulfonila, carbamoíla,
25 alquilamido, fenila, fenóxi, benzila, benzilóxi, ciclo-
alquila ou cicloeteroalquila, preferencialmente átomos de
halogênio, grupos alquila inferiores ou alcóxi inferiores,
em que 'inferior' é de 1 até 4 átomos de carbono. Em uma

modalidade os grupos substituintes podem ser selecionados de halo, ciano, hidróxi, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi ou cicloalquila. A não ser que seja especificado de outra maneira, tipicamente, 0-4 substituintes podem estar
5 presentes. Quando qualquer um dos substituintes anteriores representar ou contiver um grupo substituinte de alquila, este pode ser linear ou ramificado e pode conter até 12 átomos de carbono, preferencialmente até 6 átomos de carbono, mais preferencialmente até 4 átomos de carbono.

10 Como utilizado aqui, o termo "alquila" inclui grupamentos de hidrocarboneto saturados monovalentes tanto de cadeia reta quanto de cadeia ramificada (a não ser que seja definido de outra maneira) de 1-12 átomos de carbono, preferencialmente 1-6 átomos de carbono, mais preferencial-
15 mente aquila 'inferior' de 1-4 átomos de carbono. Os exemplos de grupamentos alquila de hidrocarboneto saturado incluem, mas não estão limitados aos grupos químicos tais como metila, etila, *n*-propila, isopropila, *n*-butila, *tert*-butila, isobutila, *sec*-butila; homólogos superiores tais
20 como *n*-pentila, *n*-hexila e similares. Os grupos alquila podem ser opcionalmente substituídos. As substituições de alquila adequadas incluem, mas não estão limitadas a CN, OH, halogênio, alquenila, alquinila, cicloalquila, fenila, carbamoíla, carbonila, alcóxi ou arilóxi.

25 Como utilizado aqui o termo "haloalquila" designa um grupo C_nH_{2n+1} que possui de um até $2n+1$ átomos de halogênio que podem ser os mesmos ou diferentes. Os exemplos de grupos haloalquila incluem CF_3 , CH_2Cl , C_2H_3BrCl , $C_3H_5F_2$ ou similar.

Similarmente, o termo haloalcóxi designa um grupo OC_nH_{2n+1} que possui de um até $2n+1$ átomos de halogênio que podem ser os mesmos ou diferentes.

O termo "alcoxialquila" como utilizado aqui, se refere a um grupo alquila como definido anteriormente aqui substituído por pelo menos um grupo C_1-C_4 alcóxi.

O termo "alquenila", como utilizado aqui, se refere a um grupamento de hidrocarboneto de cadeia reta ou de cadeia ramificada contendo pelo menos uma ligação dupla e possuindo de 2-12 átomos de carbono, preferencialmente 2-6 átomos de carbono, mais preferencialmente 2-4 átomos de carbono. Tais grupamentos de alquenila de hidrocarboneto podem ser mono ou poliinsaturados e podem existir nas configurações E ou Z. Deve-se entender que os compostos desta invenção incluem todas as configurações E e Z possíveis. Os exemplos de grupamentos alquenila de hidrocarboneto mono ou poliinsaturados incluem, mas não estão limitados a grupos químicos tais como vinila, 2-propenila, isopropenila, crotila, 2-isopentenila, butadienila, 2-(butadienil), 2,4-pentadienila, 3-(1,4-pentadienil) e homólogos superiores, isômeros ou similares.

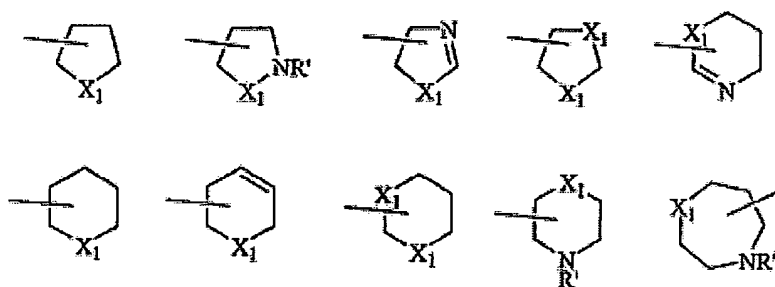
O termo "haloalquenila" como utilizado aqui, designa um grupo alquenila como definido anteriormente aqui substituído por um ou mais átomos de halogênio que podem ser os mesmos ou diferentes.

O termo "alquinila", como utilizado aqui, se refere a um grupo alquila que possui uma ou mais ligações carbono-carbono triplas. Os grupos alquinila contêm

preferencial-mente 2 até 6 átomos de carbono. Os exemplos de grupos alquinila incluem, mas não estão limitados a etinila, propinila, butinila, pentinila e similares. Em algumas modalidades, os grupos alquinila podem ser substituídos por até quatro grupos substituintes, como descrito anteriormente aqui.

O termo "cicloalquila", como utilizado aqui, se refere a um grupamento carbocíclico saturado monicíclico, bicíclico, tricíclico, fundido, em ponte ou spiro de 3-10 átomos de carbono. Qualquer posição de anel adequada do grupamento cicloalquila pode estar covalentemente ligada à estrutura química definida. Os exemplos de grupamentos cicloalquila incluem, mas não estão limitados a grupos químicos tais como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, norbornila, adamantila, spiro [4.5] decanila e homólogos, isômeros ou similares.

O termo "cicloeteroalquila" como utilizado aqui designa um sistema de anel cicloalquila de 5 até 7 membros contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos, que podem ser os mesmos ou diferentes, selecionados de N, O ou S e contendo opcionalmente uma ligação dupla. Os exemplos dos sistemas de anel cicloeteroalquila incluídos no termo que é determinado aqui são os anéis a seguir em que X_1 é NR', O ou S e R' é H ou um substituinte opcional como definido anteriormente aqui.



O termo "arila", como utilizado aqui, designa um grupamento carbocíclico aromático de até 20 átomos de carbono, por exemplo, 6-20 átomos de carbono, que pode ser um único anel (monocíclico) ou vários anéis (bicíclico, até

5 três anéis) fundidos juntos ou ligados covalentemente. Os exemplos de grupamentos arila incluem, mas não estão limitados a grupos químicos tais como fenila, 1-naftila, 2-naftila, diidronaftila, tetraidronaftila, bifenila, antrila, fenantrila, fluorenila, indanila, bifenilenila,

10 acenaftenila, acenaftilenila e similares. Em algumas modalidades os grupos "arila" podem ser substituídos por 1-5 substituintes.

O termo "heteroarila" como utilizado aqui designa um sistema de anel heterocíclico aromático, por exemplo, que

15 possui de 5-20 átomos no anel, que pode ser um único anel (monocíclico) ou vários anéis (bicíclicos, até três anéis) fundidos juntos ou ligados covalentemente. Preferencialmente, heteroarila é um anel de 5 até 6 membros. Os anéis podem conter de um até quatro átomos selecionados de

20 nitrogênio, oxigênio ou enxofre, em que o(s) átomo(s) de nitrogênio ou enxofre estão opcionalmente oxidados ou o(s) átomo(s) de nitrogênio átomo(s) estão opcionalmente quaternizados. Os exemplos de grupamentos heteroarila

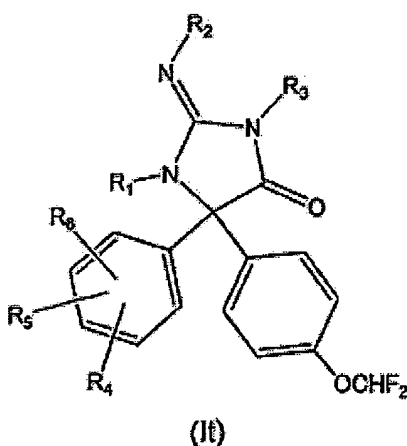
incluem, mas não estão limitados a heterociclos tal como furano, tiofeno, pirrol, pirazol, imidazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, 1H-tetrazol, 1,3,4-oxadiazol, 1H-1,2,4-triazol, 1,3,4-triazol, piridina, pirimidina, 5 pirazina, piridazina, benzoxazol, benzisoxazol, benzotiazol, benzofurano, benzotiofeno, tiantreno, benzimidazol, indol, indazol, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, purina, pteridina, 9H-carbazol, α -carbolina ou similar.

O termo "halogênio", como utilizado aqui, designa 10 flúor, cloro, bromo ou iodo.

Os compostos da presente invenção podem ser convertidos em sais, em particular, sais farmacêuticamente aceitáveis utilizando procedimentos reconhecidos na arte. Os sais com bases adequados são, por exemplo, sais metálicos, tais 15 como sais de metais alcalinos ou de metais alcalinos terrosos, por exemplo, sais de sódio, potássio ou magnésio ou sais com amônia ou uma amina orgânica, tal como morfolino, tiomorfolino, piperidina, pirrolidina, uma mono-, di- ou trialquilamina inferior, por exemplo, etil-tert-butil-, die- 20 til-, diisopropil-, trietil-, tributil- ou dimetilpropilamina ou uma mono-, di- ou triidróxi alquilamina inferior, por exemplo, mono-, di- ou trietanolamina. Também podem, além disso, ser formados sais internos. Os sais que não são adequados para usos farmacêuticos, mas que podem ser 25 empregados, por exemplo, para o isolamento ou para a purificação de compostos livres ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis, também são incluídos. O termo "sal farmacêuticamente aceitável", como utilizado aqui, se refere aos sais

derivados de ácidos orgânicos e inorgânicos tais como, por exemplo, ácido acético, propiônico, láctico, cítrico, tartárico, succínico, fumárico, maléico, malônico, mandélico, málico, ftálico, clorídrico, bromídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metanossulfônico, naftalenos-sulfônico, benzenos-sulfônico, toluenossulfônico, canforsul-fônico e ácidos aceitáveis similarmente conhecidos quando um composto desta invenção contiver um grupamento básico. Os sais também podem ser formados partindo de bases orgânicas e inorgânicas, preferencialmente sais de metais alcalinos, por exemplo, sódio, lítio ou potássio, quando um composto desta invenção contiver um grupamento de carboxilato ou fenólico ou um grupamento similar capaz de formar sais de adição básica.

Os compostos da invenção podem existir na forma de um ou mais tautômeros. Um perito na arte reconhecerá que os compostos da fórmula I podem também existir na forma do tautômero que é mostrado abaixo.



Os tautômeros existem freqüentemente em equilíbrio um com o outro. Uma vez que estes tautômeros sofrem interconversão sob condições ambientais e fisiológicas,

forneem os mesmos efeitos biol3gicos 6teis. A presente inven73o inclui misturas de tais taut3meros assim como os taut3meros individuais, por exemplo, os compostos das F3rmulas I, It, Ita, Itb e similares.

5 Os compostos desta inven73o podem conter um 3tomo de carbono assim3trico e alguns dos compostos desta inven73o podem conter um ou mais centros assim3tricos e podem assim dar origem a is3meros 3pticos e diastereois3meros. Embora tenha sido mostrado sem considerar a estereoqu6mica na
10 F3rmula I, a presente inven73o inclui tais is3meros 3pticos e diastereois3meros; assim como os estereois3meros R e S enanciomericamente puros rac3micos e resolvidos; assim como outras misturas dos estereois3meros R e S e sais farmaceuticamente aceit3veis dos mesmos. Quando um estereois3mero
15 for preferido, este pode, em algumas modalidades, ser fornecido substancialmente livre dos enanci3meros correspondentes. Assim, um enanci3mero substancialmente livre do enanci3mero correspondente se refere a um composto que 3 isolado ou separado atrav3s de t3cnicas de separa73o ou
20 preparado livremente do enanci3mero correspondente. "Substancialmente livre", como utilizado aqui, significa que o composto 3 constitu6do de uma propor73o significativamente maior de um estereois3mero, preferencialmente menor que aproximadamente 50%, mais preferencialmente menor que
25 aproximadamente 75% e ainda mais preferencialmente menor que aproximadamente 90%.

Os compostos preferidos da f3rmula I s3o os compostos em que R_1 e R_2 s3o H.

Um outro grupo de compostos preferidos são os compostos da fórmula I em que R₃ é C₁-C₄alquila.

São também preferidos os compostos da fórmula I em que R₄, R₅ e R₆ são cada um independentemente H, halogênio, COR₇, OR₁₄ ou um grupo alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, alquinila ou cicloalquila cada um opcionalmente substituído.

Mais compostos preferidos da invenção são os compostos da fórmula I em que R₁ e R₂ são H e R₃ é metila.

Um outro grupo de compostos mais preferidos da invenção são os compostos da fórmula I em que R₄ é H, COR₇, OR₁₄ ou um grupo alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, alquinila ou cicloalquila cada grupo opcionalmente substituído; e R₅ e R₆ são cada um independentemente H ou halogênio. Em uma modalidade R₄ é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de alquenila, alquinila, halo, hidróxi, alcóxi ou cicloalquila. Em uma outra modalidade R₄ fica na posição 3 do anel fenila.

Um grupo adicional de compostos mais preferidos da invenção são os compostos da fórmula I em que R₁ e R₂ são H; R₃ é metila; R₄ é H, COR₇, OR₁₄ ou um grupo alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, alquinila ou cicloalquila cada grupo opcionalmente substituído; R₅ e R₆ são cada um independentemente H ou halogênio; e R₄ fica na posição 3 do anel fenila.

Os compostos preferidos da invenção incluem:

(5S)-2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-fenil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

(5R)-2-Amino-5-[4-(difluorometóxi)-fenil]-3-metil-5-fenil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

(5R)-2-amino-5-(3-bromofenil)-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

5 (5S)-2-amino-5-(3-bromofenil)-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

(5R)-2-Amino-5-(3-bromo-4-fluorofenil)-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

10 (5S)-2-Amino-5-(3-bromo-4-fluorofenil)-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

(5R)-2-Amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-3-metil-5-(3-propilfenil)-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

(5S)-2-Amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-3-metil-5-(3-propilfenil)-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

15 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-5-[3-(3-fluoropropil)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-Amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-5-[3-(3,3-difluoropropil)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

20 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-5-[3-(4-fluorobutil)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-Amino-5-[3-(4,4-difluorobutil)fenil]-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-Amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-5-[3-(2-fluoroetil)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

25 2-Amino-5-[3-(2,2-difluoroetil)fenil]-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-Amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-3-metil-5-[3-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-[3-(3,3,3-trifluoropropil) fenil]-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-[3-(4,4,4-trifluorobutil) fenil]-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

5 (5*R*)-2-amino-5-(3-butilfenil)-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

(5*S*)-2-amino-5-(3-butilfenil)-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

10 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-(3-pentilfenil)-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-[3-(2-metilbutil) fenil]-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-Amino-5-(3-but-3-en-1-ilfenil)-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

15 2-Amino-5-[3-(ciclopropilmetil) fenil]-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

3-(3-{2-Amino-4-[4-(difluorometóxi) fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1*H*-imidazol-4-il} fenil)propanonitrila;

20 (5*R*)-2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-(3-pent-4-en-1-ilfenil)-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

(5*S*)-2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-(3-pent-4-en-1-ilfenil)-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

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

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

(5S)-2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-fenil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

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

5 2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(4-hidroxibutil) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(5-fluoropentil) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

10 2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(4-fluorobutil) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(6-fluoroxil) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(4-metoxibutil) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

15 2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-{3-[(1Z)-3-metoxiprop-1-en-1-il] fenil}-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(3-metoxipropil) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

20 2-amino-5-[3-(4,4-difluorobutil) fenil]-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

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

(1E)-3-cloroprop-1-enil 2,5-diclorofenil sulfona;

25 2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-{3-[(2-fluoroetóxi) metil] fenil}-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-{3-
[(3,3,3-trifluoropropóxi)metil]fenil}-3,5-diidro-4H-imidazol
-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(metoxi-
5 metil)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[3-(butoximetil) fenil]-5-[4-(difluorome-
tóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-{3-[(ciclopropilmetóxi)metil]fenil}-5-[4
-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

10 2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(etoxime-
til)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-[3-
(propoximetil) fenil]-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

15 2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-(3-{[2-fluo-
ro-1-(fluorometil)etóxi]metil}fenil)-3-metil-3,5-diidro-4H-
imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-{3-
[(2,2,2-trifluoroetóxi)metil]fenil}-3,5-diidro-4H-imidazol-
4-ona;

20 2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-{3-
[(2,2,3,3-tetrafluoropropóxi)metil]fenil}-3,5-diidro-4H-imi-
dazol-4-ona;

4-[4-(difluorometóxi) fenil]-4-[3-(3-metoxiprop-1-
in-1-il)fenil]-1-metil-4,5-diidro-1H-imidazol-2-amina;

25 2-amino-5-[3-(1,4-difluorobutil) fenil]-5-[4-(di-
fluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(3-fluoro-
but-3-en-1-il) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

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

2-amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-3-metil-5-[3-(4,4,4-trifluorobutil)fenil]-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

5-(3-{2-amino-4-[4-(difluorometóxi)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1H-imidazol-4-il}fenil)pentanonitrila;

4-(3-{2-amino-4-[4-(difluorometóxi)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1H-imidazol-4-il}fenil)butanonitrila;

10 2-amino-5-{3-[(1E)-4,4-difluorobut-1-en-1-il]fenil}-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

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

15 2-amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-5-{3-[(1E)-6-metoxiex-1-en-1-il]fenil}-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-5-{3-[(1E)-5-metoxipent-1-en-1-il]fenil}-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

20

2-amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-5-{3-[2-(metoximetil)ciclopropil]fenil}-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-5-{3-[(1E)-5-hidroxipent-1-en-1-il]fenil}-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

25

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-{3-[(1E)-3-metoxiprop-1-en-1-il]fenil}-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

5 2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-{3-[(1E)-4-metoxibut-1-en-1-il]fenil}-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-{3-[(1E)-4-hidroxibut-1-en-1-il]fenil}-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

10 2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-{3-[2-(2-metoxietil)ciclopropil]fenil}-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

15 2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-{3-[(1E)-4-fluorobut-1-en-1-il]fenil}-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-{3-[(1E)-5-fluoropent-1-en-1-il]fenil}-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

20 5-(3-acetilfenil)-2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-{4-fluoro-3-[(1E)-4-fluorobut-1-en-1-il]fenil}-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

25 2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(3-fluoro-prop-1-in-1-il)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(3-fluoropropóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[3-(ciclopropilmetóxi) fenil]-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

5 2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-[3-(4,4,4-trifluorobutóxi) fenil]-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[3-(2,2-difluoroetóxi) fenil]-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

10 2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(4-fluorobutóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-[3-(3-fenoxipropóxi) fenil]-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

4-(3-{2-amino-4-[4-(difluorometóxi) fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1H-imidazol-4-il} fenóxi)butanonitrila;

15 2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[4-fluoro-3-(3-fluoropropóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[3-(but-2-in-1-ilóxi)-4-fluorofenil]-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

20 2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[4-fluoro-3-(4-fluorobutóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[3-(2,2-difluoroetóxi)-4-fluorofenil]-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

25 (5R)-2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[4-fluoro-3-(3-fluoropropóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

(5S)-2-amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-5-[4-fluoro-3-(3-fluoropropóxi)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-{3-[(4,4-difluorobut-3-en-1-il)oxi]fenil}-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

(5S)-2-amino-5-[3-(2,2-difluoroetóxi)-4-fluorofenil]-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

10 (5R)-2-amino-5-[3-(2,2-difluorometóxi)-4-fluorofenil]-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-5-[3-(2-fluoroetil)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-ona;

15 2-amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-5-[3-(5-fluoropentanoil)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-5-[3-(4-fluorobutanoil)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[3-(but-3-en-1-ilóxi)fenil]-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

20 2-amino-5-[3-(but-3-en-1-ilóxi)-4-fluorofenil]-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

(5R)-2-amino-5-[3-(but-3-en-1-ilóxi)fenil]-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

(5S)-2-amino-5-[3-(but-3-en-1-ilóxi)fenil]-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-{3-[(4,4-difluorobut-3-en-1-il) oxi]-4-fluorofenil}-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-5-(4-fluoro-3-pent-4-en-1-ilfenil)-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(3-but-3-en-1-il-4-fluorofenil)-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

3-{2-amino-4-[4-(difluorometóxi)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1H-imidazol-4-il} benzaldeído;

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

2-amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-5-[3-(1,4-diidroxi-but-2-in-1-il)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

(5R)-2-amino-5-[3-(difluorometóxi)fenil]-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-5-[3-(2,2-dimetil-3-oxociclobutil)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-3-metil-5-[3-(3-oxociclobutil)fenil]-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-5-[3-(3-hidroxiciclobutil)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

metil [3-(3-{2-amino-4-[4-(difluorometóxi)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1H-imidazol-4-il}fenil)ciclobutil] acetato;

metil [3-(3-{2-amino-4-[4-(difluorometóxi) fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1H-imidazol-4-il}fenil)ciclobutilideno] acetato;

ou um tautômero dos mesmos, um estereoisômero dos mesmos ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

Os compostos mais preferidos da invenção incluem:

(5S)-2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-fenil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

(5R)-2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-(3-pent-4-en-1-ilfenil)-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

(5R)-2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-(3-prop-1-in-1-ilfenil)-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

(5R)-2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-(3-pent-1-in-1-ilfenil)-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

(5R)-2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-[3-(3-metilbut-1-in-1-il) fenil]-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

(5R)-2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(3-metoxiprop-1-in-1-il) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

(5R)-2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(4-metoxibut-1-in-1-il) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

(5R)-2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(5-fluoropent-1-in-1-il) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

(5R)-2-amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-5-{3-[(3S)-3-hidroxi-but-1-ino-1-il]fenil}-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

5 (5R)-2-amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-5-[4-fluoro-3-(3-metoxiprop-1-ino-1-il)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

(5R)-2-amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-5-[4-fluoro-3-(4-metoxibut-1-ino-1-il)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

10 (5R)-2-amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-5-[4-fluoro-3-(3-fluoropropóxi)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

15 (5R)-2-amino-5-[3-(2,2-difluoroetóxi)-4-fluorofenil]-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

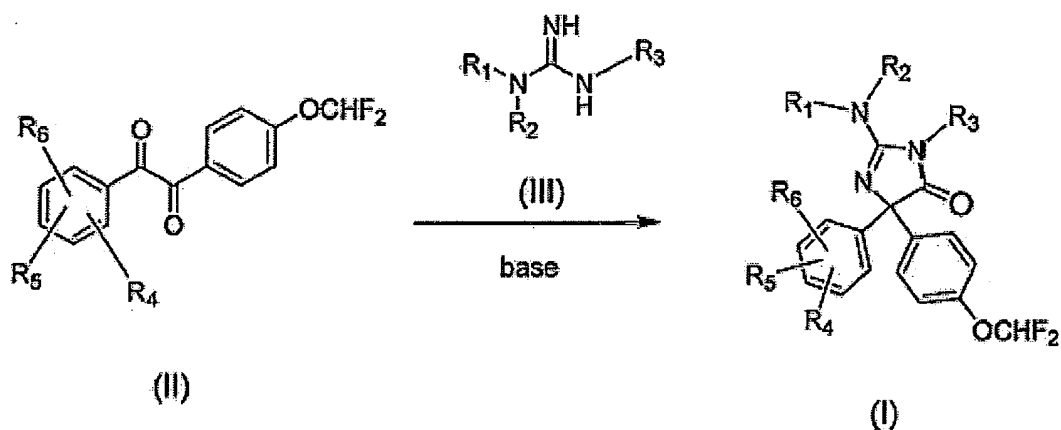
(5R)-2-amino-5-{3-[(4,4-difluorobur-3-eno-1-il)oxi]fenil}-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

20 ou um tautômero dos mesmos, um estereoisômero dos mesmos ou um sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos.

Os compostos da fórmula I podem ser preparados utilizando métodos de síntese convencionais e, se necessário, técnicas de separação ou de isolamento padronizadas. Por exemplo, os compostos da fórmula I podem ser preparados
25 através da reação de uma dicetona da fórmula II com um derivado de aminoguanidina da fórmula III na presença de uma base tal como um carbonato metálico para fornecer o composto

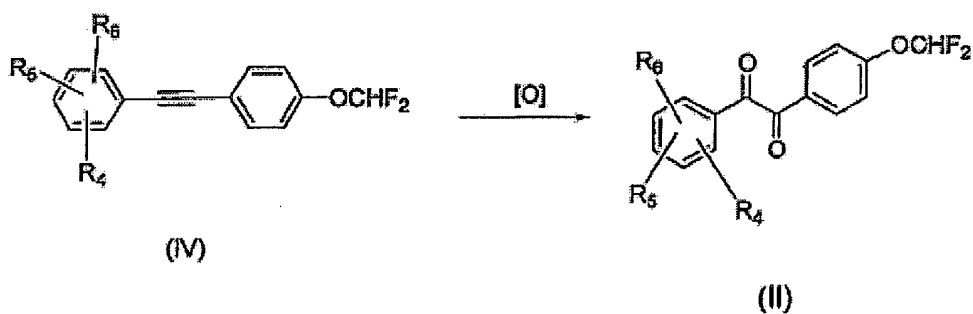
da fórmula I desejado. A reação é mostrada abaixo no diagrama de fluxo I.

DIAGRAMA DE FLUXO I



Os compostos de dicetona da fórmula II podem ser preparados através da reação de um alquino da fórmula IV com um agente de oxidação tal como Pd(II)Cl/DMSO, N-bromosuccinimida/DMSO, ozônio, periodato de sódio com hidrato de óxido de rutênio (IV), trióxido de enxofre, KMnO_4 , I_2/DMSO ou combinações dos mesmos, preferencialmente KMnO_4 e I_2/DMSO . A reação é mostrada no diagrama de fluxo II.

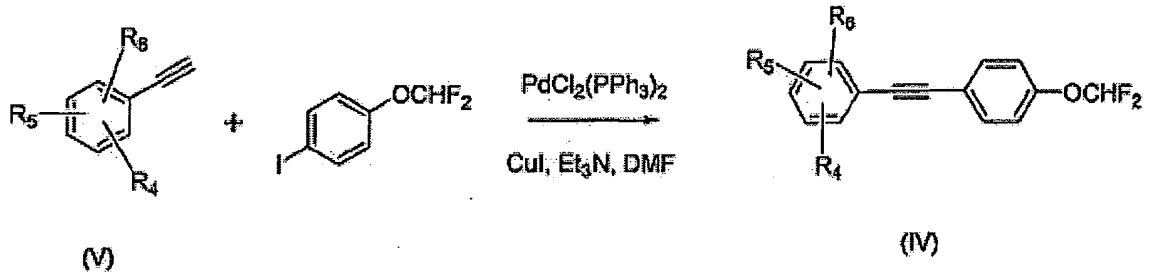
DIAGRAMA DE FLUXO II



Os compostos de alquino da fórmula IV podem ser preparados através da reação de um composto de etinilbenzeno da fórmula V com 4-(difluorometóxi)-1-iodobenzeno na presença de um catalisador de Pd, tal como diclorobis (tri-

fenilfosfino) paládio (II) e CuI para fornecer o composto de feniletinilbenzeno desejado da fórmula IV. A reação é mostrada no diagrama de fluxo III.

DIAGRAMA DE FLUXO III



5 Vantajosamente, os compostos da fórmula I atuam como inibidores de BACE para o tratamento de depósitos β -amilóides e emaranhados neurofibrilares associados com doenças tais como a doença de Alzheimer, Trissomia do 21 (Síndrome de Down), Hemorragia Cerebral Hereditária com

10 Amiloidose do tipo Dutch (HCHWA-D) e outros distúrbios neurodegenerativos. Conseqüentemente, a presente invenção fornece métodos para modular BACE e tratar, prevenir ou melhorar depósitos β -amilóides e emaranhados neurofibrilares associados com doenças e distúrbios tais como a doença de

15 Alzheimer, Trissomia do 21 (Síndrome de Down), Hemorragia Cerebral Hereditária com Amiloidose do tipo Dutch (HCHWA-D) ou outros distúrbios neurodegenerativos. Tais métodos incluem o fornecimento a um paciente sofrendo de ou que é susceptível a uma doença ou dano associado com a atividade

20 excessiva de BACE de uma quantidade eficiente de um composto da fórmula I. Ainda, de acordo com a presente invenção é fornecido um método de tratamento da doença de Alzheimer e de demências senis relacionadas em seres humanos ou outros

mamíferos que compreende a administração a um ser humano ou outro mamífero de uma quantidade eficiente de um composto da presente invenção.

A presente invenção fornece ainda um método para o
5 tratamento de um distúrbio relacionado ou associado com a
atividade excessiva de BACE em um paciente que precisa do
mesmo que compreende o fornecimento ao dito paciente de uma
quantidade terapêuticamente eficiente de pelo menos um
composto da fórmula I. Os distúrbios representativos incluem
10 doença de Alzheimer, danos cognitivos, Síndrome de Down,
HCHWA-D, declínio cognitivo, demência senil, angiopatia
amilóide cerebral, demência degenerativa ou outros
distúrbios neurodegenerativos. Certas destas doenças são
caracterizadas pela produção de depósitos β -amilóides ou de
15 emaranhados neurofibrilares.

A presente invenção fornece ainda um método para a
inibição da atividade de BACE, que compreende a admi-
nistração a um paciente ou o contato de um receptor da mesma
com uma quantidade eficiente de pelo menos um composto da
20 fórmula I. Certos métodos compreendem ainda a determinação
da atividade de BACE, antes ou depois da dita etapa de
contato.

A presente invenção fornece ainda um método de
melhora dos depósitos β -amilóides ou dos emaranhados
25 neurofibrilares em um mamífero que compreende o fornecimento
ao dito mamífero de uma quantidade eficiente de pelo menos
um composto da fórmula I.

São também fornecidos métodos de melhora dos sintomas da doença de Alzheimer, de danos cognitivos, da Síndrome de Down, da HCHWA-D, do declínio cognitivo, da demência senil, da angiopatia amilóide cerebral, da demência degenerativa ou de outros distúrbios neurodegenerativos em um mamífero que compreende o fornecimento ao dito mamífero de uma quantidade eficiente de pelo menos um composto da fórmula I.

Métodos adicionais previnem a doença de Alzheimer, os danos cognitivos, a Síndrome de Down, a HCHWA-D, o declínio cognitivo, a demência senil, a angiopatia amilóide cerebral, a demência degenerativa ou outros distúrbios neurodegenerativos em um mamífero que é sabido que sofre de ou é suspeito de estar em risco de sofrer de tais doenças. Estes métodos compreendem o fornecimento ao dito mamífero de uma quantidade eficiente de pelo menos um composto da fórmula I.

Como utilizado de acordo com esta invenção, o termo "fornecimento", em relação ao fornecimento de um composto ou uma substância coberta por esta invenção, significa a administração diretamente de tal composto ou substância ou a administração de uma pró-droga, derivado ou análogo que constituirá a quantidade eficiente do composto ou da substância dentro do corpo. Esta invenção cobre ainda o fornecimento dos compostos desta invenção para tratar os estados de doença divulgados aqui que os compostos são úteis para tratamento.

O termo "paciente", como utilizado aqui, se refere a um mamífero, preferencialmente a um ser humano.

Os termos "administrar", "administrando" ou "administração", como utilizado aqui, se referem à administração
5 diretamente de um composto ou de uma composição a um paciente ou à administração de um derivado de pró-droga ou análogo do composto ao paciente, que constituirá uma quantidade equivalente do composto ou da substância ativa dentro do corpo do paciente.

10 Os termos "quantidade eficiente", "quantidade terapeuticamente eficiente" e "dosagem eficiente" como utilizado aqui, se referem à quantidade de um composto que, quando administrada a um paciente, é eficiente pelo menos para melhorar parcialmente (e, em modalidades preferidas,
15 curar) um estado de saúde do qual o paciente é suspeito de sofrer.

É entendido que a dosagem eficiente dos compostos ativos desta invenção pode variar dependendo do composto particular utilizado, do modo de administração, do estado de
20 saúde e da gravidade do mesmo, do estado de saúde que está sendo tratado, assim como dos vários fatores físicos relacionados ao indivíduo que está sendo tratado. Para o tratamento da doença de Alzheimer e outras demências senis relacionadas, geralmente, resultados satisfatórios podem ser
25 obtidos quando os compostos desta invenção são administrados ao indivíduo que os necessita em uma dosagem diária de aproximadamente 0,1 mg até aproximadamente 1 mg por quilograma de peso corporal, preferencialmente administrada

em doses divididas duas até seis vezes ao dia ou em uma forma de liberação controlada. Para a maior parte dos mamíferos de grande porte, a dosagem diária total é de aproximadamente 3,5 mg até aproximadamente 140 mg preferencialmente de aproximadamente 3,5 até aproximadamente 5 mg. No caso de um adulto humano de 70 kg, a dose diária total será geralmente de aproximadamente 7 mg até aproximadamente 70 mg e pode ser ajustada para fornecer o resultado terapêutico ótimo. Este regime pode ser ajustado para fornecer a resposta terapêutica ótima.

Em um aspecto, a presente invenção se direciona a composições que compreendem um ou mais compostos da fórmula I e um ou mais carreadores farmacologicamente aceitáveis.

A presente invenção compreende ainda composições farmacêuticas que compreendem os compostos da fórmula I descrita anteriormente e um carreador farmacologicamente aceitável.

O termo "carreador", como utilizado aqui, deve abranger carreadores, excipientes e diluentes. Os exemplos de carreadores são bem conhecidos pelos peritos na arte e são preparados de acordo com procedimentos farmacêuticos aceitáveis, tais como, por exemplo, os descritos em Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a edição, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985), que é incorporado aqui como referência em sua totalidade. Os carreadores farmacologicamente aceitáveis são aqueles que são compatíveis com os outros ingredientes na formulação e são biologicamente aceitáveis.

Os compostos desta invenção podem ser administrados de forma oral ou parenteral, puros ou em combinação com carreadores farmacêuticos convencionais. Os carreadores sólidos que podem ser aplicados podem incluir uma ou mais substâncias que podem também atuar como agentes aromatizantes, lubrificantes, solubilizantes, agentes de suspensão, recheios, agentes de deslizamento, auxiliadores de compressão, aglutinantes ou agentes de desintegração de tabletes ou materiais para encapsulamento. São formulados de maneira convencional, por exemplo, de uma maneira similar à utilizada para agentes anti-hipertensivos, diuréticos e agentes bloqueadores β conhecidos. As formulações orais que contêm os compostos ativos desta invenção podem compreender quaisquer formas orais utilizadas convencionalmente, incluindo tabletes, cápsulas, formas bucais, trociscos, pastilhas e líquidos, suspensões ou soluções orais. Nos pós, o carreador é um sólido finamente dividido, que é uma mistura com o ingrediente ativo finamente dividido. Nos tabletes, o ingrediente ativo é misturado com um carreador que possui as propriedades de compressão necessárias em proporções adequadas e compactado no formato e no tamanho desejados. Os pós e os tabletes contêm preferencialmente até 99% do ingrediente ativo.

As cápsulas podem conter misturas do(s) composto(s) ativo(s) com recheios e/ou diluentes inertes tais como os amidos farmacêuticamente aceitáveis (por exemplo, amido de milho, batata ou tapioca), açúcares, agentes adoçantes

artificiais, celulosas em pó, tais como celulosas cristalinas e microcristalinas, farinhas, gelatinas, gomas etc.

As formulações úteis para tabletes podem ser feitas através de métodos convencionais de compressão, 5 granulação úmida ou granulação seca e utilizam diluentes farmacologicamente aceitáveis, agentes de ligação, lubrificantes, agentes de desintegração, agentes modificadores de superfície (incluindo tensoativos), agentes de suspensão ou estabilizantes, incluindo, mas não limitados a estearato de 10 magnésio, ácido esteárico, lauril sulfato de sódio, talco, açúcares, lactose, dextrina, amido, gelatina, celulose, metil celulose, celulose microcristalina, carboximetil celulose de sódio, cálcio carboximetilcelulose, polivinilpirrolidina, ácido algínico, goma acácia, goma xantana, 15 citrato de sódio, silicatos complexos, carbonato de cálcio, glicina, sacarose, sorbitol, fosfato dicálcico, sulfato de cálcio, lactose, caulim, manitol, cloreto de sódio, ceras de baixo ponto de fusão e resinas trocadoras de íons. Os agentes modificadores de superfície preferidos incluem 20 agentes modificadores de superfície não iônicos e aniônicos. Os exemplos representativos de agentes modificadores de superfície incluem, mas não estão limitados a poloxâmero 188, cloreto de benzalcônio, estearato de cálcio, álcool cetostearílico, cera emulsificante cetomacrogol, ésteres de 25 sorbitana, dióxido de silício coloidal, fosfatos, dodecil-sulfato de sódio, alumínio silicato de magnésio e trietanolamina. As formulações orais contidas aqui podem utilizar formulações de liberação retardada ou cronometrada padro-

nizadas para alterar a absorção do(s) composto(s) ativo(s). A formulação oral pode ainda consistir da administração do ingrediente ativo em água ou suco de frutas, contendo solubilizantes ou emulsificantes apropriados quando necessário.

Carreadores líquidos podem ser utilizados na preparação de soluções, suspensões, emulsões, xaropes e elixires. O ingrediente ativo desta invenção pode ser dissolvido ou suspenso em um carreador líquido farmacêuticamente aceitável tal como água, um solvente orgânico, uma mistura de óleos ou de gordura farmacêuticamente aceitável. O carreador líquido pode conter outros aditivos farmacêuticos adequados tais como solubilizantes, emulsificantes, tampões, preservantes, adoçantes, agentes aromatizantes, agentes de suspensão, agentes espessantes, corantes, reguladores da viscosidade, estabilizantes ou osmo reguladores. Os exemplos adequados de carreadores líquidos para a administração oral e parenteral incluem água (particularmente contendo os aditivos como anteriormente, por exemplo, derivados de celulose, preferencialmente solução de carboximetil celulose de sódio), álcoois (incluindo álcoois monoídricos e álcoois poliídricos, por exemplo, glicóis) e seus derivados e óleos (por exemplo, óleo de coco fracionado e óleo de amendoim). Para a administração parenteral o carreador pode também ser um éster oleoso tal como oleato de etila ou miristato de isopropila. Os carreadores líquidos esterilizados são utilizados em composições na forma líquida esterilizadas para administração parenteral. O carreador líquido para compo-

sições pressurizadas pode ser hidrocarboneto halogenado ou outro agente propulsor farmacêuticamente aceitável.

As composições farmacêuticas líquidas, que são soluções ou suspensões esterilizadas, podem ser utilizadas, por exemplo, através de injeção intramuscular, intraperitoneal ou subcutânea. As soluções esterilizadas também podem ser administradas de forma intravenosa. As composições para administração oral podem estar na forma líquida ou sólida.

Preferencialmente a composição farmacêutica está na forma de dosagem unitária, por exemplo, como tabletes, cápsulas, pós, soluções, suspensões, emulsões, grânulos ou supositórios. Em tal forma, a composição é subdividida na dose unitária contendo quantidades apropriadas do ingrediente ativo; as formas de dosagem unitária podem ser composições embaladas, por exemplo, pós embalados, frascos, ampolas, seringas preenchidas ou sachês contendo líquidos. A forma de dosagem unitária pode ser, por exemplo, uma cápsula ou um tablete por si só ou pode ser o número apropriado de qualquer uma de tais composições na forma de embalagem. Tal forma de dosagem unitária pode conter de aproximadamente 1 mg/kg até aproximadamente 250 mg/kg e pode ser fornecida em uma dose única ou em duas ou mais doses divididas. Tais doses podem ser administradas de qualquer maneira útil para o direcionamento dos compostos ativos contidos aqui para a corrente sangüínea do receptor, incluindo de forma oral, através de implantes, de forma parenteral (incluindo injeções intravenosas, intraperitoneais e subcutâneas), de forma retal, vaginal e transdermal. Tais administrações

podem ser realizadas utilizando os presentes compostos ou sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, em loções, cremes, espumas, emplastros, suspensões, soluções e supositórios (retais e vaginais).

5 Quando administrada para o tratamento ou para a inibição de um estado de doença ou um distúrbio particular, é entendido que a dosagem eficiente pode variar dependendo do composto particular utilizado, do modo de administração, do estado de saúde e da gravidade do mesmo, do estado de
10 saúde que será tratado, assim como dos vários fatores físicos relacionados ao indivíduo que será tratado. Na aplicação terapêutica, os compostos da presente invenção são fornecidos para um paciente já sofrendo de uma doença em uma quantidade suficiente para curar ou pelo menos melhorar
15 parcialmente os sintomas da doença e suas complicações. Uma quantidade adequada para realizar isso é definida como uma "quantidade terapeuticamente eficiente". A dosagem que será utilizada no tratamento de um caso específico tem que ser subjetivamente determinada pelo médico atendente. As
20 variáveis envolvidas incluem o estado de saúde específico e o tamanho, a idade e o padrão de resposta do paciente.

Em alguns casos pode ser desejável administrar os compostos diretamente nas vias aéreas na forma de um aerossol. Para a administração por inalação intranasal ou
25 intrabronquial, os compostos desta invenção podem ser formulados em uma solução aquosa ou parcialmente aquosa.

Os compostos desta invenção podem ser administrados de forma parenteral ou intraperitoneal. As soluções

ou as suspensões destes compostos ativos na forma de uma base livre ou de um sal farmacêuticamente aceitável podem ser preparadas em água adequadamente misturadas com um tensoativo tal como hidroxil-propilcelulose. As dispersões
5 também podem ser preparadas em glicerol, polietileno glicóis líquidos e misturas dos mesmos em óleos. Sob condições comuns de armazenamento e uso, estas preparações contêm um preservante para inibir o crescimento de microorganismos.

As formas farmacêuticas adequadas para uso injetável incluem soluções ou dispersões aquosas esterilizadas e
10 pós esterilizados para a preparação extemporânea de soluções ou dispersões injetáveis esterilizadas. Em todos os casos, a forma tem que ser esterilizada e tem que ser fluida até a extensão em que haja fácil capacidade de ser utilizada em
15 seringa. Tem que ser estável sob as condições de produção e de armazenamento e tem que ser preservada contra a ação contaminante de microorganismos tais como bactérias e fungos. O carreador pode ser um solvente ou um meio de dispersão contendo, por exemplo, água, etanol, poliol (por
20 exemplo, glicerol, propileno glicol e polietileno glicol líquido), misturas adequadas dos mesmos e óleos vegetais.

Os compostos desta invenção podem ser administrados de forma transdermal através do uso de um emplastro transdermal. Para as finalidades desta divulgação, é
25 entendido que as administrações transdermais incluem todas as administrações através da superfície do corpo e dos revestimentos internos de passagens corporais incluindo tecidos epiteliais e de mucosas. Tais administrações podem

ser realizadas utilizando os presentes compostos ou sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, em loções, cremes, espumas, emplastos, suspensões, soluções e supositórios (retais e vaginais).

5 A administração transdermal pode ser realizada através do uso de um emplastro transdermal contendo o composto ativo e um carreador que é inerte ao composto ativo, não é tóxico para a pele e permite o fornecimento do agente para absorção sistêmica para dentro da corrente
10 sangüínea através da pele. O carreador pode tomar qualquer número de formas tais como cremes, unguentos, pastas, géis e dispositivos de oclusão. Os cremes e os unguentos podem ser emulsões líquidas ou semi-sólidas viscosas do tipo óleo-em-
15 água ou água-em-óleo. As pastas compreendidas de pós de absorção dispersos em petróleo ou petróleo hidrofílico contendo o ingrediente ativo também podem ser adequadas. Uma
20 variedade de dispositivos de oclusão pode ser utilizada para liberar o ingrediente ativo dentro da corrente sangüínea, tal como uma membrana semipermeável que cobre um reserva-
tório contendo o ingrediente ativo com ou sem um carreador ou uma matriz contendo o ingrediente ativo. Outros dispositivos de oclusão são conhecidos na literatura.

Os compostos desta invenção podem ser administrados de forma retal ou vaginal na forma de um supositório
25 convencional. As formulações para supositórios podem ser produzidas partindo de materiais tradicionais, incluindo manteiga de cacau, com ou sem a adição de ceras para alterar o ponto de fusão dos supositórios e glicerina. As bases para

supositório solúveis em água, tais como polietileno glicóis de vários pesos moleculares, também podem ser utilizadas.

Em certas modalidades, a presente invenção é direcionada a pró-drogas. Várias formas de pró-drogas são conhecidas na arte, por exemplo, como discutido em, por exemplo, Bundgaard, (ed.), Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Widder e outros (ed.), Methods in Enzymology, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen e outros (ed.), "Design and Application of Prodrugs", Textbook of Drug Design and Development, Capítulo 5, 113-191 (1991), Bundgaard e outros, Journal of Drug Deliver reviews, 8:1-38 (1992), Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 et seq. (1988); e Higuchi e Stella (eds.) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975), dos quais cada um é incorporado como referência em sua totalidade.

É entendido que a dosagem, o regime e o modo de administração destes compostos variarão de acordo com a enfermidade e com o indivíduo que será tratado e serão submetidos ao julgamento do médico praticante envolvido. É preferido que a administração de um ou mais dos compostos contidos aqui comece em uma dose baixa e seja aumentada até que os efeitos desejados sejam atingidos.

Para um entendimento mais claro e com a finalidade de ilustrar a invenção mais claramente, são apresentados exemplos específicos da mesma aqui abaixo. Os exemplos a seguir são meramente ilustrativos e não devem ser entendidos

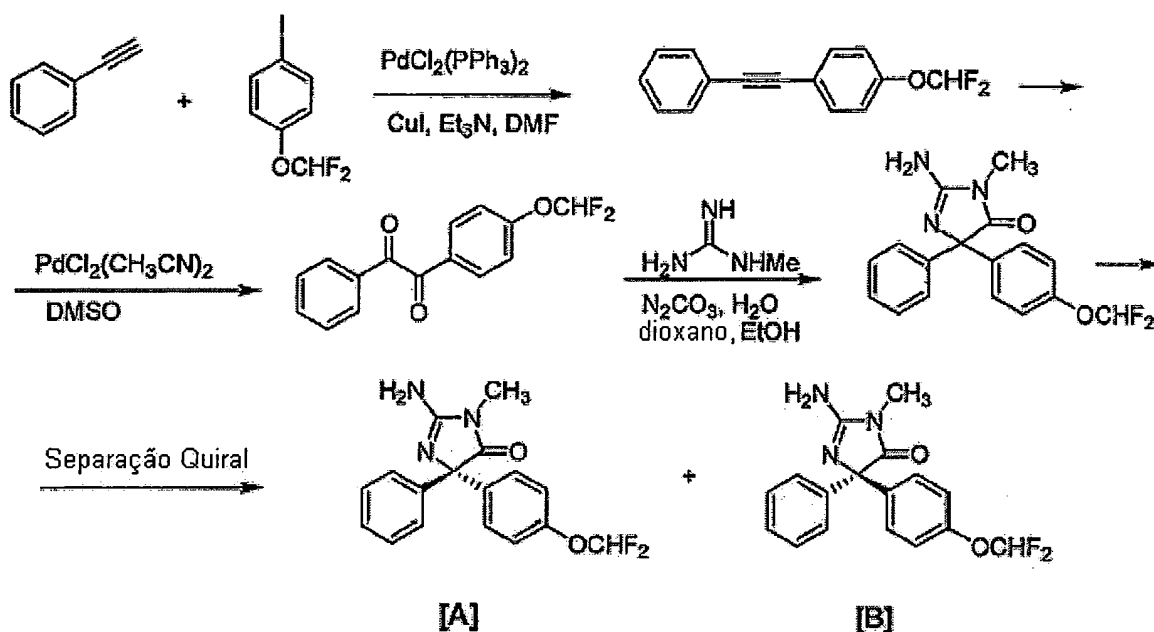
como limitantes do âmbito e dos princípios básicos da invenção de forma alguma.

A não ser que seja citado de outra maneira, todas as partes são partes em peso. Os termos TEA, DMSO e DMF representam trietil amina, dimetil sulfóxido e N,N-dimetilformamida, respectivamente. Os termos EtOAc e THF representam acetato de etila e tetraidrofurano, respectivamente. O termo RMN representa a ressonância magnética nuclear de prótons e o termo MS representa espectroscopia de massa com (+) se referindo ao modo positivo que geralmente fornece uma absorção M+1 (ou M+H) em que M = a massa molecular. Todos os compostos são analisados pelo menos por MS e RMN.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de prótons foram obtidos em um espectrômetro Bruker AVANCE 300 em 300 MHz ou um espectrômetro VARIAN 400 em 400 MHz. Os espectros são fornecidos em ppm (δ) e as constantes de acoplamento, os valores de J , são relatados em Hertz. O tetrametilsilano foi utilizado como um padrão de referência interno. Os espectros de massa foram obtidos em um Perkin Elmer Sciex 100.

EXEMPLO 1

Preparação de (5S)-2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-fenil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona [A] e (5R)-2-Amino-5-[4-(difluorometóxi)-fenil]-3-metil-5-fenil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona [B]



Etapa a) 1-(Difluorometóxi)-4-(feniletinil)

benzeno

Em uma mistura de etinilbenzeno (1,9 g, 18,5 mmoles), 1-(difluorometóxi)-4-iodobenzeno (5 g, 18,5 mmoles), N,N-dimetilformamida (35 mL) e trietilamina (12,8 mL, 92,6 mmoles) foi introduzido argônio anidro durante 5 minutos. Então, iodeto de cobre (1,85 mmol, 351 mg) e diclorobis (trifenilfosfino) paládio (II) (1,11, 0,71 g) foram adicionados na mistura e a nova mistura foi agitada a 60°C durante 3 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, vertida em água e extraída com éter etílico. Os extratos orgânicos foram secos em MgSO₄. A evaporação e a purificação em sílica gel (ISCO) utilizando hexanos/EtOAc (100/1) como o solvente de eluição, forneceram o 1-(difluorometóxi)-4-(feniletinil) benzeno na forma de um óleo translúcido (3,45 g, 76% de rendimento). MS *m/e* M⁺ 244; ¹H RMN (400 MHz, DMSOd₆) δ 7,2 (d, *J* = 8,78 Hz, 2H), 7,28-7,45 (m, 4H), 7,5-7,55 (m, 2H), 7,6 (d, *J* = 7,78 Hz, 2H).

Etapa b) 1-[4-(Difluorometóxi)fenil]-2-feniletano-1,2-diona

Em uma mistura de 1-(difluorometóxi)-4-(feniletinil) benzeno (2,85 g, 11,68 mmoles) e dimetilsulfóxido (40 mL) foi introduzido gás argônio anidro durante 5 minutos. Então, bis (acetonitrila) dicloropaládio (II) (1,16, 0,3 g) foi adicionado na mistura e a nova mistura foi agitada a 145°C durante 20 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, vertida em água e extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos foram secos em MgSO₄. A evaporação e a purificação em sílica gel (ISCO) utilizando hexanos/EtOAc (30/1) como o solvente de eluição forneceram a 1-[4-(difluorometóxi) fenil]-2-feniletano-1,2-diona na forma de um óleo translúcido (2,92 g, 91% de rendimento). MS *m/e* M⁺ 276; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,2 (d, *J* = 8,78 Hz, 2H), 7,6 (m, 3H), 7,75 (t, *J* = 8,54 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,54 Hz, 2H), 7,98 (d, *J* = 8,78 Hz, 2H).

Etapa c) 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-fenil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona

Em uma mistura de 1-[4-(difluorometóxi) fenil]-2-feniletano-1,2-diona (3,7 g, 13,4 mmoles), dioxano (180 mL) e EtOH (240 mL) foram adicionados cloridrato de 1-metilguanidina (6,6 g, 60,3 mmoles) e uma solução de Na₂CO₃ (6,4 g, 60,3 mmoles) em H₂O (20 mL). A nova mistura foi agitada a 95°C durante 3 horas. Então, os produtos voláteis foram removidos sob vácuo e o resíduo foi coletado em água e extraído com EtOAc. Os extratos orgânicos foram secos em MgSO₄. A evaporação e a purificação em sílica gel (ISCO)

utilizando MeOH/EtOAc (1/20) como o solvente de eluição forneceram a 2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-fenil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona na forma de um sólido branco (3,65 g, 94% de rendimento). MS *m/e* (M+H)⁺ 332; ¹H RMN (400 MHz, DMSOd₆) δ 2,93 (s, 3H), 6,61 (brs, 2H), 7,1 (d, *J* = 8,54 Hz, 2H), 7,15-7,31 (m, 4H), 7,38 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,54 Hz, 2H).

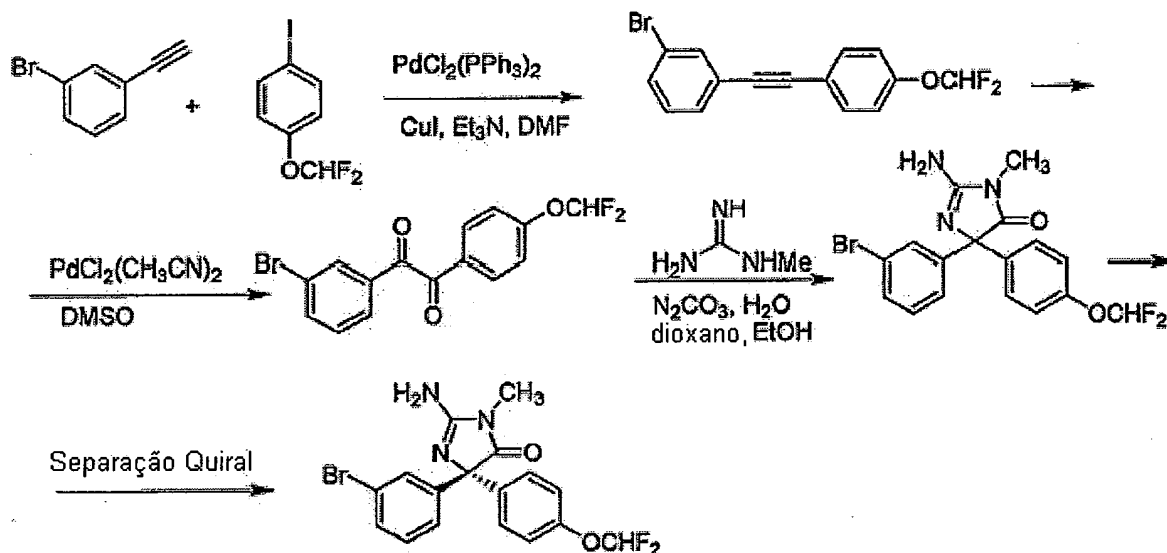
Etapa d) (5*S*)-2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-fenil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona [A] e (5*R*)-2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-fenil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona [B]

Uma mistura racêmica de 2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-fenil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona foi separada pela técnica de cromatografia quiral (Chiralcel OJ, 0,46x10cm, utilizando 15% de etanol em 85% de hexano e dietilamina como a fase móvel) para produzir os dois enantiômeros na forma de sólidos brancos; [A] (5*S*)-2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-fenil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona, MS *m/e* (M+H)⁺ 332; ¹H RMN (400 MHz, DMSOd₆) δ 2,93 (s, 3H), 6,61 (brs, 2H), 7,1 (d, *J* = 8,54 Hz, 2H), 7,15-7,31 (m, 4H), 7,38 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,54 Hz, 2H); [α]₂₅ = +20 (C = 1% em MeOH) e

[B] (5*R*)-2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-fenil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona, MS *m/e* (M+H)⁺ 332; ¹H RMN (400 MHz, DMSOd₆) δ 2,93 (s, 3H), 6,61 (brs, 2H), 7,1 (d, *J* = 8,54 Hz, 2H), 7,15-7,31 (m, 4H), 7,38 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,54 Hz, 2H); [α]₂₅ = -22 (C = 1% em MeOH).

EXEMPLO 2

Preparação de (5R)-2-amino-5-(3-bromofenil)-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona

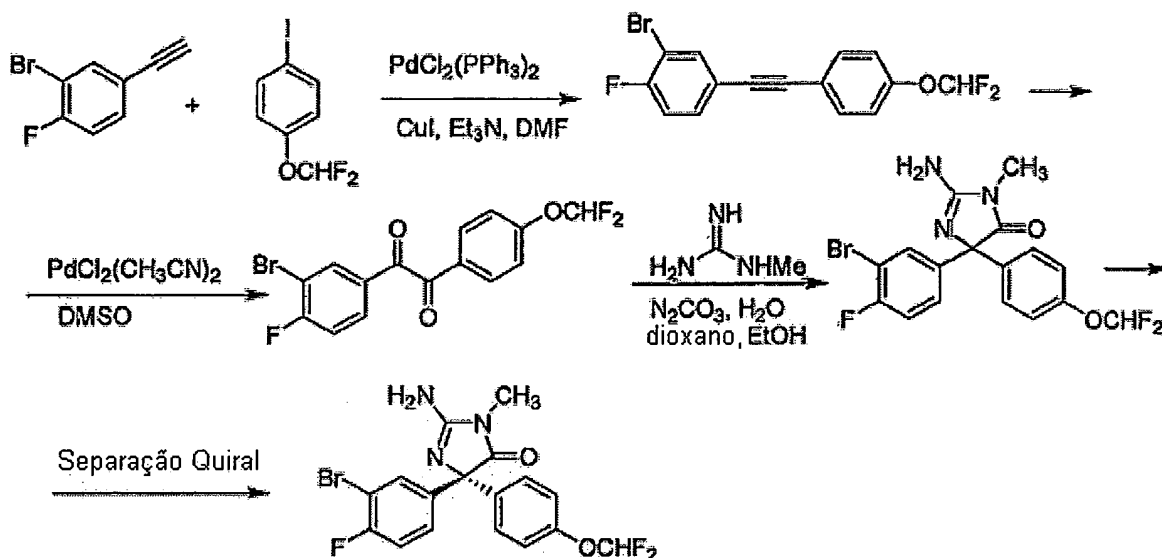


Utilizando essencialmente o mesmo procedimento
 5 descrito no Exemplo 1, etapas a-d e empregando 1-bromo-3-
 etinilbenzeno na etapa a, a mistura racêmica de 2-amino-5-
 (3-bromofenil)-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-
 diidro -4H-imidazol-4-ona foi obtida e separada pela técnica
 de cromatografia quiral (Chiralcel OJ, 2x25cm, utilizando 5%
 10 de etanol em 95% de hexano e dietilamina como a fase móvel)
 para fornecer o enantiômero do título, MS m/e $(M+H)^+$ 332; 1H
 RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 2,94 (s, 3H), 6,72 (brs, 2H), 7,1
 (d, $J = 8,66$ Hz, 2H), 7,13-7,35 (m, 2H), 7,38-7,43 (m, 4H),
 7,56 (t, $J = 1,72$ Hz, 1H); $[a]_{25} = -4$ (C = 1% em MeOH).

15

EXEMPLO 3

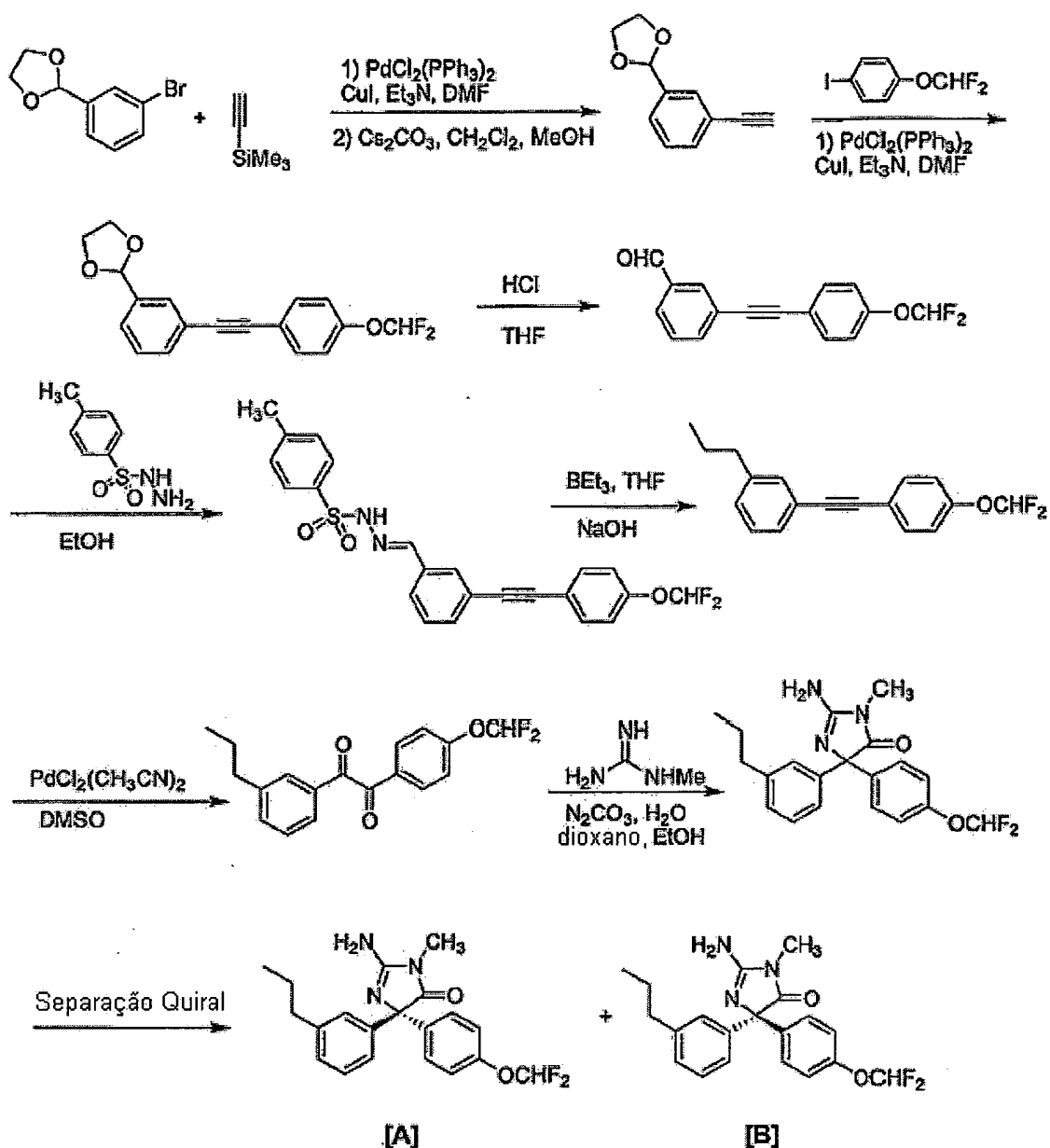
Preparação de (5R)-2-Amino-5-(3-bromo-4-fluorofenil)-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona



Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 1, etapas a-d e empregando 3-bromo-4-fluoro-1-etinilbenzeno a mistura racêmica de 2-amino-5-(3-bromo-4-fluorofenil)-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona foi obtida e separada pela técnica de cromatografia quiral (Chiralcel OJ, 0,46x10cm, utilizando 15% de etanol em 85% de hexano e dietilamina como a fase móvel) para fornecer o enantiômero do título, MS *m/e* ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 332; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,94 (s, 3H), 6,74 (brs, 2H), 7,1 (d, $J = 8,75$ Hz, 2H), 7,13-7,65 (m, 5H), 7,67 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H); $[\alpha]_{25} = -22$ (C = 1% em MeOH).

EXEMPLO 4

Preparação de (5*R*)-2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-(3-propilfenil)-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona [A] e (5*S*)-2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-(3-propilfenil)-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona [B]



Etapa a) 2-(3-Etinilfenil)-1,3-dioxolano

Uma mistura de etinil (trimetil) silano (36 g, 367 mmoles), 2-(3-bromofenil)-1,3-dioxolano (78 g, 342 mmoles), N,N-dimetilformamida (400 mL) e trietilamina (1,1 81 mL, 5 mmol) foi borbulhada com argônio anidro durante 5 minutos, tratada com iodeto de cobre (0,94 g, 4,96 mmoles) e diclorobis (trifenilfosfino) paládio(II) (7,7 g, 11,01 mmoles), agitada a 60°C durante 3 horas, resfriada à

temperatura ambiente, vertida em água e extraída com éter etílico. Os extratos orgânicos foram combinados, secos em MgSO₄ e concentrados a vácuo para fornecer {[3-(1,3-dioxolan-2-il) fenil] etinil}-(trimetil) silano na forma de um óleo amarelo (63 g, 256 mmoles). O óleo amarelo foi dissolvido em MeOH (600 mL) e CH₂Cl₂ (600 mL), tratado com carbonato de cézio (91,8 g, 281,6 mmoles), agitado à temperatura ambiente durante 10 h, vertido em água e extraído com éter etílico. Os extratos de éter foram combinados, secos em MgSO₄, concentrados a vácuo e destilados para fornecer 2-(3-etinilfenil)-1,3-dioxolano na forma de um óleo amarelo (42 g, 71% de rendimento), MS *m/e* M⁺ 174; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,9-4,05 (m, 4H), 4,15 (s, 1H), 5,7 (s, 1H), 7,35-7,45 (m, 4H).

15 Etapa b) 2-(3-{[4-(Difluorometóxi) fenil] etinil} fenil)-1,3-dioxolano

Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 1, etapa a e empregando 2-(3-etinilfenil)-1,3-dioxolano e 1-(difluorometóxi)-4-iodobenzeno, foi obtido o produto acoplado. Este produto foi purificado em sílica gel (ISCO) utilizando hexanos/EtOAc 5/1 como os solventes de eluição para fornecer 2-(3-{[4-(difluorometóxi) fenil] etinil} fenil)-1,3-dioxolano na forma de um óleo amarelo (7,9 g, 85% de rendimento), MS *m/e* (M+H)⁺ 317; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,9-4,05 (m, 4H), 5,72 (s, 1H), 7,1-7,3 (m, 3H), 7,4 (m, 2H), 7,5-7,6 (m, 4H).

25 Etapa c) 3-{[4-(Difluorometóxi)fenil]etinil}benzaldeído

Em uma mistura de 2-(3-{{[4-(difluorometóxi) fenil] etinil} fenil)-1,3-dioxolano, (1,0 g, 3,1 mmoles) e THF (5 mL) foi adicionado HCl (2 N, 1 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas, vertida em água e extraída com EtOAc/éter etílico 1/1. Os extratos orgânicos foram secos em MgSO₄. A evaporação e a purificação em sílica gel (ISCO) utilizando hexanos/EtOAc (3/1) como os solventes de eluição forneceram o 3-{{[4-(difluorometóxi) fenil] etinil} benzaldeído na forma de um óleo amarelo (3,65 g, 95% de rendimento), MS *m/e* M⁺ 272; ¹H RMN (400 MHz, DMSOd₆) δ 3,9-4,05 (m, 4H), 5,72 (s, 1H), 7,1-7,3 (m, 4H), 7,62 (m, 2H), 7,8-7,9 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 9,99 (s, 1H).

Etapa d) N'-[(1E)-(3-{{[4-(Difluorometóxi)fenil] etinil}fenil)metileno]-4-metilbenzenossulfonidrazida

Uma mistura de 3-{{[4-(difluorometóxi)fenil]etinil} benzaldeído (3,69 g, 13,57 mmoles), 4-metilbenzenossulfonidrazida (2,9 g, 15,6 mmoles) e EtOH (11 mL) foi submetida ao refluxo durante 30 minutos, resfriada à temperatura ambiente, vertida em água e extraída com éter etílico. Os extratos orgânicos foram combinados, secos em MgSO₄ e concentrados a vácuo. O resíduo resultante foi purificado em sílica gel (Biotage) utilizando hexanos/EtOAc (2/1) como os solventes de eluição para fornecer N'-[(1E)-(3-{{[4-(difluorometóxi)fenil]etinil}fenil)metileno]-4-metilbenzenossulfonidrazida na forma de um sólido castanho (5,4 g, 90% de rendimento), MS *m/e* (M+H)⁺ 441; ¹H RMN (400 MHz, DMSOd₆) δ 2,32 (s, 3H), 7,2 (d, *J* = 8,66 Hz,

2H), 7,3-7,6 (m, 8H), 7,72 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 11,54 (s, 1H).

Etapa e) 1-[[4-(Difluorometóxi) fenil] etinil]-3-propilbenzeno

5 Uma mistura de *N'*-[(1*E*)-(3-[[4-(difluorometóxi) fenil]etinil]fenil)metileno]-4-metilbenzenossulfonidrazida (0,67 mg, 1,52 mmol) em THF foi tratada com trietil borano (1,0 M in THF, 1,52 mL, 1,52 mmol), agitada durante 2 minutos, tratada com NaOH (2,5 N, 0,61 mL, 1,52 mmol),
 10 submetida ao refluxo durante 2 horas, resfriada à temperatura ambiente, vertida em água e extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos foram combinados, secos em MgSO₄ e concentrados a vácuo. O resíduo resultante foi purificado em sílica gel (ISCO) utilizando hexanos/EtOAc (50/1) como os
 15 solventes de eluição para fornecer o 1-[[4-(difluorometóxi) fenil] etinil]-3-propilbenzeno na forma de um óleo translúcido (386 mg, 89% de rendimento), MS *m/e* (M+H)⁺ 286; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,85 (t, $J = 7,32$ Hz, 3H), 1,57 (m, 2H), 2,6 (t, $J = 7,32$ Hz, 2H), 7,2 (m, 3H), 7,35-7,45 (m, 4H),
 20 7,58 (d, $J = 8,79$ Hz, 2H).

Etapa f) 1-[4-(Difluorometóxi)fenil]-2-(3-propilfenil)etano-1,2-diona.

Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 1, etapa b e empregando o 1-[[4-
 25 (difluorometóxi) fenil] etinil]-3-propilbenzeno, foi obtido o produto de diona. Este produto foi purificado em sílica gel (ISCO) utilizando hexanos/EtOAc 30/1 como os solventes de eluição para fornecer a 1-[4-(difluorometóxi) fenil]-2-

(3-propilfenil)-etano-1,2-diona na forma de um óleo amarelo (82% de rendimento), MS m/e $(M-H)^+$ 317; 1H RMN (400 MHz, DMSO d_6) δ 0,85 (t, $J = 7,32$ Hz, 3H), 1,57 (m, 2H), 2,6 (t, $J = 7,32$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 8,78$ Hz, 2H), 7,4-7,5 (m, 3H), 7,65-7,7 (m, 2H), 7,95 (d, $J = 8,78$ Hz, 2H).

Etapa g) 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-(3-propilfenil)-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona

Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 1, etapa c e empregando a 1-[4-(difluorometóxi) fenil]-2-(3-propilfenil) etano-1,2-diona, foi obtido o produto de hidantoína. Este produto foi purificado em sílica gel (ISCO) utilizando hexanos/MeOH 20/1 como os solventes de eluição para fornecer a 2-amino-5-[4-(difluorometóxi)-fenil]-3-metil-5-(3-propilfenil)-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona na forma de um sólido branco (91% de rendimento), MS m/e $(M+H)^+$ 374; 1H RMN (400 MHz, DMSO d_6) δ 0,85 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,44 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 6,6 (brs, 2H), 7,0 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,1-7,3 (m, 4H), 7,4 (d, $J = 8,54$ Hz, 2H).

Etapa h) (5R)-2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-(3-propilfenil)-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona [A] e (5S)-2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-(3-propilfenil)-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona [B]

A mistura racêmica de 2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-(3-propilfenil)-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona foi separada pela técnica de cromatografia quiral (Chiralcel OJ, 0,46x10cm, utilizando 20% de etanol em CO $_2$ (100 bar) e dietilamina como a fase móvel) para produzir os

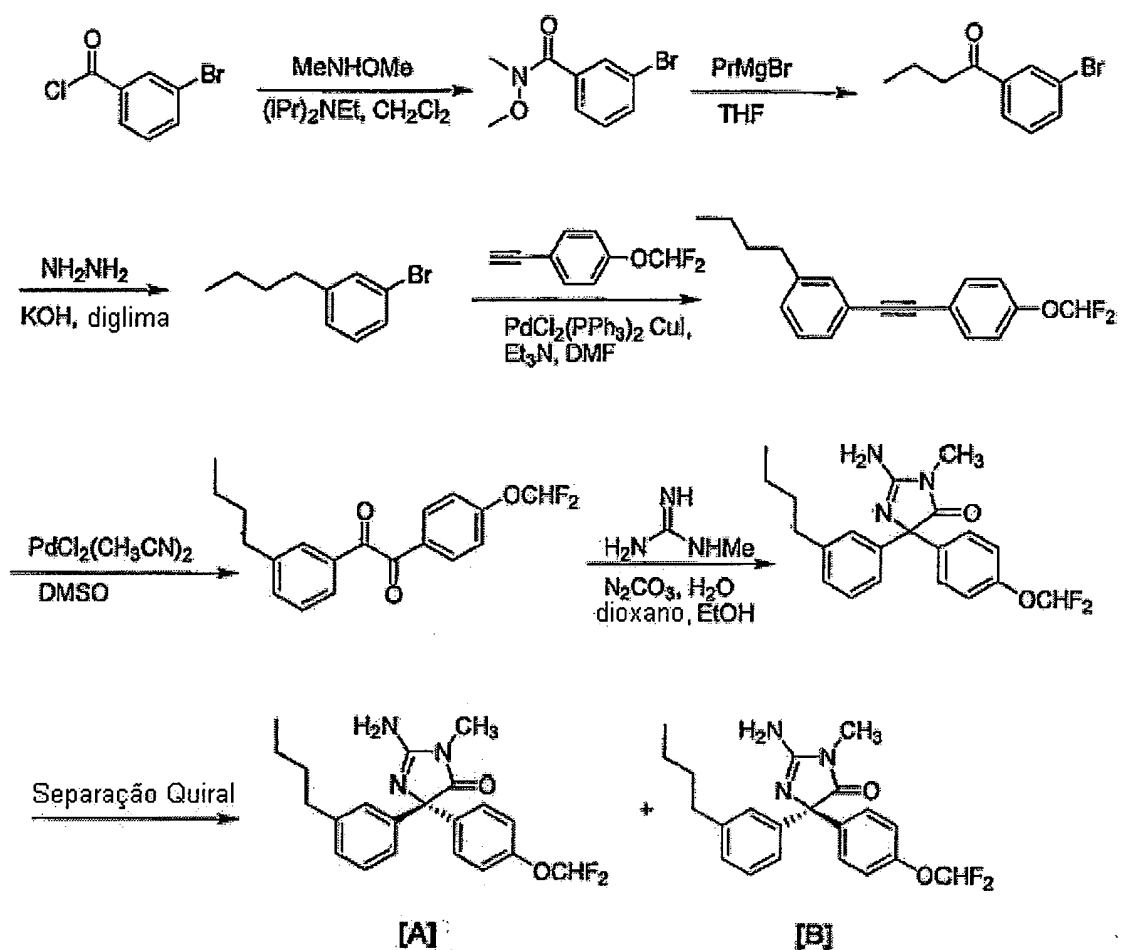
dois enantiômeros: [A] (5R)-2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-(3-propilfenil)-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona, MS m/e (M+H)⁺ 374; ¹H RMN (400 MHz, DMSO_d₆) δ 0,85 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,44 (m 2H), 2,45 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 6,6 (brs, 2H), 7,0 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,1-7,3 (m, 4H), 7,4 (d, J = 8,54 Hz, 2H); [α]₂₅ = +28 (C = 1% em MeOH); e

[B] (5S)-2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-(3-propilfenil)-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona MS m/e (M+H)⁺ 374; ¹H RMN (400 MHz, DMSO_d₆) δ 0,85 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,44 (m 2H), 2,45 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 6,6 (brs, 2H), 7,0 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,1-7,3 (m, 4H), 7,4 (d, J = 8,54 Hz, 2H); [α]₂₅ = -26,6 (C = 1% em MeOH).

15

EXEMPLO 5

Preparação de (5R)-2-amino-5-(3-butilfenil)-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona [A] e (5S)-2-amino-5-(3-butilfenil)-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona [B]



Etapa a) 3-Bromo-N-metóxi-N-metilbenzamida

Uma mistura de cloridrato de N-metoximetanamina (22,1 g, 228,5 mmoles), diisopropil etil amina (63,5 mL, 365,6 mmoles) e CH_2Cl_2 foi tratada em gotas com cloreto de 5 3-bromobenzoíla (15 g, 68,5 mmoles) em CH_2Cl_2 , agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi disperso em água e extraído com éter etílico. Os extratos orgânicos foram combinados, secos em MgSO_4 e concentrados a vácuo. O resíduo resultante 10 foi purificado em sílica gel (Biotage) utilizando hexanos/ EtOAc (2/1) como os solventes de eluição para fornecer a 3-bromo-N-metóxi-N-metilbenzamida na forma de um sólido castanho (15,1 g, 90% de rendimento).

Etapa b) 1-(3-Bromofenil)butan-1-ona

Uma solução gelada (0°C) de 3-bromo-*N*-metóxi-*N*-metilbenzamida (3 g, 12,3 mmoles) em THF foi tratada com brometo de propilmagnésio (6,15 mL, 12,3 mmoles), agitada à temperatura ambiente durante 1 hora, suprimida com NH₄Cl aquoso, acidificada com HCl (2 N) e extraída com éter etílico. Os extratos orgânicos foram combinados, secos em MgSO₄ e concentrados a vácuo. A purificação do resíduo resultante em sílica gel (Biotage) utilizando hexanos/EtOAc (20/1) como os solventes de eluição forneceu a 1-(3-bromofenil)butan-1-ona na forma de um sólido castanho (2,1 g, 75% de rendimento).

Etapa c) 1-Bromo-3-butilbenzeno

Uma mistura de 1-(3-bromofenil) butan-1-ona (1,0 g, 4,4 mmoles) e diglima (10 mL) foi tratada com hidrazina (1,49 g, 44 mmoles), agitada a 100°C durante 2 h, tratada com KOH (1,23 g, 22 mmoles), agitada a 150°C durante 6 horas, resfriada à temperatura ambiente, vertida em água e extraída com éter etílico. Os extratos orgânicos foram combinados, secos em MgSO₄ e concentrados a vácuo. A purificação do resíduo resultante em sílica gel (ISCO) utilizando hexanos como o solvente de eluição forneceu o 1-bromo-3-butilbenzeno na forma de um óleo translúcido (0,81 g, 86% de rendimento).

Etapa d) 1-Butil-3-{{4-(difluorometóxi)fenil}etil}benzeno

Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 1, etapa a e empregando 1-bromo-3-

butilbenzeno e 1-(difluorometóxi)-4-etinilbenzeno, foi obtido o produto de feniletinilbenzeno. Este produto foi purificado em sílica gel (Biotage) utilizando hexanos/EtOAc 50/1 como os solventes de eluição para fornecer o 1-butil-3-
 5 {[4-(difluorometóxi) fenil] etinil} benzeno na forma de um óleo incolor (0,56 g, 28% de rendimento), MS m/e M^+ 300; 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 0,82 (t, $J = 7,19$ Hz, 3H), 1,25 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 2,56 (t, $J = 7,56$ Hz, 2H), 7,2 (m, 3H), 7,35-7,45 (m, 4H), 7,58 (d, $J = 8,79$ Hz, 2H).

10 Etapa e) 1-(3-Butilfenil)-2-[4-(difluorometóxi) fenil] etano-1,2-diona.

Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 1, etapa b e empregando o 1-butil-3-{{4-(difluorometóxi) fenil] etinil} benzeno, foi obtido o
 15 produto de diona. Este produto foi purificado em sílica gel (ISCO) utilizando hexanos/EtOAc 30/1 como os solventes de eluição para fornecer a 1-(3-butilfenil)-2-[4-(difluorometóxi) fenil]-etano-1,2-diona na forma de um óleo amarelo (0,39 g, 92% de rendimento), MS m/e $(M+H)^+$ 331; 1H RMN (400
 20 MHz, $DMSO-d_6$) δ 0,84 (t, $J = 7,32$ Hz, 3H), 1,26 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 2,63 (t, $J = 7,56$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 8,78$ Hz, 2H), 7,4-7,5 (m, 3H), 7,65-7,7 (m, 2H), 7,95 (d, $J = 8,78$ Hz, 2H).

25 Etapa f) 2-Amino-5-(3-butilfenil)-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona.

Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 1, etapa c e empregando a 1-(3-butilfenil)-2-[4-(difluorometóxi) fenil] etano-1,2-diona,

foi obtido o produto de hidantoína. Este produto foi purificado em sílica gel (ISCO) utilizando EtOAc/MeOH 20/1 como os solventes de eluição para fornecer a 2-amino-5-(3-butilfenil)-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona na forma de um sólido branco, MS *m/e* (M+H)⁺ 388; ¹H RMN (400 MHz, DMSOd₆) δ 0,82 (t, *J* = 7,32 Hz, 3H), 1,25 (m 2H), 1,45 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 6,6 (brs, 2H), 7,0 (d, *J* = 7,44 Hz, 1H), 7,1 (d, *J* = 8,78 Hz, 2H), 7,12-7,32 (m, 4H), 7,4 (d, *J* = 8,78 Hz, 2H).

10 Etapa g) (5R)-2-Amino-5-(3-butilfenil)-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona [A] e (5S)-2-Amino-5-(3-butilfenil)-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona [B]

Uma mistura racêmica de 2-amino-5-(3-butilfenil)-5-[4-(difluorometóxi)-fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona foi separada pela técnica de cromatografia quiral [Chiralcel OJ, 0,46x10cm, utilizando 20% de etanol em CO₂ (100 bar) e dietilamina como a fase móvel] para produzir os dois enantiômeros:

20 [A] (5R)-2-amino-5-(3-butilfenil)-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona; MS *m/e* (M+H)⁺ 388; ¹H RMN (400 MHz, DMSOd₆) δ 0,82 (t, *J* = 7,32 Hz, 3H), 1,25 (m 2H), 1,45 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 6,6 (brs, 2H), 7,0 (d, *J* = 7,44 Hz, 1H), 7,1 (d, *J* = 8,78 Hz, 2H), 7,12-7,32 (m, 4H), 7,4 (d, *J* = 8,78 Hz, 2H); [α]₂₅ = +25 (C = 1% em MeOH); e

[B] (5S)-2-amino-5-(3-butilfenil)-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona; MS *m/e*

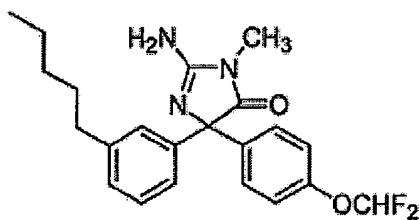
(M+H)⁺ 388, ¹H RMN (400 MHz, DMSO_d₆) δ 0,82 (t, J = 7,32 Hz, 3H), 1,25 (m 2H), 1,45 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 6,6 (brs, 2H), 7,0 (d, J = 7,44 Hz, 1H), 7,1 (d, J = 8,78 Hz, 2H), 7,12-7,32 (m, 4H), 7,4 (d, J = 8,78 Hz, 2H); [α]₂₅
 5 = -28,8 (C = 1% em MeOH).

EXEMPLOS 6-10

Preparação dos Compostos de 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-(fenil substituído em 3)-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona

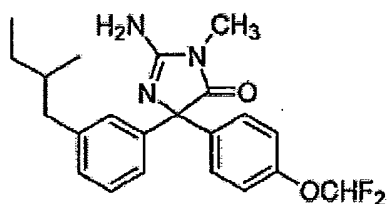
10 Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 5, etapas d-f e empregando o 1-bromo-3-alkilbenzeno e o 1-(difluorometóxi)-4-etinilbenzeno apropriados, os compostos mostrados abaixo foram obtidos e identificados por HRMN e análises de espectros de massa.

15 Exemplo 6: 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-(3-pentilfenil)-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona



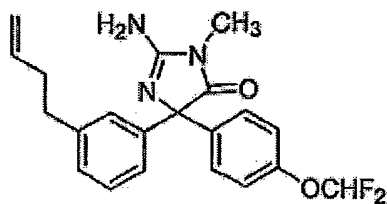
MS m/e (M+H)⁺ 402; ¹H RMN (400 MHz, DMSO_d₆) δ 0,72 (t, J = 6,83 Hz, 3H), 1,22 (m 4H), 1,44 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 6,6 (brs, 2H), 7,0 (d, J = 7,08 Hz, 1H),
 20 7,1 (d, J = 8,66 Hz, 2H), 7,12-7,32 (m, 4H), 7,4 (d, J = 8,66 Hz, 2H).

Exemplo 7: 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-[3-(2-metilbutil) fenil]-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona



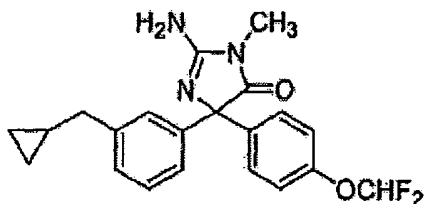
MS m/e $(M+H)^+$ 402; 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 0,7 (d, $J = 6,58$ Hz, 3H), 0,78 (t, $J = 7,45$ Hz, 3H), 1,05 (m, 1H), 1,24 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,51 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 6,61 (brs, 2H), 7,0 (d, $J = 7,07$ Hz, 1H), 7,1 (d, $J = 8,54$ Hz, 2H), 7,12-7,32 (m, 4H), 7,4 (d, $J = 8,54$ Hz, 2H).

Exemplo 8: 2-Amino-5-(3-but-3-en-1-ilfenil)-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona



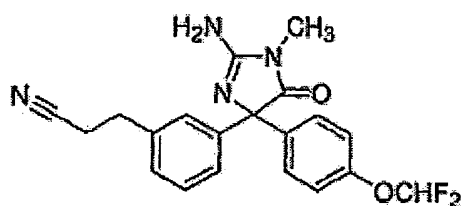
MS m/e $(M+H)^+$ 386; 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 2,2 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 4,9 (m, 2H), 5,8 (m, 1H), 6,6 (brs, 2H), 7,8 (m, 3H), 7,1-7,25 (m, 4H), 7,4 (d, $J = 8,79$ Hz, 2H).

Exemplo 9: 2-Amino-5-[3-(ciclopropilmetil) fenil]-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona



MS m/e (M+H)⁺ 386; ¹H RMN (400 MHz, DMSOd₆) δ 0,08 (m, 2H), 0,38 (m, 2H), 0,87 (m, 1H), 2,41 (d, $J = 6,96$ Hz, 1H), 2,93 (s, 3H), 6,6 (brs, 2H), 7,04 (d, $J = 8,67$ Hz, 2H), 7,1-7,3 (m, 5H), 7,44 (d, $J = 8,67$ Hz, 2H).

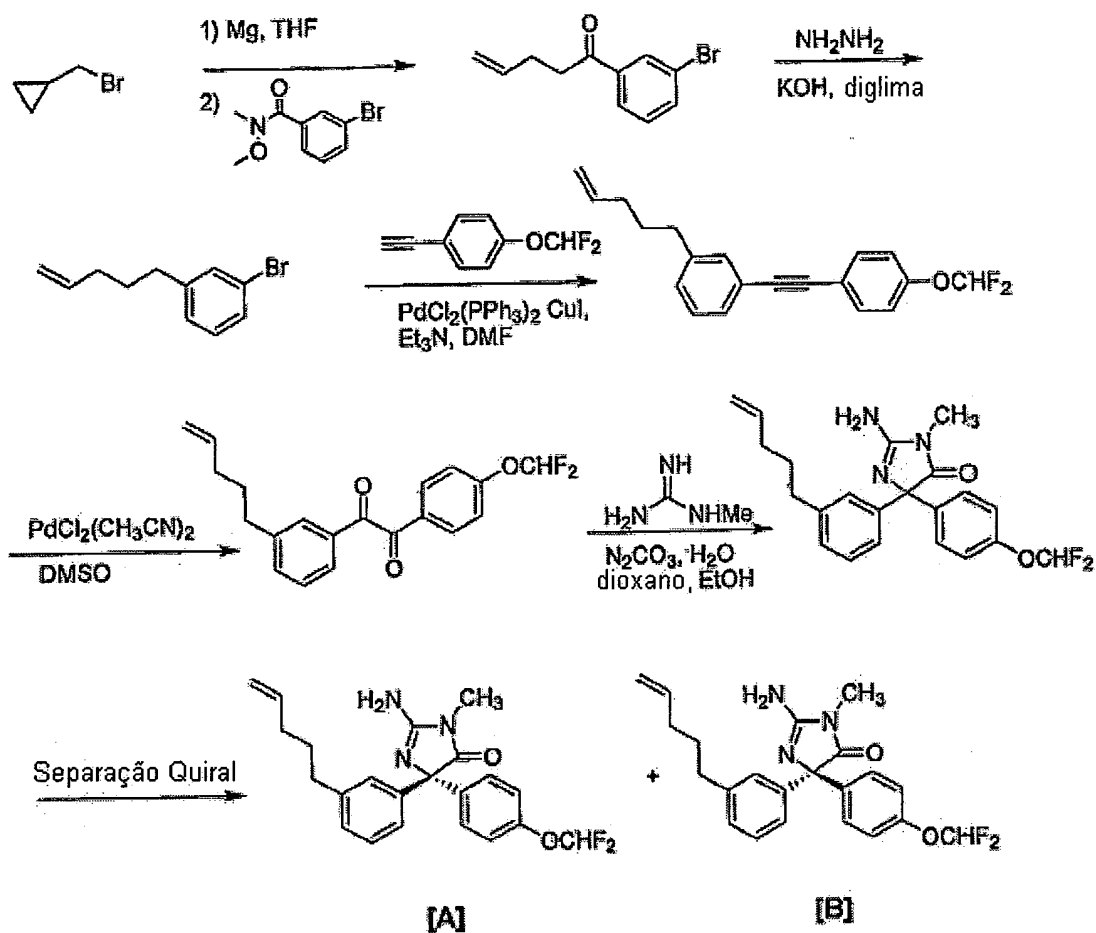
5 Exemplo 10: 3-(3-{2-Amino-4-[4-(difluorometóxi) fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1H-imidazol-4-il} fenil) propanonitrila



MS m/e (M-H)⁺ 383; ¹H RMN (400 MHz, DMSOd₆) δ 2,7 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 6,62 (brs, 2H), 7,05 (d, $J = 8,66$ Hz, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,21 (t, $J = 7,45$ Hz, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,43 (d, $J = 8,66$ Hz, 2H).

EXEMPLO 11

Preparação de (5R)-2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-(3-pent-4-en-1-ilfenil)-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona
 15 [A] e (5S)-2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-(3-pent-4-en-1-ilfenil)-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona [B]



Etapa a) 1-(3-Bromofenil) pent-4-en-1-ona.

Uma mistura de magnésio (0,48 g, 20,29 mmoles) em THF foi tratada em gotas com (bromometil) ciclopropano (2,49 g, 18,45 mmoles) em THF, aquecida a uma temperatura de refluxo durante 1 hora, vertida em uma mistura gelada de 5 (0°C) de 3-bromo-N-metóxi-N-metilbenzamida (2,5 g, 10,24 mmoles) e THF, permitida que chegasse até a temperatura ambiente, agitada durante 10 min, interrompida com NH_4Cl aquoso e extraída com éter etílico. Os extratos orgânicos 10 foram combinados, secos em MgSO_4 e concentrados a vácuo. A purificação do resíduo resultante em sílica gel (ISCO) utilizando hexanos/EtOAc 10/1 como os solventes de eluição forneceu um óleo translúcido (2,4 g, 54% de rendimento), MS

m/e (M-H)⁺ 239; ¹H RMN (400 MHz, DMSO_d₆) δ 2,3 (m, 2H), 3,1 (t, J = 7,19 Hz, 2H), 5,02 (m, 2H), 5,8 (m, 1H), 7,47 (t, J = 7,93 Hz, 2H), 7,77 (dd, J = 7,08, 2,2 Hz), 7,94 (dd, J = 7,81, 1,58 Hz), 8,04 (t, J = 1,83 Hz, 1H).

5 Etapa b) 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-(3-pent-4-en-1-ilfenil)-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona

Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 5, etapas d-f e empregando 1-(3-bromofenil) pent-4-en-1-ona e 1-(difluorometóxi)-4-etinilbenzeno,
10 é obtida a 2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-(3-pent-4-en-1-ilfenil)-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona, MS m/e (M+H)⁺ 400, ¹H RMN (400 MHz, DMSO_d₆) δ 21,6 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 2,5 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 4,9 (m, 2H), 5,78 (m, 1H), 6,6 (brs, 2H), 7-7,08 (m, 3H), 7,1-7,3 (m, 4H), 7,4 (d, J = 8,67 Hz, 2H).

15 Etapa c) (5R)-2-Amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-3-metil-5-(3-pent-4-en-1-ilfenil)-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona [A] e (5S)-2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-(3-pent-4-en-1-ilfenil)-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona [B]

Uma mistura racêmica de 2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-fenil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona
20 foi separada pela técnica de cromatografia quiral (Chiralpak AD, 0,46x25cm, utilizando 10% de etanol em 90% de hexano e dietilamina como a fase móvel) para produzir os dois enantiômeros:

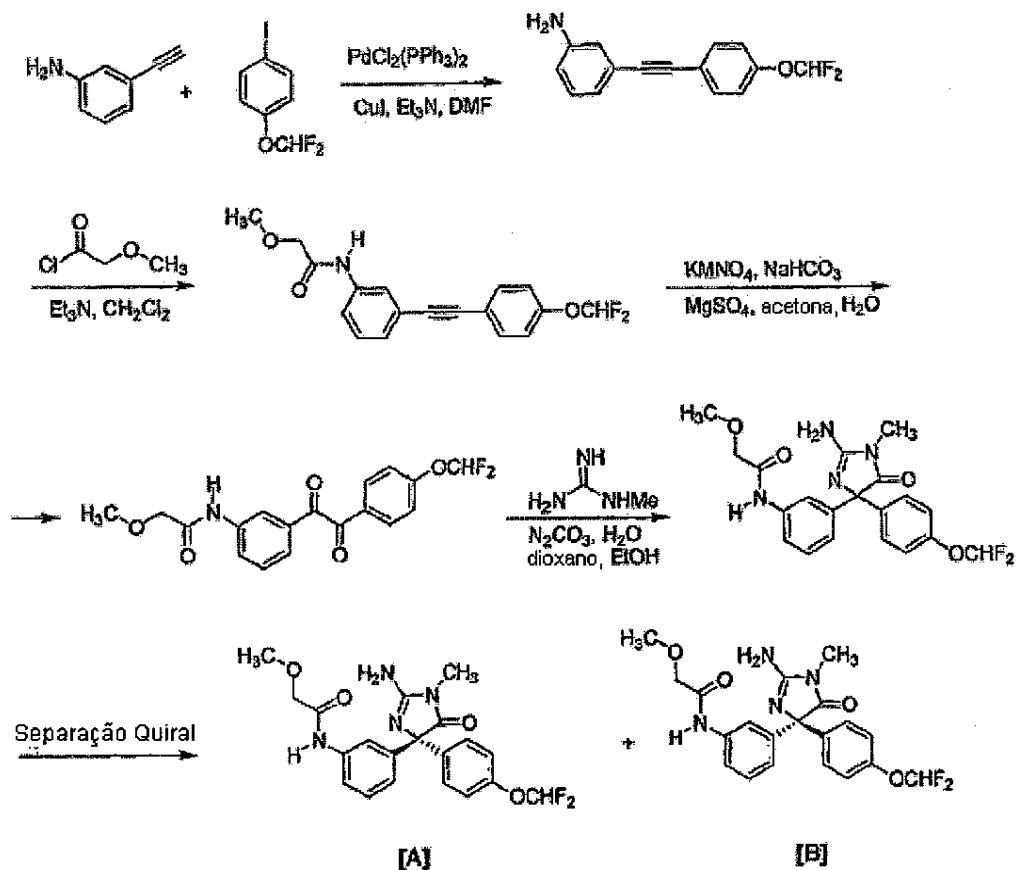
25 [A] (5R)-2-amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-3-metil-5-(3-pent-4-en-1-ilfenil)-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona, MS m/e (M+H)⁺ 400, ¹H RMN (400 MHz, DMSO_d₆) δ 21,6 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 2,5 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 4,9 (m, 2H), 5,78

(m, 1H), 6,6 (brs, 2H), 7-7,08 (m, 3H), 7,1-7,3 (m, 4H), 7,4 (d, $J = 8,67$ Hz, 2H); $[\alpha]_{25} = +23$ (C = 1% em MeOH); e

[B] (5S)-2-amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-3-metil-5-(3-pent-4-en-1-ilfenil)-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona,
 5 MS m/e (M+H)⁺ 400, ¹H RMN (400 MHz, DMSO_d₆) δ 21,6 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 2,5 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 4,9 (m, 2H), 5,78 (m, 1H), 6,6 (brs, 2H), 7-7,08 (m, 3H), 7,1-7,3 (m, 4H), 7,4 (d, $J = 8,67$ Hz, 2H); $[\alpha]_{25} = -19$ (C = 1% em MeOH).

EXEMPLO 12

10 Preparação de N-(3-((4R)-2-Amino-4-[4-(difluorometóxi)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1H-imidazol-4-il}fenil)-2-metoxi-acetamida [A] e N-(3-((4S)-2-Amino-4-[4-(difluorometóxi)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1H-imidazol-4-il}fenil)-2-
 15 metoxiacetamida [B]



Etapa a) 3-{{[4-(difluorometóxi)fenil]etinil}anilina

Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 1, etapa a e empregando 3-etinilanilina e 1-(difluorometóxi)-4-iodobenzeno, foi obtido o produto de feniletinilanilina. Este produto foi purificado em sílica gel (ISCO) utilizando EtOAc/hexanos 1/3 como os solventes de eluição para fornecer a 3-{{[4-(difluoro- metóxi) fenil] etinil} anilina na forma de um sólido amarelo (95% de rendimento), MS *m/e* (M+H)⁺ 260; ¹H RMN (400 MHz, DMSOd₆) δ 5,26 (brs, 2H), 6,6 dd(, J = 8,17, 2,31 Hz, 1H), 6,67 (dd, 7,44, 2,43 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 7,81 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,55 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

15 Etapa b) N-(3-{{[4-(Difluorometóxi) fenil] etinil} fenil)-2-metoxiacetamida

Uma solução gelada (0°C) de 3-{{[4-(difluorometóxi) fenil] etinil} anilina (1 g, 3,86 mmoles), trietilamina (0,65 mL, 4,63 mmoles) em CH₂Cl₂ foi tratada em gotas com cloreto de metoxiacetila (0,5 g, 4,63 mmoles), permitida que chegasse à temperatura ambiente, agitada durante 2 horas, vertida em água e extraída com EtOAc/éter etílico 1/1. Os extratos orgânicos foram combinados, secos em MgSO₄ e concentrados a vácuo. A purificação do resíduo resultante em sílica gel (Biotage) utilizando hexanos/EtOAc (1/1) como o solvente de eluição forneceu a N-(3-{{[4-(difluorometóxi) fenil] etinil} fenil)-2-metoxiacetamida na forma de um sólido amarelo (1,25 g, 94% de rendimento), MS *m/e* (M+H)⁺

332; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,30 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 7,2 (m, 3H), 7,3 (m, 2H), 7,6 (m, 3H), 7,9 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 9,84 (s, 1H).

Etapa c) *N*-{3-[[4-(Difluorometóxi) fenil] (oxo) acetil] fenil}-2-metóxi-acetamida

Uma mistura de *N*-(3-{[4-(difluorometóxi) fenil] etinil} fenil)-2-metoxiacetamida (0,68 g, 2,05 mmoles), acetona, H_2O , NaHCO_3 (0,1 g, 1,23 mmol) e MgSO_4 (0,37 g, 3,07 mmoles) foi tratada com KMnO_4 (0,32 g, 2,05 mmoles), agitada à temperatura ambiente durante 4 h e filtrada. O filtrado foi diluído com água e extraído com éter etílico. Os extratos orgânicos foram combinados, secos em MgSO_4 e concentrados a vácuo. A purificação do resíduo resultante em sílica gel (Biotage) utilizando hexanos/ EtOAc (1/1) como o solvente de eluição forneceu *N*-{3-[[4-(difluorometóxi) fenil] (oxo)acetil]fenil}-2-metoxiacetamida na forma de um óleo amarelo (0,73 g, 98% de rendimento), MS m/e $(\text{M}+\text{H})^+$ 364; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,32 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 7,34 (d, $J = 8,91$ Hz, 2H), 7,5-7,6 (m, 3H), 7,97 (d, $J = 8,91$ Hz, 2H), 8,05 (dd, $J = 7,81, 1,7$ Hz, 1H), 8,27 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 10,06 (s, 1H).

Etapa d) *N*-(3-{2-Amino-4-[4-(difluorometóxi) fenil] -1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil)-2-metoxi-acetamida.

Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 1, etapa c e empregando a *N*-{3-[[4-(difluorometóxi) fenil] (oxo) acetil] fenil}-2-metoxiacetamida, é obtido o produto de hidantoína. Este produto foi

purificado em sílica gel (ISCO) utilizando EtOAc/MeOH 10/1 como os solventes de eluição para fornecer a *N*-(3-{2-amino-4-[4-(difluorometóxi)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1*H*-imidazol-4-il} fenil)-2-metoxiacetamida na forma de um sólido branco (0,15 g, 70% de rendimento), MS *m/e* (M+H)⁺ 419; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,93 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 6,61 (brs, 2H), 7,08 (m, 3H), 7,2 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,78 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 7,93 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 9,71 (s, 1H).

10 Etapa e) *N*-(3-{(4*R*)-2-Amino-4-[4-(difluorometóxi)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1*H*-imidazol-4-il} fenil)-2-metoxiacetamida

Uma mistura racêmica de *N*-(3-{2-amino-4-[4-(difluorometóxi)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1*H*-imidazol-4-il} fenil)-2-metoxiacetamida foi separada pela técnica de cromatografia quiral (Chiralcel AD, 2x25cm, utilizando 25% de isopropanol em 75% de hexano e dietilamina como a fase móvel) para produzir os dois enantiômeros na forma de sólidos brancos:

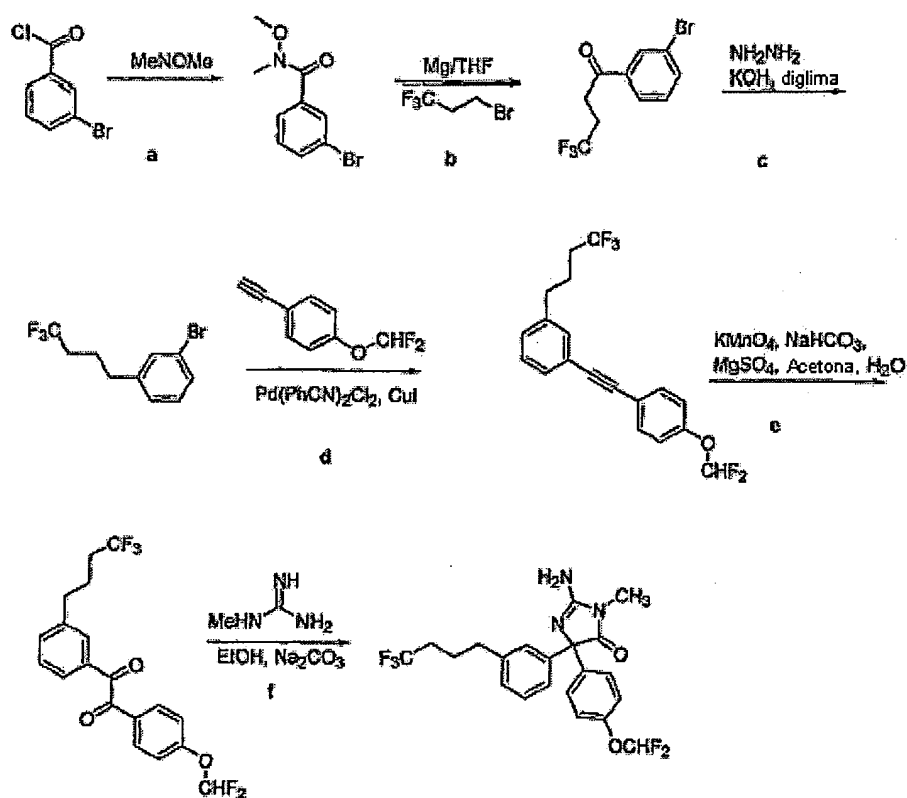
20 [A] *N*-(3-{(4*R*)-2-amino-4-[4-(difluorometóxi)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil)-2-metoxiacetamida, MS *m/e* (M+H)⁺ 419; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,93 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 6,61 (brs, 2H), 7,08 (m, 3H), 7,2 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,78 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 7,93 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 9,71 (s, 1H); [α]₂₅ = +18 (C = 1% em MeOH); e

[B] *N*-(3-{(4*S*)-2-amino-4-[4-(difluorometóxi)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil)-2-metoxi-

acetamida, MS m/e $(M+H)^+$ 419; 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 2,93 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 6,61 (brs, 2H), 7,08 (m, 3H), 7,2 (m, 2H), 7,44 (d, $J = 8,78$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 7,93$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 9,71 (s, 1H); $[a]_{25} = -16$ (C = 5 1% em MeOH).

EXEMPLO 13

Preparação de 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-[3-(4,4,4-trifluorobutil) fenil]-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona



Etapa a) 3-Bromo-N-metóxi-N-metilbenzamida.

10

Uma solução de cloreto de 3-bromobenzoíla (20 g, 91,1 mmoles) em CH_2Cl_2 foi adicionada em gotas a uma solução gelada ($0^\circ C$) de cloridrato de N,O-dimetilhidroxilamina (33,6 g, 319 mmoles), diisopropilamina (98 mL, 551 mmoles) em CH_2Cl_2 ao longo de 1 hora. A agitação foi mantida à

temperatura ambiente durante 30 minutos e então concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi disperso em água e extraído com éter etílico. Os extratos orgânicos foram combinados, secos em MgSO_4 e concentrados a vácuo. Este resíduo foi purificado em sílica gel (ISCO) utilizando hexanos/EtOAc (4/1) como o solvente de eluição para fornecer a 3-bromo-N-metóxi-N-metilbenzamida na forma de um sólido amarelo claro (20 g, 89% de rendimento). m/e $(M+H)^+$ 244, ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm, 3,21 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 7,37-7,39, (m, 1H), 7,53-7,55 (m, 1H), 7,64-7,66 (m, 1H), 7,67-7,69 (m, 1H).

Etapa b) 1-(3-Bromo-fenil)-4,4,4-trifluoro-butan-1-ona.

Uma solução preparada de brometo de trifluorometil etano-magnésio (feita através do refluxo de Mg com 1-bromo, 2-trifluorometil etano em THF durante 2 horas; 4,6 g = 25,82 mmoles) em THF foi adicionada lentamente a uma solução gelada (0°C) de 3-bromo-N-metóxi-N-metilbenzamida (3,5 g, 14,3 mmoles) em THF. A agitação foi mantida à temperatura ambiente durante 1 hora, interrompida com NH_4Cl aquoso saturado gelado, acidificada com HCl a 1 N e extraída com éter etílico. Os extratos orgânicos foram combinados, secos em MgSO_4 e concentrados a vácuo. O produto bruto foi purificado em sílica gel (ISCO) utilizando hexanos/EtOAc (10/1) como o solvente de eluição para fornecer a 1-(3-Bromo-fenil)-4,4,4-trifluoro-butan-1-ona na forma de um óleo incolor (3,1 g, 77% de rendimento). m/e $(M-H)^-$ 279, ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm, 2,5-2,6 (m, 2 H), 3,3-3,4 (m, 2

H), 7,5 (t, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,8-7,8 (m, 1H), 7,9-8,0 (m, 1 H), 8,1 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H).

Etapa c) 1-Bromo-3-(4,4,4-trifluoro-butil)-benzeno

Uma mistura de 1-(3-bromo-fenil)-4,4,4-trifluoro-
 5 butan-1-ona (3,1 g, 11 mmoles) e diglima foi tratada com
 mono hidrato de hidrazina (5,5 g, 110,3 mmoles) e agitada a
 100°C durante 2 horas e então tratada com KOH em pó (3,1 g,
 55,1 mmoles). A agitação foi mantida a 150°C durante 6
 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente,
 10 vertida em uma mistura de gelo/água e extraída com éter
 etílico. Os extratos foram combinados, secos em $MgSO_4$ e
 concentrados a vácuo. O produto bruto foi purificado em
 sílica gel (ISCO) utilizando hexanos como o solvente de
 eluição para fornecer o 1-Bromo-3-(4,4,4-trifluoro-butil)-
 15 benzeno na forma de um óleo incolor (2,4 g, 88% de
 rendimento). m/e (M)⁺ 266; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm,
 1,7-1,8 (m, 2H), 2,1-2,2 (m, 2H), 2,6 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H),
 7,2-7,25 (m, 2H), 7,3-7,35 (m, 1H), 7,4 (s, 1H).

Etapa d) 1-Difluorometóxi-4-[3-(4,4,4-trifluoro-
 20 butil)feniletinil]benzeno

Utilizando essencialmente o mesmo procedimento
 descrito no Exemplo 1, Etapa a, o 1-difluorometóxi-4-[3-
 (4,4,4-trifluorobutil) feniletinil] benzeno foi obtido na
 forma de um óleo incolor (0,19 g, 30% de rendimento). m/e
 25 (M)⁺ 354; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm, 1,74-1,78 (m, 2H),
 2,17-2,21 (m, 2H), 2,62-2,66 (t, $J = 7,65$ Hz, 2H), 7,17-7,20
 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,23-7,39 (m, 5H), 7,56-7,58 (d, $J =$
 8,8 Hz, 2H).

Etapa e) 1-(4-Difluorometoxifenil)-2-[3-(4,4,4-trifluorobutil) fenil] etano-1,2-diona.

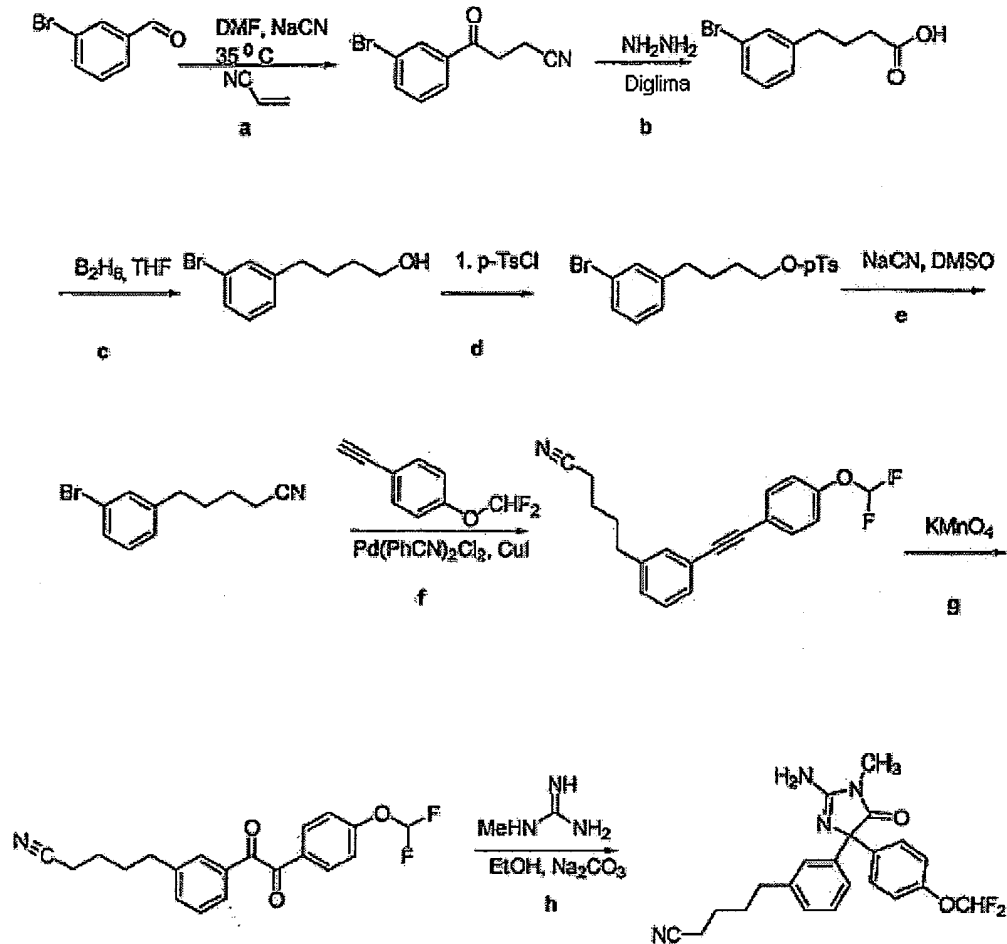
Uma solução de 1-difluorometóxi-4-[3-(4,4,4-trifluorobutil)feniletinil]-benzeno (7,62 mmoles) em acetona
 5 é tratada com MgSO₄ (1,83 g, 15,25 mmoles) seguido por uma
 solução aquosa de NaHCO₃ (0,38 g, 4,57 mmoles) em H₂O e KMnO₄
 (2,41 g, 15,24 mmoles). A suspensão é agitada durante 20
 horas, diluída com H₂O e éter e filtrada através de um bloco
 de solka floc. O filtrado é extraído com éter. Os extratos
 10 são lavados com salmoura, secos em MgSO₄ e concentrados a
 vácuo para fornecer a 1-(4-difluorometoxifenil)-2-[3-(4,4,4-
 trifluorobutil) fenil] etano-1,2-diona na forma de um óleo
 amarelo. m/e (M-H)⁻ 385; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm, 1,8-
 1,9 (m, 2H), 2,0-2,1 (m, 2H), 2,7 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 6,6
 15 (t, J = 72,6 Hz, 1H), 7,2-7,2 (m, 2H), 7,4-7,5 (m, 2H), 7,7-
 7,8 (m, 2H), 8,0-8,0 (m, 2H).

Etapa f) 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-3-
 metil-5-[3-(4,4,4-trifluorobutil)fenil]-3,5-diidro-4H-imi-
 dazol-4-ona.

20 Utilizando essencialmente o mesmo procedimento
 descrito no Exemplo 1, Etapa c, o produto do título foi
 obtido na forma de um sólido branco, 0,11 g (55% de
 rendimento), mp 70°C; m/e (M-H)⁻ 440,1; ¹H RMN (400 MHz,
 DMSO-d₆) δ ppm, 1,64-1,68 (dd, J = 7,9 Hz, 2H), 2,16-2,19 (m,
 25 2H), 2,54-2,58 (t, J = 7,76 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 6,61 (bs,
 2H), 6,93 + 7,3 (s, 1H), 7,04-7,06 (d, J = 8,81 Hz, 2H),
 7,18-7,19 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,40-7,42 (d, J
 = 8,81 Hz, 2H).

EXEMPLO 14

Preparação de 5-(3-{2-Amino-4-[4-(difluorometóxi) fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1H-imidazol-4-il}fenil)pentanonitrila

Etapa a) 4-(3-Bromofenil)-4-oxo-butironitrila

- 5 Uma mistura de cianeto de sódio em pó (1,23 g, 25 mmoles) em DMF foi tratada com uma solução de 3-bromo-benzaldeído em DMF, agitada a 35°C durante 3 horas, resfriada à temperatura ambiente, vertida em uma solução de HCl a 0,5 N gelada e extraída com éter etílico. Os extratos
- 10 foram combinados, lavados com bicarbonato de sódio aquoso saturado, salmoura, secos em MgSO₄ e concentrados a vácuo. O resíduo resultante foi triturado em éter etílico e filtrado.

A torta de filtro foi seca para fornecer a 4-(3-bromofenil)-4-oxo-butironitrila na forma de um sólido amarelo (4 g, 58% de rendimento). m/e (M)⁺ 237, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm, 2,7 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,5 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 7,5 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,9 (ddd, J = 7,9, 2,1, 0,9 Hz, 1H), 8,0 (ddd, J = 7,8, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,1 (t, J = 1,7 Hz, 1H).

Etapa b) Ácido 4-(3-bromofenil) butírico

O composto do título foi preparado substancialmente da mesma maneira que a descrita no (exemplo 3 etapa c) e foi obtido na forma de um óleo marrom claro (2,85 g, 93% de rendimento). m/e (M-H)⁻ 241, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm, 1,7-1,8 (m, 2H), 2,2 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,6 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,2-7,2 (m, 1H), 7,3 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,4-7,4 (m, 1H), 7,4-7,4, (m, 1H), 12,1 (s, 1H).

Etapa c) 4-(3-Bromofenil) butan-1-ol.

Uma solução gelada (0°C) do ácido 4-(3-bromofenil) butírico (2,85 g, 11,7 mmoles) em THF foi tratada lentamente com uma solução de B₂H₆-THF (35 mL). agitada à temperatura ambiente durante 18 horas, vertida em gelo/água, basificada com NaOH a 2,5 N até pH = 11 e extraída com CH₂Cl₂. Os extratos foram combinados, lavados com salmoura, secos em MgSO₄ e concentrados a vácuo.. A purificação do resíduo resultante por cromatografia em coluna utilizando hexanos/CH₂Cl₂/MeOH (4/4,5/0,5) como o solvente de eluição forneceu o 4-(3-bromofenil) butan-1-ol na forma de um óleo incolor (1,9 g, 70% de rendimento). m/e (M)⁺ 228; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm, 1,3-1,4 (m, 2H) 1,5-1,6 (m, 2H), 2,55-2,59

(m, 2H), 3,3-3,38 (m, 2H), 4,3 (t, $J = 7,5$, 1H), 7,2-7,2 (m, 1H), 7,3 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,4-7,4 (m, 1H), 7,4-7,4 (m, 1H).

Etapa d) Éster 4-(3-bromo-fenil) butílico do ácido tolueno-4-sulfônico.

Uma solução gelada (0°C) de 4-(3-bromofenil) butan-1-ol (1,08 g, 4,7 mmoles) e cloreto de p-toluenossulfonila (1,2 g, 6,3 mmoles) em THF foi tratada lentamente com trietil amina (1,8 mL, 12,3 mmoles), agitada à temperatura ambiente durante 4 horas, vertida em NH₄Cl aquoso saturado gelado e extraída com éter. Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com salmoura, secos em MgSO₄ e concentrados a vácuo. A purificação do resíduo resultante em sílica gel (ISCO) utilizando (hexanos/EtOAc 9,5/0,5) como o solvente de eluição forneceu o éster 4-(3-bromofenil)-butílico do ácido tolueno-4-sulfônico na forma de um óleo incolor (2,4 g, 76% de rendimento). m/e (M+NH₄)⁺ 400,1, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm, 1,4-1,6 (m, 4H), 2,4 (s, 3H), 2,4-2,5 (m, 2H), 4,0 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 7,2 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,3-7,3 (m, 1H), 7,3-7,3 (m, $J = 8,0$, 1,0 Hz, 1H), 7,4-7,5 (m, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,7-7,8 (m, 2H).

Etapa e) 5-(3-Bromofenil) pentanonitrila.

Uma mistura do éster 4-(3-bromofenil) butílico do ácido tolueno-4-sulfônico (2,3 g, 6 mmoles) e cianeto de sódio em pó (0,65 g, 13 mmoles) em DMSO foi aquecida até 80°C, agitada durante 1,5 hora e monitorada por RMN. Quando a reação estava completa, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com H₂O e extraída com

CH₂Cl₂. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos em MgSO₄ e concentrados a vácuo. A purificação deste resíduo em sílica gel (ISCO) utilizando (hexanos /EtOAC 9,5/0,5) como o solvente de eluição forneceu a 5-(3-bromo-fenil) pentanonitrila na forma de um óleo incolor (1,12 g, 78% de rendimento). m/e (M)⁺ 237; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm, 2,63-2,65 (m, 2H), 2,75-2,78 (m, 2H), 2,35-2,38 (m, 2H), 2,60-2,63 (m, 2H), 7,05-7,10 (m, 2H), 7,25-7,28 (m, 2H).

10 Etapa f) 5-[3-(4-Difluorometoxifeniletinil)fenil] pentanonitrila

Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 1, Etapa a, a 5-[3-(4-difluorometoxifeniletinil) fenil] pentanonitrila foi obtida na forma de um 15 óleo marrom claro (0,54 g, 88% de rendimento). m/e (M+H)⁺ 326, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm, 1,5-1,6 (m, 2H), 1,6-1,7 (m, 2H), 2,5 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,6 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,3 (dd, J = 73,7 Hz, 1H), 7,2-7,3 (m, 2H), 7,3 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,4-7,4 (m, 1H), 7,4-7,4 (m, 1H).

20 Etapa g) 5-{3-[2-(4-Difluorometoxifenil)-2-oxo-acetil]fenil}pentanonitrila.

Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 13, Etapa e, a 5-{3-[2-(4-difluorometoxifenil)-2-oxo-acetil] fenil} pentanonitrila foi obtida na 25 forma de um óleo amarelo claro (0,46 g, 77% de rendimento). m/e (M+H)⁺ 358; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,20 ppm, 1,6-1,8 (m, 2H), 1,7-2,0 (m, 2H), 2,3-2,5 (m, J = 7,0, 7,0 Hz, 2H), 2,6-2,9 (m, J = 7,5, 7,5 Hz, 2H), 6,6 (t, J = 72,7 Hz, 1H),

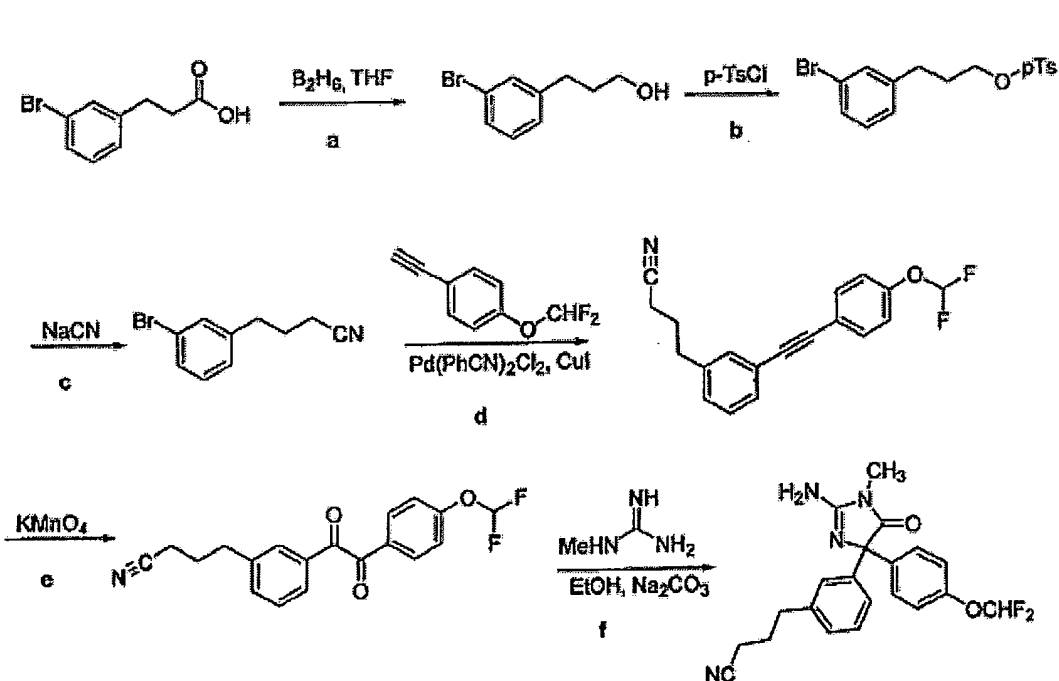
7,2-7,4 (m, 2H) 7,4-7,6, (m, 2H) 7,6-7,9, (m, 2H), 7,9-8,2 (m, 2H).

5 Etapa h) 5-(3-{2-Amino-4-[4-(difluorometóxi)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1H-imidazol-4-il}fenil)pentanonitrila.

Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 1, Etapa c, o produto do título foi obtido na forma de um sólido branco, 0,23 g (43% de rendimento), pf 65°C; m/e (M+H)⁺ 413 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm, 1,4-1,6 (m, 4H), 2,4-2,5 (m, 2H), 2,5 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,9 (s, 3H), 6,6 (bs., 2H), 7,1 (t, J = 74,2 Hz, 1H), 7,0-7,1 (m, 3H), 7,2 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,2-7,2, (m, 2H), 7,4-7,5 (m, 2H).

EXEMPLO 15

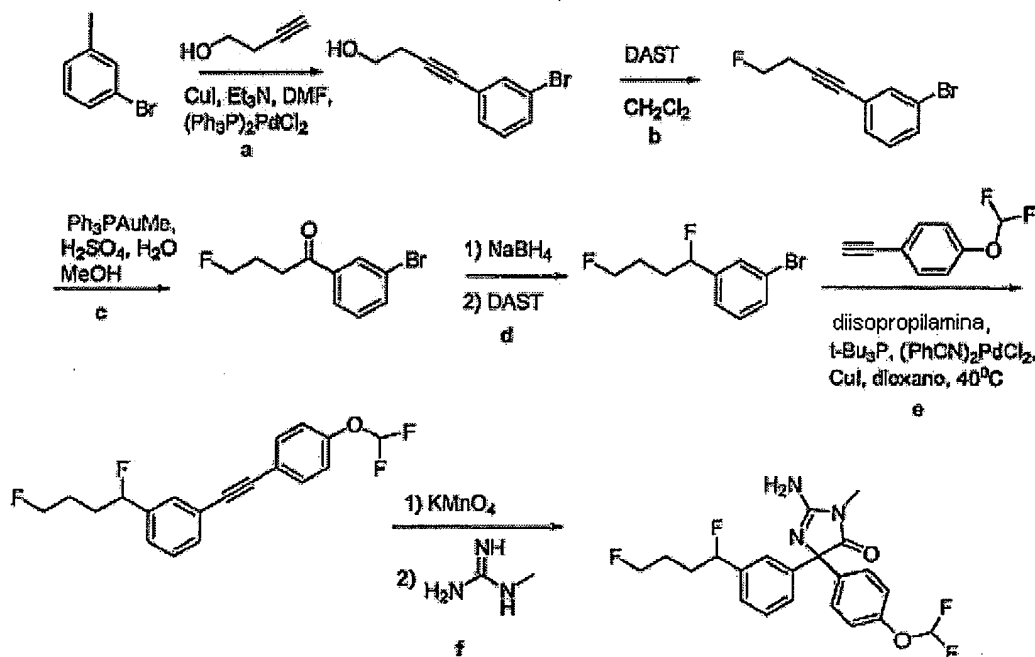
15 Preparação de 4-(3-{2-amino-4-[4-(difluorometóxi)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1H-imidazol-4-il}fenil)butanonitrila



Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 14 e empregando o ácido 3-(3-bromofenil) propanóico, o produto do título foi obtido na forma de um sólido branco, 0,23 g (48 % de rendimento), pf 75°C; m/e (M+H)⁺ 399, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm, 1,73-1,76 (m, 2 H), 2,44-2,46 (m, 2 H), 2,55-2,59 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 2,9 (s, 3 H), 6,6 (bs., 2 H), 7,05-7,07 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,13-7,32 (m, 5 H), 7,41-7,43 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

EXEMPLO 16

10 Preparação de 2-Amino-5-[3-(1,4-difluorobutil) fenil]-5-[4-(difluorometóxi)-fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona



Etapa a) 4-(3-Bromofenil) but-3-in-1-ol

Uma solução de 10,0 g (35,3 mmoles) de 3-iodo-bromobenzeno em DMF foi tratada com 2,95 mL (88 mmoles) de 4-butino-1-ol, 0,2 g (1,06 mmol) de iodeto de cobre (I), 1,23 g de diclorobis (trifenilfosfino)-paládio(II) e 49 mL

(0,35 mol) de trietilamina, agitada à temperatura ambiente durante 18 h, vertida em água e extraída com EtOAc. Os extratos combinados foram lavados seqüencialmente com água e salmoura, secos em Na₂SO₄ e concentrados à pressão reduzida.

5 A cromatografia do concentrado resultante em sílica gel com um gradiente de 5% até 30% de EtOAc-hexanos forneceu o 4-(3-bromofenil) but-3-in-1-ol na forma de um óleo cor-de-laranja, 7,3 g (92% de rendimento); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,79 (s, 1H), 2,67 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,80 (t, 2H, J =
10 6,3 Hz), 7,14 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,41 (m, 1H), 7,54 (t, 1H, J = 1,6 Hz).

Etapa b) 1-Bromo-3-(4-fluoro-but-1-inil) benzeno

Uma solução de 1,5 g (6,67 mmoles) de 4-(3-bromofenil) but-3-in-1-ol em CH₂Cl₂ a 0°C foi tratada com 2,0
15 mL (15,3 mmoles) de DAST, agitada a 0°C durante 1 h, permitida que aquecesse à temperatura ambiente durante 1 h, vertida em bicarbonato de sódio saturado e extraída com EtOAc. Os extratos combinados foram lavados seqüencialmente com água e salmoura, secos em Na₂SO₄ e concentrados sob
20 pressão reduzida. A cromatografia do concentrado resultante em sílica gel com um gradiente de 0% até 24% de EtOAc-hexanos forneceu o 1-Bromo-3-(4-fluoro-but-1-inil) benzeno na forma de um líquido volátil, 0,96 g (64% de rendimento); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,82 (dt, 2H, J = 6,6, 19,8 Hz),
25 4,56 (dt, 2H, J = 6,6, 46,4 Hz), 7,14 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 7,31 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,55 (t, 1H, J = 1,7 Hz).

Etapa c) 1-(3-Bromofenil)-4-fluorobutan-1-ona

Uma mistura de 0,2 g (0,89 mmol) de 1-bromo-3-(4-fluorobut-1-inil) benzeno, 2 mL de MeOH, 1 mg de metil (trifenilfosfino) ouro (I), 25 μ L de H₂SO₄ conc. e 0,44 mL de H₂O foi colocada em um tubo selado, sofreu descarga com argônio, foi aquecida a 72°C durante 2 h e foi resfriada. A mistura de reação foi diluída com EtOAc, lavada seqüencialmente com água e salmoura, seca em Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia do concentrado em sílica gel com um gradiente de 0% até 20% de EtOAc-hexanos forneceu a 1-(3-bromofenil)-4-fluorobutan-1-ona na forma de um óleo, 0,086 g (40% de rendimento); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 2,13 (m, 2H), 3,09 (t, 2H, *J* = 7,1 Hz), 4,53 (dt, 2H, *J* = 5,8, 47,1 Hz), 7,33 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,66 (dq, 1H, *J* = 1,0, 7,8 Hz), 7,55 (dq, 1H, *J* = 1,0, 7,8 Hz), 8,07 (t, 1H, *J* = 1,7 Hz).

Etapa d) 1-Bromo-3-(1,4-difluoro-butil) benzeno

Uma solução de 0,3 g (1,22 mmol) de 1-(3-bromofenil)-4-fluorobutan-1-ona em THF a 0°C foi tratada com 0,055 g (1,47 mmol) de NaBH₄ sólido, agitada a 0°C durante 0,5 h, permitida que aquecesse à temperatura ambiente, agitada durante 18 h, interrompida com NH₄Cl aquoso e vertida em EtOAc. As fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada seqüencialmente com água e salmoura, seca em Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o 1-(3-bromofenil)-4-fluorobutan-1-ol na forma de um óleo, 0,29 g (96% de rendimento) de um óleo. Este óleo foi dissolvido em CH₂Cl₂, resfriado a 0°C, tratado com 0,23 mL (1,75 mmol) de DAST, agitado a 0°C durante 0,5 h, permitido que

aquecesse à temperatura ambiente e agitado à temperatura ambiente durante 18h, resfriado rapidamente com água e vertido em EtOAc. As fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada seqüencialmente com água e salmoura, seca em Na₂SO₄ e concentrada cuidadosamente em pressão reduzida. O concentrado foi utilizado sem purificação adicional na Etapa e.

Etapa e) 1-(3-{{4-(Difluorometóxi) fenil} etinil} fenil)-1,4-difluorobutano

10 A uma solução degaseificada de 13 mg (0,034 mmol) de bis (benzônitrila) dicloro-paládio (II) em dioxano foi adicionado 0,145 g (0,072 mmol) de 10% (p/p) de tri-t-butilfosfino em hexanos. A mistura de reação foi agitada durante 15 minutos à temperatura ambiente, tratada com 4,3 mg de iodeto de cobre(I) seguidos por 0,21 mL de diisopropilamina, agitada durante 10 min, tratada com 0,28 g (1,14 mmol) de 1-bromo-3-(1,4-difluoro-butil) benzeno e 0,25 g (1,48 mmol) de 1-difluorometóxi-4-etinil-benzeno dissolvido em 2 mL de dioxano. A mistura de reação foi 20 aquecida a 35°C durante 0,5 h, permitida que resfriasse à temperatura ambiente, agitada à temperatura ambiente durante 3 h, vertida em EtOAc. A fase orgânica foi separada, lavada seqüencialmente com água e salmoura, seca em Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia do 25 concentrado em sílica gel com um gradiente de 0% até 25% de EtOAc-hexanos forneceu o 1-(3-{{4-(difluorometóxi) fenil} etinil} fenil)-1,4-difluorobutano na forma de um óleo, 0,314 g (82% de rendimento); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,77-2,07

(m, 4H), 4,51 (m, 2H), 5,48 (dq, 1H, $J = 4,4, 47,6$ Hz), 6,51 (t, 1H, $J = 73,5$ Hz), 7,08 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,22-7,36 (m, 3H), 7,45-7,52 (m, 3H).

Etapa f) 2-Amino-5-[3-(1,4-difluorobutil) fenil]-
 5 5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-
4-ona

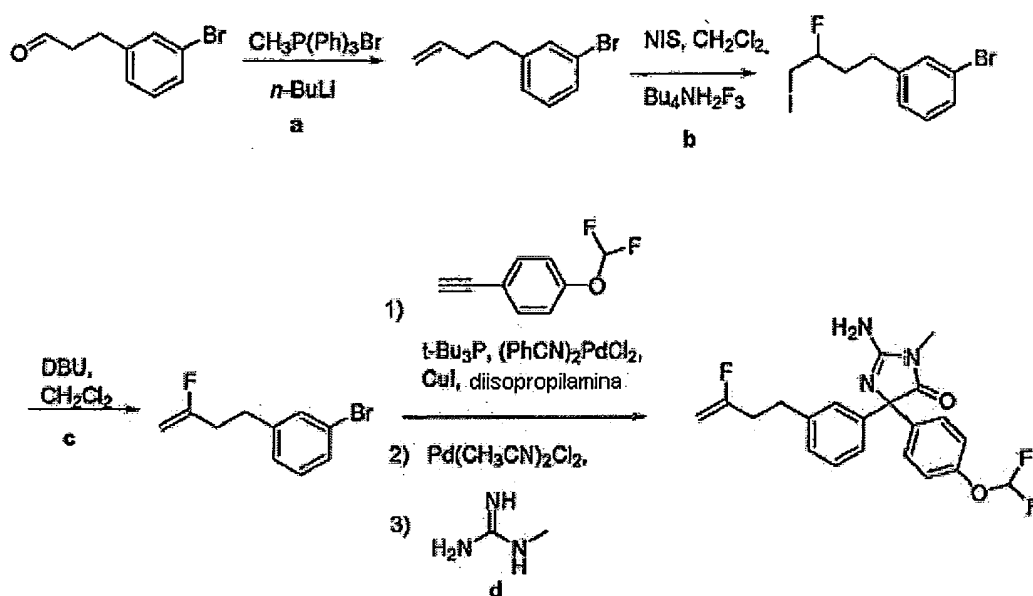
Utilizando essencialmente os mesmos procedimentos descritos no Exemplo 13, Etapa e e no Exemplo 1, Etapa c e empregando 1-(3-([4-(difluorometóxi) fenil] etinil) fenil)-
 10 1,4-difluorobutano como o material de partida, o produto do título foi obtido na forma de um sólido espumoso, pf 54-57°C; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,61-1,91 (m, 4H), 2,94 (s, 3H), 4,34-4,50 (m, 2H), 5,43-5,58 (m, 1H), 6,67 (br s, 2H),
 15 7,06 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,12 (t, 1H, $J = 74,2$ Hz), 7,2 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz), 7,28 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,40 (m, 4H). MS (ESI) m/z 424,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) e MS (ESI) m/z 422,2 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

EXEMPLO 17

Preparação de 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(3-
fluorobut-3-en-1-il) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-

20

4-ona



Etapa a) 1-Bromo-3-but-3-enilbenzeno

Uma solução de 1,34 g (3,77 mmoles) de brometo de metiltrifenilfosfônio em THF a 0°C foi tratada em gotas com 2,3 mL de 1,6 M *n*-BuLi em hexanos (3,77 mmoles), agitada a 0°C durante 0,25 h, resfriada a -78°C, tratada em gotas com uma solução de 3-(3-bromofenil) propionaldeído (0,7 g, 3,28 mmoles) em THF, agitada a -78°C durante 1 h, permitida que aquecesse à temperatura ambiente, suprimida com NH₄Cl aquoso e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi coletado em EtOAc, lavado seqüencialmente com água e salmoura, seco em Na₂SO₄ e concentrado sob pressão reduzida. A cromatografia deste concentrado em sílica gel com um gradiente de 0,5% de EtOAc-hexanos até 2,0% de EtOAc-hexanos forneceu o 1-bromo-3-but-3-enilbenzeno na forma de um óleo, 0,35 g (50% de rendimento); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,33 (m, 2H), 2,66 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz), 4,98 (m, 2H), 5,79 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,30 (m, 2H).

20

Etapa b) 1-Bromo-3-(3-fluoro-4-iodo-butil)-benzeno

Uma solução de 0,245 g (1,16 mmol) de 1-bromo-3-but-3-enilbenzeno em CH_2Cl_2 a 0°C foi tratada com 0,39 g (1,74 mmol) de N-iodosuccinimida e 1,05 g (1,74 mmol) de 50% p/p de trifluoreto de tetrabutílamônio diidrogênio em CH_2Cl_2 ,
5 agitada a 0°C durante 2 h, aquecida à temperatura ambiente ao longo de um período de 1 h e vertida em CH_2Cl_2 . A fase orgânica resultante foi lavada seqüencialmente com água e salmoura, seca em Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia do concentrado em sílica gel com um
10 gradiente de hexanos até 7,0% de EtOAc-hexanos forneceu o 1-bromo-3-(3-fluoro-4-iodo-butil)-benzeno na forma de um óleo, 0,40 g (50% de rendimento); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,03 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 3,29 (dd, 2H, $J = 5,4, 19,1$ Hz), 4,47 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,32 (m, 2H).

15 Etapa c) 1-Bromo-3-(3-fluorobut-3-enil) benzeno

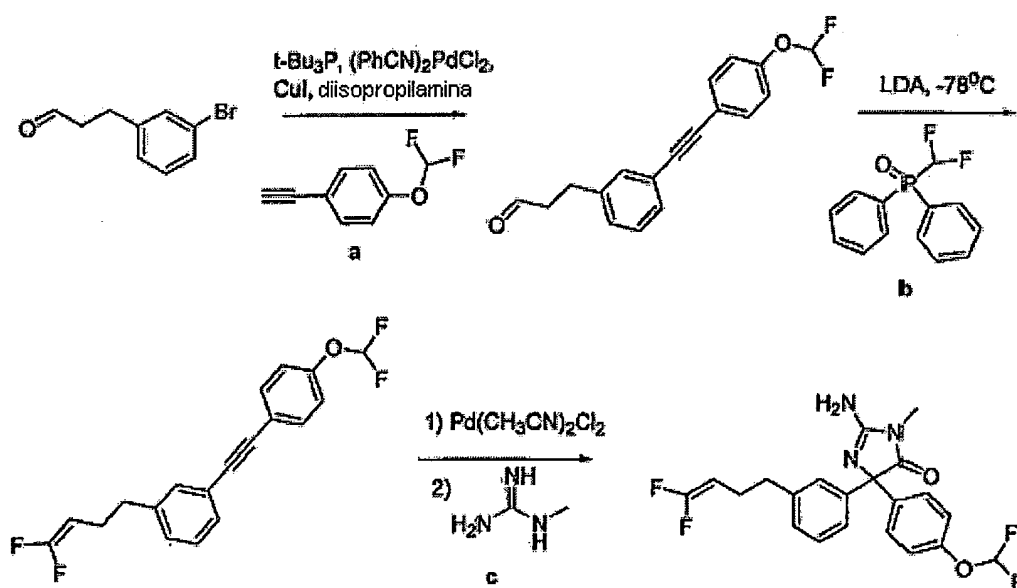
Uma solução de 0,405 g (1,1 mmol) de 1-bromo-3-(3-fluoro-4-iodobutil)-benzeno em CH_2Cl_2 foi tratada com 0,82 mL (5,5 mmoles) de DBU à temperatura ambiente, agitada à temperatura ambiente durante 24 h e vertida em EtOAc. A fase
20 orgânica resultante foi lavada seqüencialmente com água e salmoura, seca em Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia do concentrado em sílica gel com um gradiente de hexanos até 7,0% de EtOAc-hexanos forneceu o 1-bromo-3-(3-fluorobut-3-enil) benzeno na forma de um óleo,
25 0,20 g (80% de rendimento); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,45 (m, 2H), 2,78 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 3,29 (dd, 1H, $J = 2,8, 50,1$ Hz), 4,50 (dd, 1H, $J = 2,8, 7,3$ Hz), 7,12 (m, 2H), 7,32 (m, 2H).

Etapa d) 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(3-fluorobut-3-en-1-il) fenil]-3- metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona

Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 1, Etapas a, b e c e empregando o 1-bromo-3-(3-fluorobut-3-enil) benzeno como o material de partida, o produto do título foi obtido na forma de um sólido espumoso castanho amarelado, pf 58-60°C; ¹H RMN (400 MHz, DMSOd₆) δ: 2,39 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 4,29 (dd, 1H, J = 8,8, 52,0 Hz), 4,47 (dd, 1H, J = 2,9, 18,2 Hz), 7,05 (brs, 2H), 7,12 (t, 1H, J = 74,2 Hz), 7,08 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,54 (m, 1H); MS (ESI) m/z 404,1 ([M+H]⁺) e MS (ESI) m/z 402,1 ([M-H]⁻).

EXEMPLO 18

15 Preparação de 2-Amino-5-[3-(4,4-difluorobut-3-en-1-il) fenil]-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3- metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona



Etapa a) 3-[3-(4-Difluorometoxifeniletinil) fenil] propionaldeído

Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 16, etapa e e empregando o 3-(3-bromofenil) propionaldeído no lugar do 1-bromo-3-(1,4-difluoro-butil) benzeno forneceu 3-[3-(4-difluorometóxi-feniletinil) fenil] propionaldeído na forma de um óleo em 42% de rendimento. Este óleo foi utilizado sem purificação adicional na etapa seguinte.

10 Etapa b) 1-(3-{[4-(Difluorometóxi) fenil] etinil} fenil)-4,4-difluorobut-3-eno

Uma solução de 0,122 mL (0,86 mmol) de diisopropilamina em THF a -78°C foi tratada com 0,54 mL (0,54 mmol) de n-BuLi a 1,6 M em hexanos, agitada a -78°C durante 15 0,5 h, tratada em gotas com uma solução de 0,22 g (0,86 mmol) de óxido de difluorometildi-fenilfosfino em THF, agitada a -78°C durante 45 min, tratada com uma solução de 3-[3-(4-difluorometoxifeniletinil) fenil] propionaldeído 0,17 g (0,58 mmol) em THF, agitada a -78°C durante 4 h, 20 aquecida à temperatura ambiente, agitada à temperatura ambiente durante 18 h e diluída com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi lavada seqüencialmente com água e salmoura, seca em Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia deste concentrado em sílica gel com um gradiente de hexanos 25 até 10% de EtOAc-hexanos forneceu o 1-(3-{[4-(difluorometóxi) fenil] etinil}-fenil)-4,4-difluorobut-3-eno na forma de um óleo, 0,09 g (52% de rendimento); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,29 (m, 2H), 2,66 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 4,13 (m,

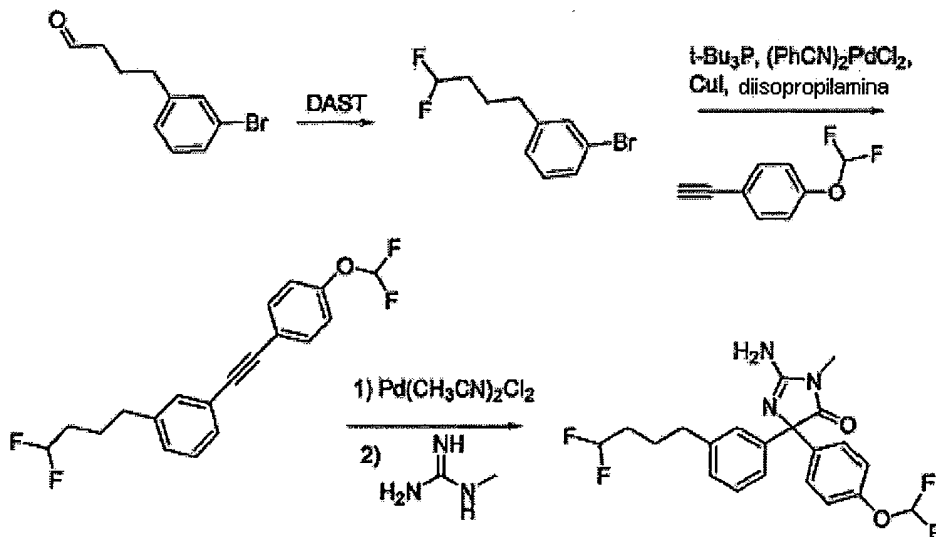
1H), 6,50 (t, 1H, $J = 73,6$ Hz), 7,07 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,13 (m, 1H), 7,26 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,34 (m, 2H), 7,49 (dt, 2H, $J = 2,1, 2,6, 8,3$ Hz).

5 Etapa c) 2-Amino-5-[3-(4,4-difluorobut-3-en-1-il) fenil]-5-[4-(difluorometóxi)-fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona

Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 1, Etapas b e c e empregando 1-(3-{{4-(difluorometóxi) fenil} etinil} fenil)-4,4-difluorobut-3-eno como o material de partida, o composto do título é obtido na forma de um sólido amarelo claro, pf 59-62°C; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,14 (q, 2H, $J = 7,4$ Hz), 2,49 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 4,37 (m, 1H), 6,60 (brs, 2H), 7,05 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,12 (t, 1H, $J = 74,2$ Hz), 7,18 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,40 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz); MS (ESI) m/z 422,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) e MS (ESI) m/z 420,1 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

EXEMPLO 19

Preparação de 2-Amino-5-[3-(4,4-difluorobutil) fenil]-5-[4-(difluorometóxi)-fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona



Etapa a) 1-Bromo-3-(4,4-difluorobutil) benzeno

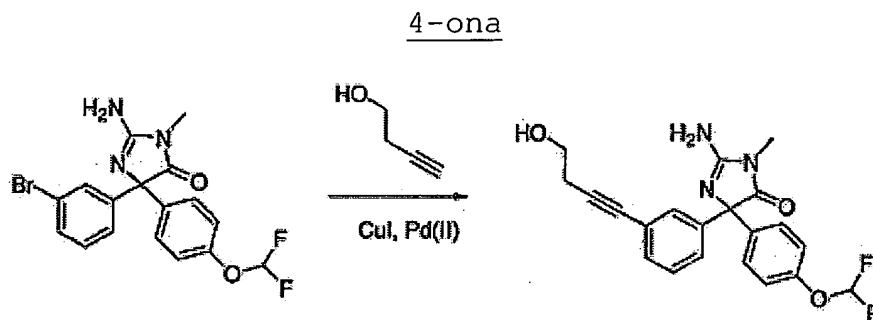
Uma solução de 4-(3-bromofenil) butiraldeído (0,6 g, 2,6 mmoles) em pentano foi tratada com uma solução de trifluoreto de dietilaminoenxofre (DAST) (0,38 mL, 2,8 mmoles) em pentano, agitada à temperatura ambiente durante 1 h, vertida em água e extraída com éter. Os extratos foram combinados, lavados com salmoura, secos em sulfato de magnésio e concentrados a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia instantânea em sílica gel em hexano para fornecer o 1-bromo-3-(4,4-difluorobutil)-benzeno na forma de um óleo translúcido, 0,36 g (54% de rendimento); ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,7 (m, 4H); 2,6 (t, 2H); 6,6 (txd, 1 H); 7,2 (m, 2H); 7,38 (d, 1H), 7,39 (s, 1H). espectro de massa [(+)ESI] m/z = 248 [M-H] $^+$.

15 Etapa b) 2-Amino-5-[3-(4,4-difluorobutil) fenil]-5-[4-(difluorometóxi)-fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona

Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 18, Etapas a e c e empregando o 1-bromo-3-(4,4-difluorobutil)-benzeno e o 1-difluorometóxi-4-etinil-benzeno como reagentes, o composto do título foi obtido na forma de um sólido branco, 0,17 g (42% de rendimento), pf 54-57°C; ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,6 (m, 2H); 1,8 (m, 2H); 2,5 (t, 2H); 2,95 (s, 3H); 6,0 (txd, 1H); 6,6 (b, 2H); 7,1 (m, 4H); 7,4 (d, 2H). MS [(+)ESI] m/z 424 [M-H] $^+$.

EXEMPLO 20

Preparação de 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(4-
hidroxibut-1-in-1-il) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-

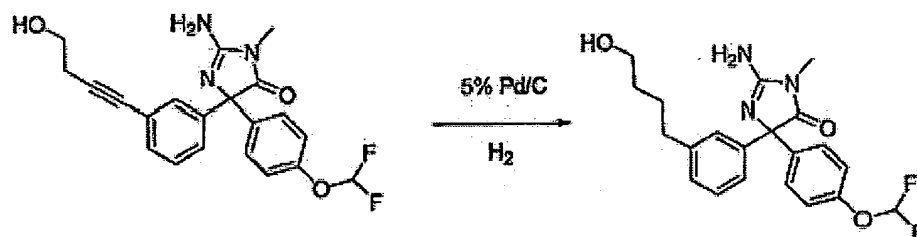


5 Uma mistura de iodeto de cobre (8 mg, 0,04 mmol),
 bis (benzonitrila) dicloro paládio(II) (23 mg, 0,06 mmol) e
 dioxano anidro sob argônio foi agitada durante 3 min,
 tratada com tri-*t*-butil fosfino (10% em hexano) (240 mg,
 0,12 mmol), agitada durante 5 min tratada com diisopropil
 10 amina (0,33 mL, 2,4 mmoles) seguida por uma solução de 2-
 amino-5-(3-bromofenil)-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-
 3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona (0,82 g, 2 mmoles) em dioxano e
 1-hidróxi-2-propina (0,47 mL, 0,006 mmol). A mistura de
 reação foi aquecida a 35°C durante 30 min, vertida em água e
 15 extraída com acetato de etila. Os extratos foram combinados,
 lavados com salmoura, secos em sulfato de sódio e
 concentrados sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi
 purificado por cromatografia instantânea em sílica gel, 1º
 em acetato de etila 2º em 5% de metanol/ acetato de etila
 20 como o eluente para fornecer o composto do título na forma
 de um sólido branco, 0,39 g (48% de rendimento), pf 90-93°C;
¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 2,5 (2H, sob pico de DMSO); 2,95 (s, 3H);

3,5 (q, 2H); 4,8 (t, 1H); 6,6 (b, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,15 (t, 2F); 7,2 (m, 2H); 7,3 (m, 4H); MS [(+)ESI] m/z = 400,2 [M-H]⁺.

EXEMPLO 21

Preparação de 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(4-hidroxibutil)-fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona

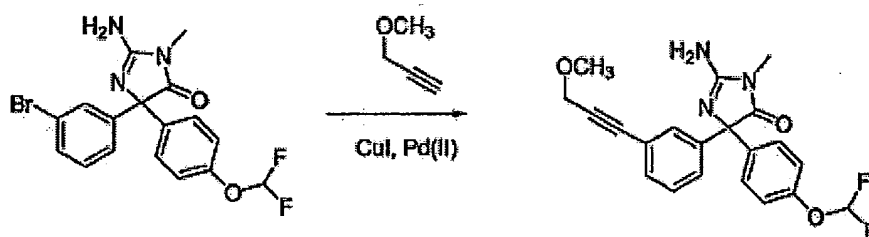


Uma mistura de uma solução de 2-amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-5-[3-(4-hidroxibut-1-in-1-il) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona (0,26 g, 0,65 mmol) em etanol e 5 % de paládio em carvão (26 mg) foi colocada em um hidrogenador Paar a 0,27 MPa (40 psi) de hidrogênio durante 8 h. A mistura de reação foi filtrada através de um bloco de celite. O filtrado foi concentrado a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia instantânea em sílica gel, 5% de metanol/ acetato de etila como o eluente, para fornecer o produto do título na forma de um sólido branco, 0,16 g (61% de rendimento), pf 63-66°C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,4 ((2H, 2H); 1,5 (m, 1H); 2,5 (2H, sob pico de DMSO) 2,95 (s, 3H); 3,3 (q, 2H); 4,3 (t, 1H); 6,6 (b, 2H); 7,1 (m, 3H); 7,15 (t, 2F); 7,2 (m, 3H); 7,4 (d, 2H); MS [(+)ESI] m/z = 404 [M-H]⁺.

EXEMPLO 22

Preparação de 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(3-
metoxioprop-1-in-1-il)-fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-

4-ona



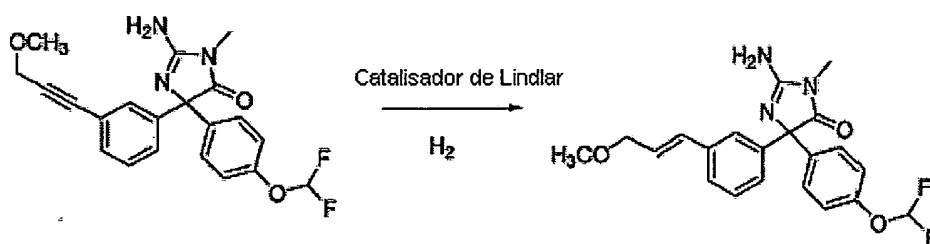
5 Uma solução de 2-amino-5-(3-bromofenil)-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona (0,65 g, 1,6 mmol) em pirrolidina foi tratada com 3-metóxi-propina (0,27 mL, 3,2 mmoles) seguida por tetrakis (trifenilfosfino) paládio(0) (90 mg, 0,08 mmol), aquecida a

10 80°C durante 4 h, vertida em água e extraída com acetato de etila. Os extratos foram combinados, lavados seqüencialmente com água e salmoura, secos em sulfato de magnésio e concentrados a vácuo. O resíduo resultante foi purificado

15 por cromatografia instantânea em sílica gel em acetato de etila para fornecer o produto do título na forma de uma cera marrom, 0,4 g (63% de rendimento), identificado por RMN e análises de espectro de massa.

EXEMPLO 23

Preparação de 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-{3-
 20 [(1Z)-3-metoxioprop-1-en-1-il] fenil}-3-metil-3,5-diidro-4H-
imidazol-4-ona



Uma mistura de uma solução de 2-amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-5-[3-(3-metoxiprop-1-in-1-il)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona (0,1 g, 0,25 mmol) em etanol (1,5 mL), quinolina (1 gota) e catalisador de Lindlar

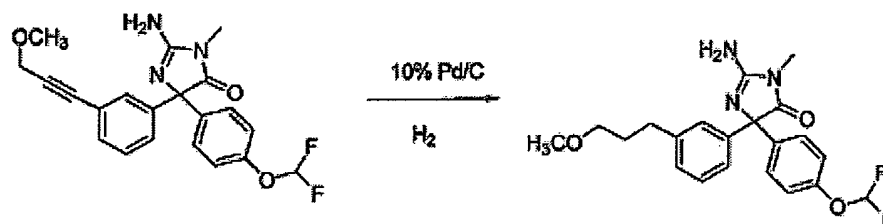
5 (24 mg. 10% molar) foi colocada sob um balão preenchido com hidrogênio, agitada durante 16 h filtrada através de celite. O filtrado foi concentrado a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia instantânea em sílica gel, acetato de etila como o eluente, para fornecer o composto do

10 título na forma de um sólido branco, 0,05 g (50% de rendimento), pf 41-44°C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,95 (s, 3H); 3,2 (s, 3H); 4,0 (d, 2H); 5,7 (q, 1H) 6,5 (d, 1H); 6,6 (b, 2H); 7,1 (m, 3H); 7,3 (m, 4H); 7,4 (d, 2H); MS [(+)ESI] m/z = 402 [M-H]⁺.

15

EXEMPLO 24

Preparação de 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-5-[3-(3-metoxipropil)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona

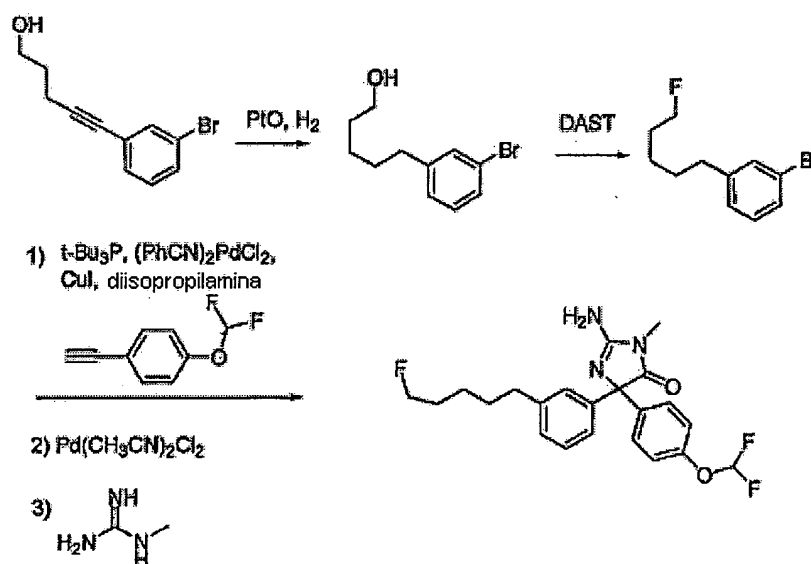


Uma mistura de uma solução etanólica de 2-amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-5-[3-(3-metoxiprop-1-in-1-il)fenil]

-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona (0,1 g, 0,25 mmol) e 10% de paládio em carvão (10 mg) foi colocada sob um balão preenchido com hidrogênio durante 16 h e filtrada através de celite. O filtrado foi concentrado até a secura a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia instantânea em sílica gel, acetato de etila como o eluente, para fornecer o produto do título na forma de um sólido branco, 0,04 g (40% de rendimento), pf 48-50°C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,4 (m, 2H); 2,95 (s, 3H); 3,2 (s, 3H); 3,3 (t, 2H); 6,6 (b, 2H); 7,1 (m, 3H); 7,2 (m, 4H); 7,4 (d, 2H); MS [(+)ESI] m/z = 404 [M-H]⁺.

EXEMPLO 25

Preparação de 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(5-fluoropentil)-fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona



15

Etapa a) 5-(3-Bromofenil) pentan-1-ol

Uma mistura de uma solução etanólica de 5-(3-Bromo-fenil)-pent-4-in-1-ol (Exemplo 3, etapa a) (1 g, 4,2 mmoles) e óxido de platina (24 mg, 10% molar) foi colocada

em um agitador Parr durante 4 h sob 0,27 MPa (40 psi) de hidrogênio. A mistura de reação foi filtrada através de celite. O filtrado foi concentrado a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia instantânea em sílica gel, 1º 10:1 de hexano/ acetato de etila, 2º 2:1 de hexano/ acetato de etila como o eluente, para fornecer o 5-(3-bromofenil) pentan-1-ol na forma de um óleo translúcido, 0,75 g (74% de rendimento); ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,2 (m, 2H); 1,3 (m, 2H); 1,5 (m, 2 H); 3,3 (q, 2H); 4,3 (t, 1H); 7,2 (m, 2 H); 7,4 (m, 2H) MS [(+)ESI] m/z = 243 [M-H]⁺.

Etapa b) 1-Bromo-3-(5-fluoropentil) benzeno

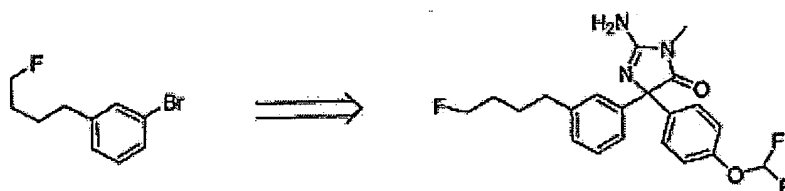
Uma solução de 5-(3-bromofenil) pentan-1-ol (0,63 g, 2,6 mmoles) em cloreto de metileno a -78°C foi tratada com uma solução de trifluoreto de dietilamino enxofre (DAST) (0,7 mL, 5,2 mmoles) em cloreto de metileno, permitida que aquecesse à temperatura ambiente, agitada durante 0,5 h à temperatura ambiente, vertida em água e extraída com éter. Os extratos foram combinados, lavados sequencialmente com bicarbonato de sódio saturado e água, secos em sulfato de magnésio e concentrados sob pressão reduzida. O concentrado foi purificado por cromatografia instantânea em sílica gel, 40:1 de hexano/ acetato de etila como o eluente para fornecer o 1-bromo-3-(5-fluoropentil) benzeno na forma de um óleo amarelo pálido, 0,4 g (63% de rendimento); ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,3 (m, 2H); 1,6 (m, 4H); 2,5 (t, 2H); 4,4 (dxt, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,4 (m, 2H); MS [(+)ESI] m/z = 245 [M-H]⁺.

Etapa c) 2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(5-fluoropentil) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona

Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 18, Etapas a e c e empregando o 1-bromo-3-(5-fluoropentil) benzeno e o 1-difluorometóxi-4-etinilbenzeno como reagentes, o composto do título foi obtido na forma de um sólido branco, 0,04 g (18% de rendimento); ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,3 (m, 2H); 1,6 (m, 4H); 2,6 (t, 2 H); 2,95 (s, 3H); 4,4 (dxt, 2H); 6,6 (b, 2H); 7,0 (m, 3H); 7,2 (m, 4H); 7,4 (d, 2H); MS [(+)ESI] m/z 420 [M-H] $^+$.

EXEMPLO 26

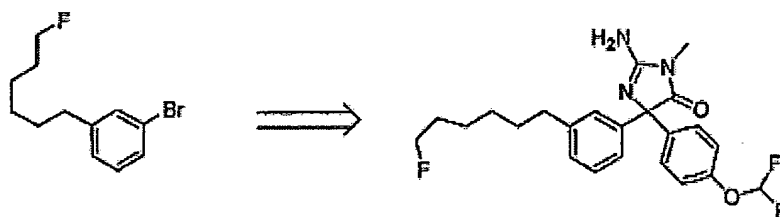
Preparação de 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(4-fluorobutil)-fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona



Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 25 e empregando o 1-bromo-3-(4-fluorobutil) benzeno, o composto do título é obtido na forma de um sólido branco; ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,6 (m, 4H); 2,5 (m, 2 H); 2,95 (s, 3H); 4,4 (dxt, 2H); 6,6 (b, 2H); 7,0 (m, 3H); 7,2 (m, 4H); 7,4 (d, 2H); MS [(+)ESI] m/z = 406 [M-H] $^+$.

EXEMPLO 27

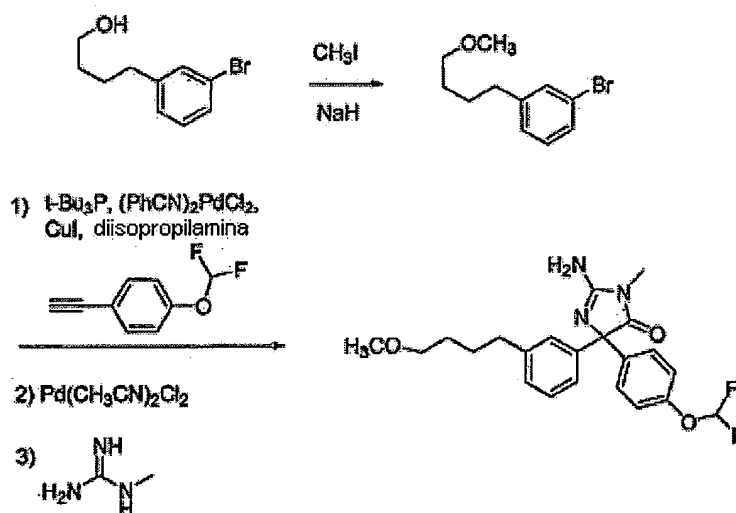
Preparação de 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(6-fluoroexil)-fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona



Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 25 e empregando o 1-bromo-3-(6-fluoroexil) benzeno, o composto do título é obtido na forma de um sólido branco, ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,3 (m, 4H); 1,6 (m, 4H); 2,5 (m, 2H); 2,95 (s, 3H); 4,4 (dxt, 2H); 6,6 (b, 2H); 7,0 (m, 3H); 7,2 (m, 4H); 7,4 (d, 2H); MS [(+)ESI] m/z 434 [M-H] $^+$.

EXEMPLO 28

Preparação de 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(6-fluoroexil)-fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona



Etapa a) 1-bromo-3-(4-metoxibutil) benzeno

Uma mistura de hidreto de sódio [60% em óleo] (130, mg, 3,3 mmoles) e THF foi resfriada a -5°C , foi tratada através de uma seringa ao longo de um período de 15 min com uma solução de 4-(3-romofenil) butan-1-ol (0,7 g,

3,0 mmoles) em THF, aquecida à temperatura ambiente e agitada à temperatura ambiente durante 0,5 h, tratada com iodeto de metila (4,6 g, 35 mmoles), agitada durante 2 h, vertida em cloreto de amônio saturado e extraída com éter.

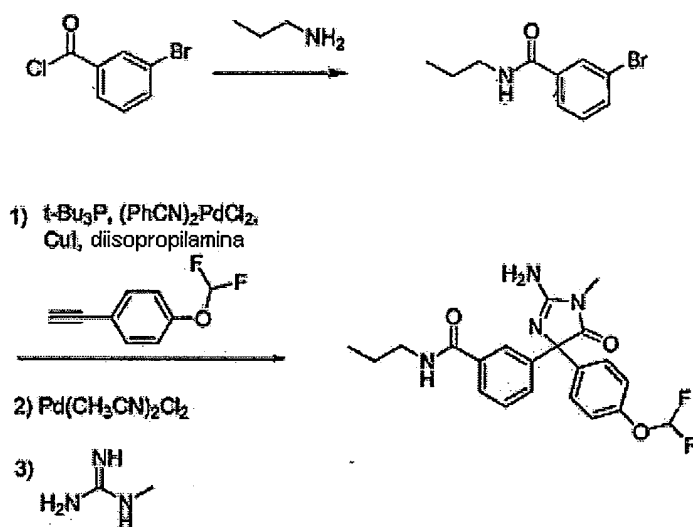
5 Os extratos foram combinados, lavados com salmoura, secos em sulfato de magnésio e concentrados a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia instantânea em sílica gel, 40:1 de hexano/acetato de etila como o eluente, para fornecer o 1-bromo-3-(4-metoxibutil) benzeno na forma
10 de um óleo translúcido, 0,38 g (51% de rendimento); ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,4 (m, 2H); 1,5 (m, 2H); 2,5 (t, 2 H); 3,2 (s, 3H); 3,3 (t, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,4 (m, 2H); MS [(+)ESI] m/z = 244 [M-H] $^+$.

15 Etapa b) 2-amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-5-[3-(4-metoxibutil)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona

Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 18, Etapas a e c e empregando o 1-bromo-3-(4-metoxibutil) benzeno e o 1-difluorometóxi-4-etinilbenzeno como reagentes, o composto do título foi obtido na
20 forma de um sólido branco, pf 36-39°C; ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,4 (m, 4H); 2,5 (m, 2H); 2,95 (s, 3H); 3,2 (s, 3H); 3,3 (t, 2H); 6,6 (b, 2H); 7,0 (m, 3H); 7,2 (m, 4H); 7,4 (d, 2H); MS [(+)ESI] m/z 418 [M-H] $^+$.

EXEMPLO 29

25 Preparação de 3-{2-Amino-4-[4-(difluorometóxi) fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1H-imidazol-4-il}-N-propilbenzamida



Etapa a) 3-Bromo-N-propil-benzamida

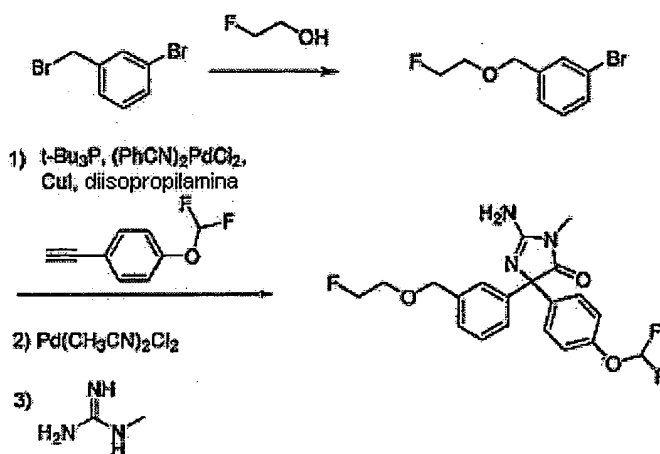
Uma mistura de N-propil amina (0,33 mL, 4,1 mmoles) e trietilamina (0,83 mL, 5,8 mmoles) em cloreto de metileno foi resfriada a -5°C , tratada com cloreto de 3-bromobenzoíla (1 g, 4,5 mmoles), aquecida à temperatura ambiente, agitada à temperatura ambiente durante 1 h, vertida em bicarbonato de sódio aquoso e extraída com cloreto de metileno. Os extratos foram combinados, lavados seqüencialmente com água e salmoura, secos em sulfato de magnésio e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia instantânea em sílica gel, 2:1 de hexano/acetato de etila como o eluente, para fornecer a 3-bromo-N-propil-benzamida na forma de um sólido branco, 0,74 g (67% de rendimento); ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 0,8 (t, 3H); 1,5 (m, 2H); 3,2 (t, 2H); 7,4 (t, 1H); 7,6 (d, 1H), 7,8 (d, 1H); 7,9 (s, 1H); 8,5 (b, 1H); MS [(+)ESI] m/z 242 $[\text{M-H}]^+$.

Etapa b) 3-{2-amino-4-[4-(difluorometóxi) fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1H-imidazol-4-il}-N-propilbenzamida

Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 18, Etapas a e c e empregando a 3-bromo-N-propil-benzamida e o 1-difluorometóxi-4-etinil-benzeno como reagentes, o composto do título foi obtido na forma de um sólido branco, pf 93-96°C ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 0,8 (t, 3H); 1,4 (m, 2H); 2,95 (s, 3H); 3,2 (t, 2H); 6,7 (b, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,3 (m, 1H); 7,4 (d, 2H); 7,5 (d, 1H); 7,6 (d, 1H), 7,7 (s, 1H); 8,4 (b, 1H); MS [(+)ESI] m/z 417 [M-H] $^+$.

EXEMPLO 30

10 Preparação de 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-5-{3-[(2-fluoroetóxi)-metil]fenil}-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona



Etapa a) 1-Bromo-3-(2-fluoroetoximetil) benzeno

Uma mistura de hidreto de sódio [60% em óleo] (343, mg, 8,6 mmoles) e THF a -5°C foi tratada através de uma seringa com uma solução de 2-fluoroetanol em THF ao longo de um período de 1 min, agitada durante 2 min, aquecida à temperatura ambiente, agitada durante 15 min à temperatura ambiente, tratada com 3-bromobenzilbrometo (2,5 g, 11,7 mmoles), agitada durante 1 h, vertida em cloreto de amônio saturado e extraída com éter. Os extratos foram

15

20

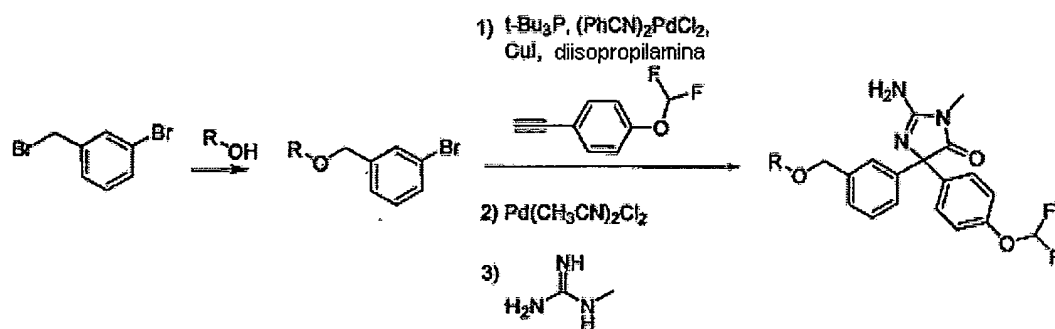
combinados, lavados seqüencialmente com água e salmoura, secos em sulfato de magnésio e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em sílica gel, 20:1 de hexano/acetato de etila como o eluente, para fornecer o 1-bromo-3-(2-fluoroetoximetil) benzeno na forma de um óleo amarelo, 1 g (58% de rendimento), ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 3,6 (dxt, 2H); 4,5 (dxt, 2H); 4,4 (s, 2 H); 7,3 (m, 2H); 7,5 (m, 2H); MS [(+)ESI] m/z 219 [M-H] $^+$.

10 Etapa b) 2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-{3-[(2-fluoroetóxi)metil]-fenil}-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona

Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 18, Etapas a e c e empregando o 1-bromo-3-(2-fluoroetoximetil) benzeno e o 1-difluorometóxi-4-etilbenzeno como reagentes, o composto do título foi obtido na forma de um sólido branco, pf 40-43°C; ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 2,95 (s, 3H); 3,6 (dxt, 2H); 4,4 (m, 3H); 4,6 (t, 1H); 6,7 (b, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,2 (m, 1H); 7,3 (m, 1H); 7,4 (m, 1H); 20 7,5 (m, 3H); MS [(+)ESI] m/z 408 [M-H] $^+$.

EXEMPLOS 31-39

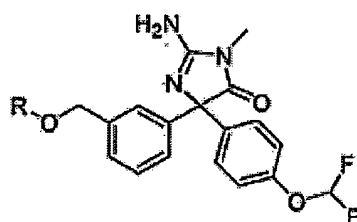
Preparação de 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(alcoximetil) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona



Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 30 e empregando o álcool desejado na Etapa a, os compostos mostrados na Tabela I foram obtidos e identificados por RMN e análises de espectro de massa.

5

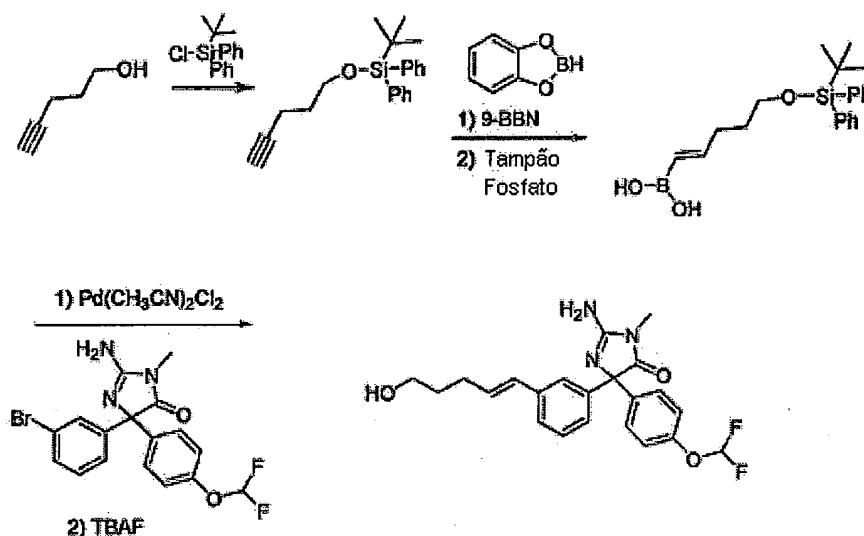
TABELA I



Ex. No.	R	pf °C	$[\text{M}+\text{H}]^+$
31	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$	46-48	458
32	CH_3	70-72	376
33	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	37-39	418
34	CH_2	47-50	416
35	CH_2CH_3	45-48	390
36	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	40-43	404
37	$\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})\text{CH}_2\text{F}$	46-50	440
38	CH_2CF_3	50-52	441
39	$\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$	48-50	476

EXEMPLO 40

Preparação de 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-{3-[(1E)-6-metóxi-hex-1-en-1-il]-fenil}-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona



5 Etapa a) Ácido (E)-6-Metóxi-hex-1-enilborônico

Uma mistura de éter metilexinílico (7,2 mmoles), 9-BBN a 0,5 M em THF (1,8 ml, 0,9 mmol) e catecolborano (1,21 g, 10,1 mmoles) é aquecida em um tubo de pressão a 100°C durante 16 h, resfriada rapidamente com tampão fosfato em pH 7, agitada durante 2 h e extraída com éter. Os extratos combinados são secos em MgSO₄ e concentrados a vácuo. O resíduo resultante é purificado por cromatografia instantânea para a obtenção do ácido (E)-6-metóxi-hex-1-enilborônico, identificado por RMN e análises de espectro de massa. (¹H-RMN 300 MHz, CDCl₃+D₂O): 6,52 (dt, 1H); 5,44 (dt, 1H); 3,40 (t, 2H); 3,35 (s, 3H); 2,21 (ddt, 2H); 1,68-1,45 (m, 4H).

10

15

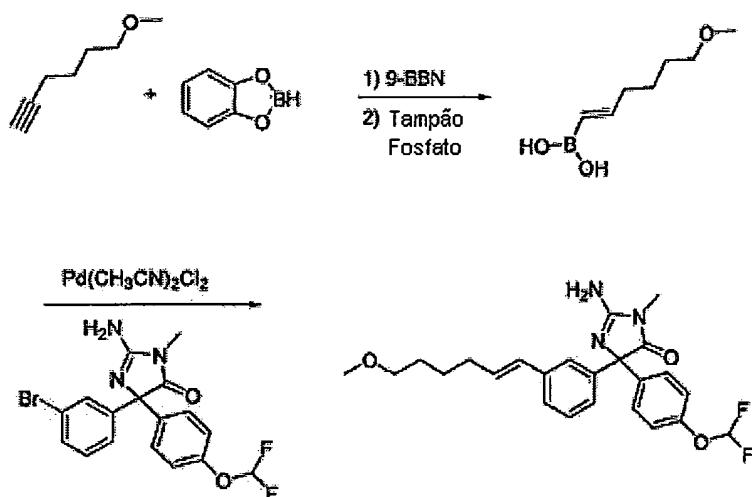
Etapa b) 2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-{3-[(1E)-6-metóxi-hex-1-en-1-il]-fenil}-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona

Uma solução degaseificada de 2-amino-5-(3-bromo-
 5 fenil)-5-[4-(difluorometóxi)-fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-
 imidazol-4-ona (200 mg, 0,488 mmol) e ácido (E)-6-metóxi-
 hex-1-enilborônico (0,537 mmol) em 1 mL de K₂CO₃ a 2 M e 2,5
 mL de DME é tratada com Pd(CH₃CN)₂Cl₂ (20mg, 5%), a mistura é
 aquecida a 95°C sob uma atmosfera de nitrogênio durante 16
 10 h, diluída com água e extraída com CH₂Cl₂. Os extratos são
 combinados, secos em MgSO₄ e concentrados a vácuo. O resíduo
 resultante é purificado em um cartucho de sílica gel e então
 através da HPLC preparatória para fornecer o composto do
 título, 121 mg (56% de rendimento), identificado por RMN e
 15 análises de espectro de massa. (¹H-RMN 300 MHz, CDCl₃): 7,49
 (d, 2H); 7,42 (s br, 1H); 7,27 (m, 5H); 7,06 (d, 2H); 6,49
 (dd, 1H); 6,36 (d, 1H); 6,20 (dt, 1H); 3,41 (t, 2H); 3,35
 (s, 3H); 3,12 (s, 3H); 2,22 (dt, 2H); 1,69-1,47 (m, 4H). MS
 [M+H]⁺ 444,4

20

EXEMPLO 41

Preparação de 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-{3-[(1E)-5-hidróxi-pent-1-en-1-il]-fenil}-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona



Etapa a) *t*-Butilpent-4-inilóxi difenil silano

Uma mistura de pentinol (8,0g, 95 mmoles), *t*-butildifenilsililcloreto (28 g, 114 mmoles) e Et₃N (14 g, 138 mmoles) em CH₂Cl₂ é agitada à temperatura ambiente durante 16 h, tratada com K₂CO₃ a 1 M e extraída com CH₂Cl₂. Os extratos combinados são secos em MgSO₄ e concentrados a vácuo. O resíduo é purificado por filtração em um bloco de sílica para a obtenção de 30 g de *t*-butilpent-4-inilóxi difenil silano (rendimento: 98%).

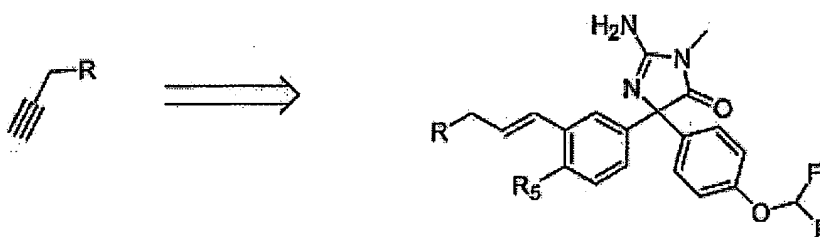
10 Etapa b) 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-{3-[(1E)-5-hidróxi-pent-1-en-1-il]-fenil}-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona

Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 40 e empregando o *t*-butilpent-4-inilóxi difenil silano, é obtido o éter silílico do composto do título. Uma solução do éter silílico (635 mg, 0,97 mmol) em THF é tratada com TBAF a 1 M em THF (1 mL, 1 mmol), agitada durante 16 h, diluída com água e extraída com CH₂Cl₂. Os extratos combinados são secos em MgSO₄ e concentrados a vácuo. O resíduo resultante é purificado por um cartucho de

sílica, por HPLC preparatória e por cartucho de SCX (para eliminar todo o TBAF residual) para fornecer o produto do título na forma de um sólido branco, 59 mg (15% de rendimento), identificado por RMN e análises de espectro de massa. (^1H -RMN 300 MHz, DMSO): 7,47 (d, 2H); 7,34-7,14 (m, 4H); 7,16 (t, 1H); 7,11 (d, 2H); 6,68 (s br, 2H); 6,35 (d, 1H); 6,19 (dt, 1H); 4,40 (t, 1H); 3,42 (dt, 2H); 2,98 (s, 3H); 2,19 (m, 2H); 1,57 (m, 2H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 416,1.

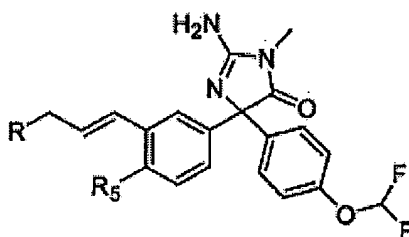
EXEMPLOS 42-49

- 10 Preparação de Compostos de 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-5-(3-alquenilfenil)-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona



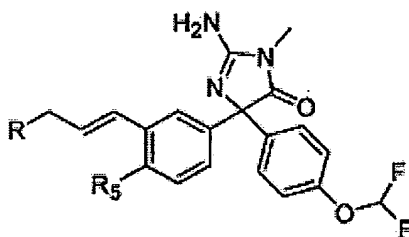
Utilizando essencialmente os mesmos procedimentos descritos nos Exemplos 40 e 41 e empregando o alquino desejado na Etapa a, os compostos mostrados na Tabela II foram obtidos e identificados por RMN e análises de espectro de massa.

TABELA II



Ex.No.	R	R5	$[\text{M}+\text{H}]^+$
42	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	H	430,2

TABELA II (continuação)

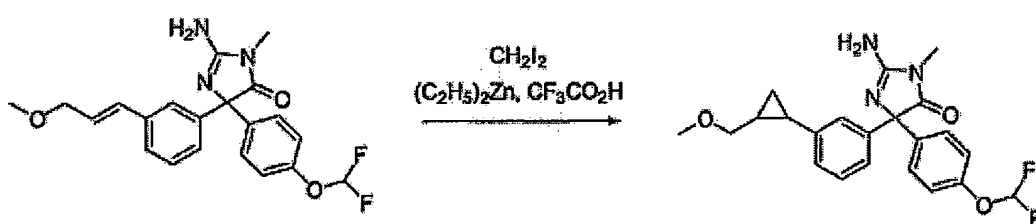


Ex.No.	R	R5	[M+H] ⁺
43	OCH ₃	H	402,1
44	CH ₂ OCH ₃	H	416,1
45	CH ₂ OH	H	402,1
46	CH ₂ F	H	404,1
47	CH ₂ CH ₂ F	H	408,1
48	CH ₂ F	F	422,01
49	CHF ₂	H	422,1

EXEMPLO 50

Preparação de 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-{3-[2-(metoximetil)-ciclopropil] fenil}-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona

5

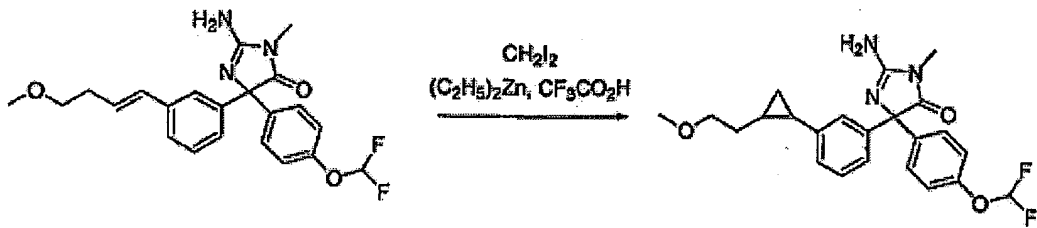


Uma solução a 1 M de dietil zinco (4,92 ml, 4,92 mmoles) em CH₂Cl₂ seco a 0°C é tratada muito lentamente com uma solução de CF₃CO₂H (0,56 g, 4,92 mmoles) em CH₂Cl₂ seco, agitada durante 20 min, tratada em gotas com uma solução de CH₂I₂ (0,66g, 2,46 mmoles) em CH₂Cl₂ seco, agitada durante 20 min, tratada com uma solução de 2-amino-5-[4-(difluorometóxi)-fenil]-5-{3-[(1E)-3-metoxiprop-1-en-1-il]fenil}-3-metil

-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona (197 mg, 0,492 mmol) em CH₂Cl₂ seco, permitida que chegasse à temperatura ambiente, agitada durante 2 h à temperatura ambiente, interrompida com NH₄Cl aquoso e extraída com CH₂Cl₂. Os extratos combinados são
 5 secos em MgSO₄ e concentrados a vácuo. O resíduo resultante é purificado e por cartucho de SCX e HPLC preparatória para fornecer o composto do título na forma de um sólido branco, 32 mg (16% de rendimento), identificado por RMN e análises de espectro de massa. (¹H-RMN 300 MHz, DMSO): 7,46(d, 2H);
 10 7,24-7,13(m, 3H); 7,16(t, 1H); 7,10(d, 2H); 6,88(m, 1H); 6,64(s br, 2H); 3,44-3,34(m, 2H); 3,24(m, 1H); 3,23(s, 3H); 2,97(s, 3H); 1,76(m, 1H); 0,90-0,76(m, 2H). MS [M+H]⁺ 416,1.

EXEMPLO 51

Preparação de 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-{3-[2-(2-metoxietil)-ciclopropil] fenil}-3-metil-3,5-diidro-4H-
 15 imidazol-4-ona

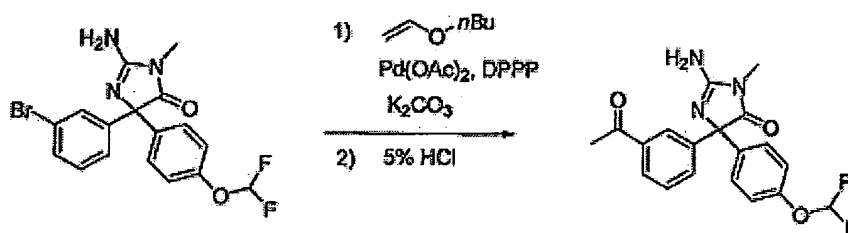


Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 50 e empregando a 2-amino-5-[4-(difluorometóxi)-fenil]-5-{3-[(1E)-4-metoxibut-1-en-1-il]fenil}
 20 -3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona como o material de partida, o produto do título é obtido na forma de um sólido branco e identificado por RMN e análises de espectro de massa. ¹HRMN: (DMSO d₆) δ 7,46 (d, 2H); 7,22-7,13 (m, 3H);

7,16 (dd, 1H); 7,10 (d, 2H); 6,87 (d br, 1H); 6,64 (s br, 2H); 3,38 (t, 2H); 3,22 (s, 3H); 2,98 (s, 3H); 1,68-1,45 (m, 3H); 0,97 (m, 1H); 0,76 (m, 2H). MS $[M+H]^+$ 430,1.

EXEMPLO 52

5 Preparação de 5-(3-Acetilfenil)-2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona



Uma mistura de 2-amino-5-(3-bromofenil)-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona (1,50 g, 3,66 mmoles), 1,3-bis (difenilfosfino) propano (DPPP) (0,377 g, 0,915 mmol), K_2CO_3 (0,606 g, 4,39 mmoles), $Pd(OAc)_2$ (82 mg, 0,37 mmol) e *n*-butilviniléter (1,47g, 14,6 mmoles) em DMF/água (8 mL / 0,8 mL) é aquecida em um forno de microondas durante 1 h a 120°C, resfriada à temperatura ambiente, tratada cuidadosamente com 15 mL de 5% HCl, agitada à temperatura ambiente durante 1 h, diluída com água, basificada com K_2CO_3 aquoso e extraída com acetato de etila. Os extratos são combinados, secos em $MgSO_4$ e concentrados a vácuo para fornecer um resíduo. O resíduo é purificado e por cartucho de SCX para fornecer o composto do título, 1,20 g (88% de rendimento), identificado por RMN e análises de espectro de massa. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 8,11 (t, 1H), 7,87 (dt, 1H), 7,72-7,80 (m, 1H), 7,52 (d,

10

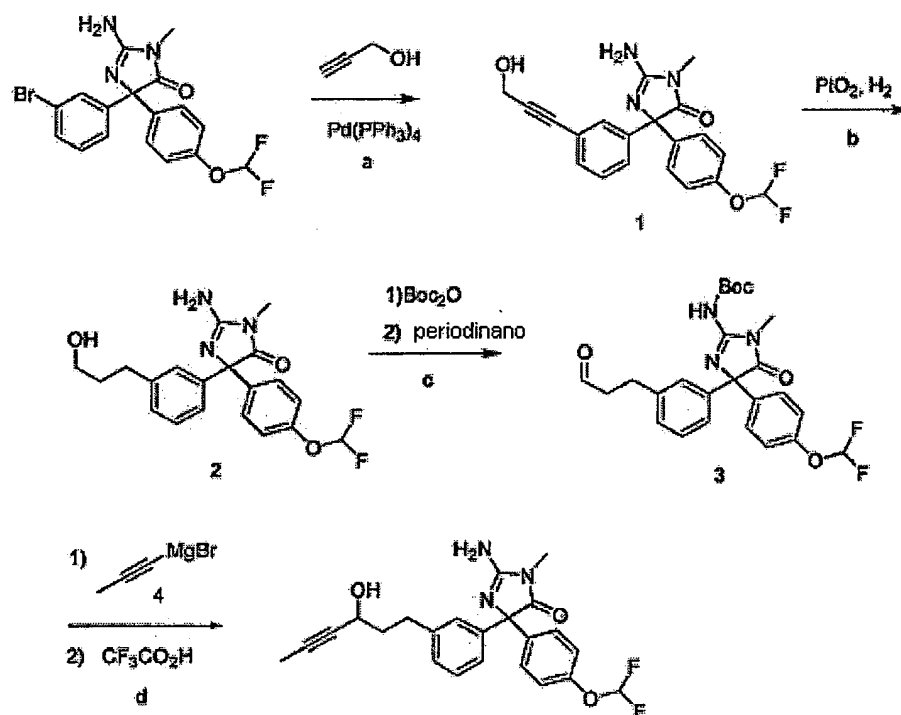
15

20

2H), 7,44 (t, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,49 (t, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,59 (s, 3H). MS $[M+H]^+$ 374,1.

EXEMPLO 53

Preparação de 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(3-hidroxi-hex-4-in-1-il) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona



Etapa a) 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona (1)

10 Uma mistura de 2-amino-5-(3-bromofenil)-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona (2,4 g, 5,85 mmoles), 3-hidróxi-1-propina (3,27g, 58,5 mmoles) e $Pd(PPh_3)_4$ (670 mg, 0,585 mmol) em pirrolidina é aquecida a 70°C sob uma atmosfera de nitrogênio durante 16
15 h, diluída com água e extraída com CH_2Cl_2 . Os extratos são combinados, secos em $MgSO_4$ e concentrados a vácuo para

fornecer um resíduo. O resíduo é purificado por cromatografia em um cartucho de sílica, para fornecer a 2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona, 1 g (45% de rendimento), identificada por RMN e análises de espectro de massa.

Etapa b) 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(3-hidroxi-propil) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona (2)

Uma mistura de uma solução etanólica de **1** (1 g, 2,6 mmoles) e PtO₂ (50 mg, 10%) é hidrogenada a 0,10 MPa (15psi) em um hidrogenador Parr durante 4 h e filtrada através de celite. O filtrado é concentrado até a secura sob pressão reduzida para fornecer a 2-amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-5-[3-(3-hidroxi-propil)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona, 830 mg, identificada por RMN e análises de espectro de massa.

Etapa c) Composto 3

Uma solução de **2** (480 mg) em THF sob nitrogênio é tratada com DMAP (150 mg, 1,23 mmol) e Boc₂O (938 mg, 4,3 mmoles), agitada durante 2 h, diluída com água e extraída com CH₂Cl₂. Os extratos são combinados, secos em MgSO₄ e concentrados a vácuo para fornecer um resíduo. O resíduo é dissolvido em 10 mL of MeOH e 30% de NaOH aquoso (400 µL, 3 eq), agitado durante 16 h à temperatura ambiente, diluído com salmoura e extraído com CH₂Cl₂. Os extratos são combinados, secos em MgSO₄ e concentrados a vácuo para fornecer um resíduo. A purificação deste resíduo por cromatografia

instantânea fornece o composto de 2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(3-hidroxiopropil) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona protegido, 265 mg (rendimento: 44%). Este composto (265 mg, 0,542 mmol) é dissolvido em CH₂Cl₂ seco, tratado com periodinano de Dess-Martin (276 mg, 0,650 mmol), agitado durante 2 h, lavado com água e salmoura, seco em MgSO₄ e evaporado até a secura. O resíduo resultante é purificado em um cartucho de sílica para fornecer o composto **3**, 170 mg (rendimento: 64%), identificado por RMN e análises de espectro de massa.

Etapa d) 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(3-hidroxihex-4-in-1-il) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona

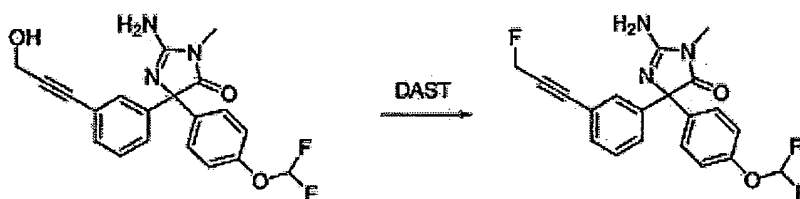
Uma solução de **3** (80mg, 0,164mmol) em THF seco sob nitrogênio a -70°C é tratada com o reagente de Grignard **4** (656. µL, 0,328 mmol), permitida que chegasse à temperatura ambiente, agitada durante 2 h à temperatura ambiente, diluída com água e extraída com CH₂Cl₂. Os extratos são combinados, secos em MgSO₄ e concentrados a vácuo para fornecer um resíduo. Este resíduo (50 mg) é disperso em CH₂Cl₂, tratado com ácido trifluoroacético (215 mg, 1,9 mmol) agitado durante 16 h, lavado com K₂CO₃ aquoso, seco em MgSO₄ e evaporado sob pressão reduzida. O resíduo resultante é purificado por HPLC preparatória para fornecer o produto do título, 15 mg, identificado por RMN e análises de espectro de massa. ¹H RMN (1H DMSO): 7,44 (d, 2H); 7,29-7,07 (m, 6H); 7,19 (dd, 1H); 5,20 (d, 1H); 4,13 (m, 1H); 3,03 (s,

3H); 2,62 (m, 2H); 1,79 (d, 3H); 1,74 (m, 2H). MS [M+H]⁺ 428,1.

EXEMPLO 54

Preparação de 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(3-
 5 fluoroprop-1-in-1-il) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-

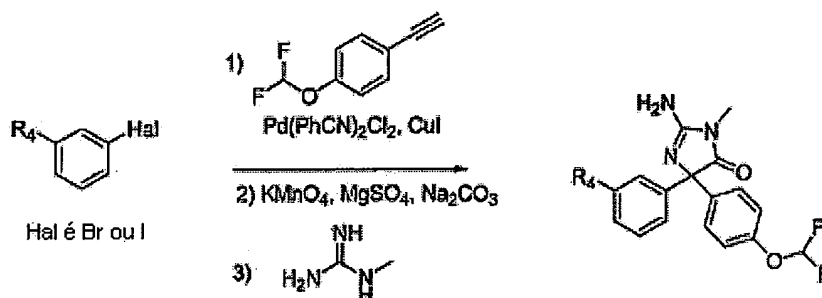
4-ona



Uma solução de 2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(3-hidroxiprop-1-in-1-il) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona (300 mg, 0,779 mmol) em CH₂Cl₂ seco sob nitrogênio a -40°C foi tratada em gotas com DAST (252 mg, 1,56 mmol), agitada a -40°C durante 1 h, permitida que aquecesse à temperatura ambiente, agitada à temperatura ambiente durante 16 h; diluída com água, agitada durante 30 min e extraída com CH₂Cl₂. Os extratos são combinados, secos em MgSO₄ e concentrados a vácuo para fornecer um resíduo. O resíduo é purificado repetidamente por HPLC preparatória para fornecer o produto do título, 23 mg (8% de rendimento), pureza de LC-MS: 98%), identificado por RMN e análises de espectro de massa. 1H RMN (300 MHz, CDCl₃) ppm 7,60 (s, 1H), 7,47 (s, 3H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,47 (t, 1H), 5,14 (d, 2H), 3,10 (s, 3H). MS [M+H]⁺ 388,1.

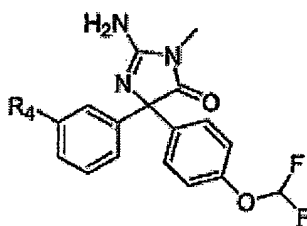
EXEMPLOS 55-57

Preparação dos Compostos de 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(substituído em 3)-fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona



5 Utilizando essencialmente os mesmos procedimentos descritos no Exemplo 14, Etapas f, g e h e empregando o halobenzeno desejado, os compostos mostrados na Tabela III foram obtidos e identificados por RMN e análises de espectro de massa.

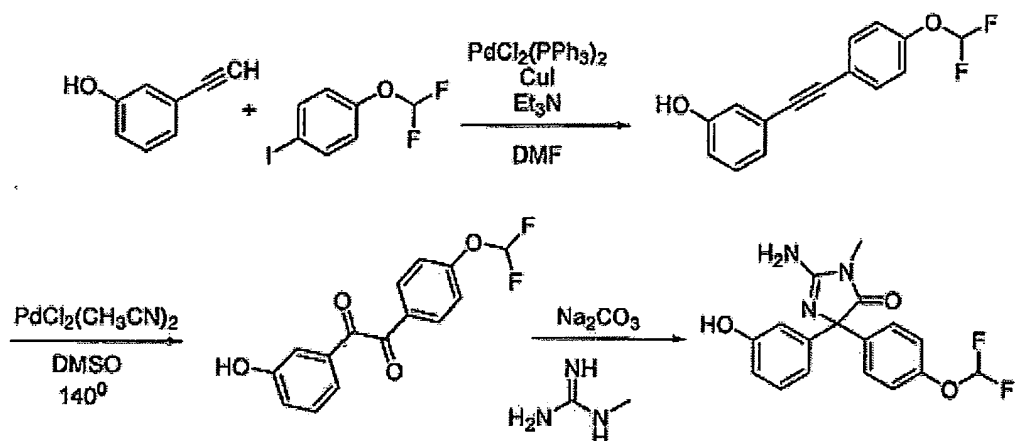
10

TABELA III

Ex.No.	R4	pf °C	[M+H] ⁺
55	CH ₂ CH ₂ F	60-63	378
56	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	--	434
57	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ F	78-82	420

EXEMPLO 58

Preparação de 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona



Etapa a) 3-((4-(Difluorometóxi) fenil) etinil) fenol

Uma solução de iodeto de 4-(difluorometóxi) fenila (4,70 g) em dimetilformamida desoxigenada foi tratada com trans-diclorobis (trifenilfosfino) paládio(II) (244 mg) e iodeto de cobre(II) (66 mg) seguidos por trietilamina (7,52 mL), agitada sob uma atmosfera de nitrogênio durante 5min, tratada com 3-hidroxifenil acetileno (2,467 g), agitada sob atmosfera de nitrogênio durante 16 h, vertida em acetato de etila e foi lavada com HCl a 0,05 N e água. A fase orgânica foi seca em MgSO₄ e concentrada a vácuo. O resíduo foi submetido à cromatografia, sílica gel, 40% de Acetato de etila/hexano como o eluente, para fornecer o 3-((4-(difluorometóxi) fenil) etinil) fenol na forma de um sólido castanho, 5,40 g; ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9,64 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 73,7 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,16 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,86 (m, 1H) e 6,77 (m, 1H); MS (ES neg) m/z 260.

Etapa b) 1-(4-(Difluorometóxi) fenil)-2-(3-hidroxifenil) etano-1,2-diona

Uma mistura de 3-((4-(difluorometóxi) fenil) etinil) fenol (5,0 g) e diclorobis (acetonitrila) paládio (II) (0,50 g) e dimetilsulfóxido foi aquecida a 140°C durante 4 h, resfriada à temperatura ambiente, vertida em 5 água, agitada bem durante 10 min e extraída com clorofórmio. Os extratos combinados foram secos em MgSO₄ e evaporados em um óleo escuro. O óleo foi purificado por cromatografia instantânea (sílica gel) utilizando eluição em gradientes em etapas (10% de Acetato de etila/hexano até 20% de Acetato de 10 etila/hexano) para fornecer a 1-(4-(difluorometóxi) fenil)-2-(3-hidroxifenil) etano-1,2-diona na forma de um sólido ceroso amarelo claro, 2,75 g; ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 10,02 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 73,0 Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,34 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,25 (m, 2H) e 7,12 15 (m, 1H); MS (ES neg) m/z 292.

Etapa c) 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona

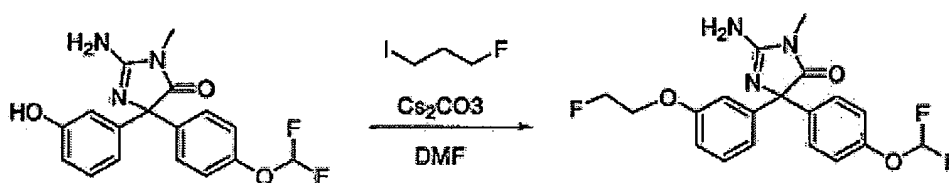
Uma mistura de 1-(4-(difluorometóxi) fenil)-2-(3-hidroxifenil) etano-1,2-diona (2,75 g), cloridrato de N- 20 metilguanidina (1,237 g) e carbonato de sódio (2,20 g) em etanol foi aquecida a 85°C durante 8 h, resfriada à temperatura ambiente e evaporada a vácuo. O resíduo resultante foi fracionado entre água e clorofórmio. A fase orgânica foi separada, seca em Na₂SO₄ e evaporada até um óleo marrom 25 claro. O óleo foi purificado por cromatografia instantânea (sílica gel) utilizando eluição em gradientes em etapas (100% de clorofórmio até 15% de metanol/clorofórmio) para fornecer o composto do título na forma de um vidro espumoso

branco, 2,20 g; ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,24 (bs, 1H), 7,42 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,12 (t, $J = 74,3$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,57 (bs, 2H) e 6,56 (m, 1H); MS (APPI) m/z 348.

5

EXEMPLO 59

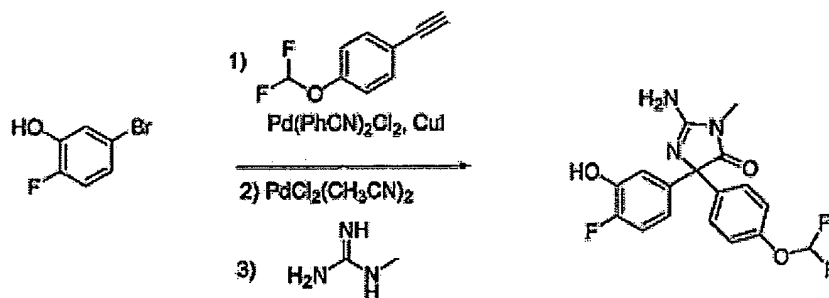
Preparação de 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-5-[3-(3-fluoropropox-1-il)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona



Uma mistura de 2-amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona (197 mg), 1-iodo-3-fluoropropano (127 mg) e carbonato de césio (240 mg) em DMF seco foi agitada à temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio durante 16 h, diluída com clorofórmio, agitada durante 5 min e filtrada através de um filtro em seringa de 3,1 μm de fibra de vidro. O filtrado foi evaporado. O resíduo resultante foi purificado por HPLC; coluna de preparação de fase ligada a CN, eluição em gradiente (80% de A/20% de B até 20% de A/80% de B, A=hexano; B=(20% de metanol/80% de diclorometano) para fornecer um óleo translúcido. O óleo foi cristalizado partindo de acetato de etila/hexano aquecidos para fornecer o composto do título na forma de cristais brancos, pf 161-162 $^{\circ}\text{C}$; identificado por RMN e análises de espectro de massa. MS (APPI) m/z 408;

EXEMPLO 60

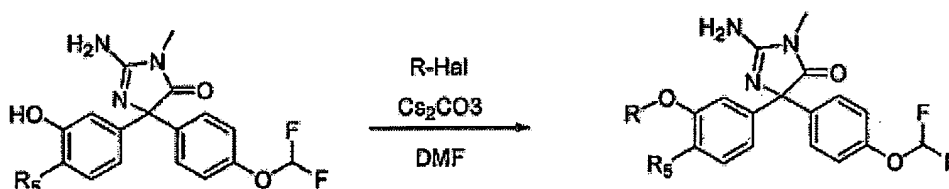
Preparação de 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-(4-fluoro-3-hidróxi-fenil)-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona



Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 17, etapa d e empregando 5-bromo-2-fluorofenol como o material de partida, o composto do título foi obtido e identificado por RMN e análises de espectro de massa. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9,7 (bs, 1H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,12 (t, J = 74,1 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,01 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 6,62 (bs, 2H) e 2,93 (s, 3H); MS (ES pos) m/z 365.

EXEMPLOS 61-78

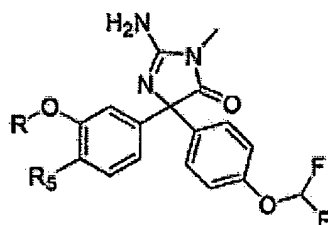
Preparação de Compostos de 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-(alcoxifenil)-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona



Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 59 e empregando o halogeneto de alquila desejado e o substrato de 2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-(hidroxifenil)-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona

apropriado, os compostos mostrados na Tabela IV são obtidos e identificados por RMN e análises de espectro de massa.

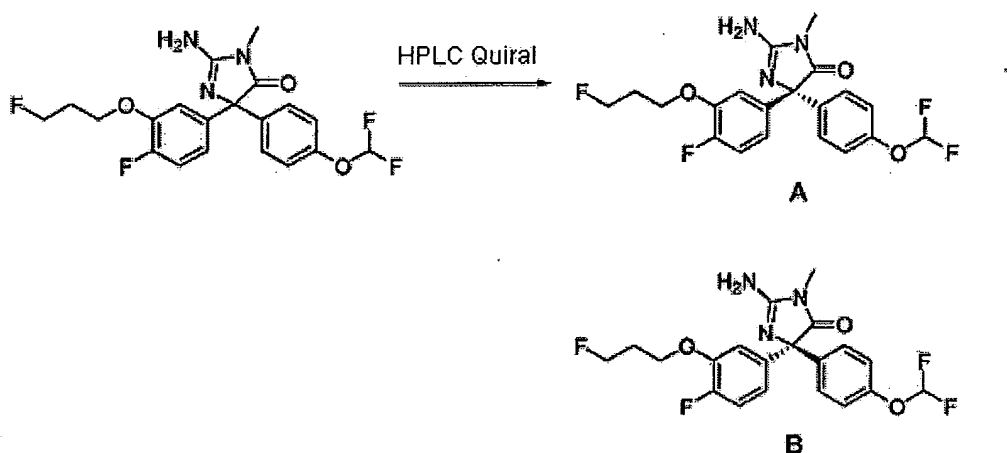
TABELA IV



Ex.No.	R	R5	pf °C	m/z
61	CH ₂ —	H	151-152	402
62	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₃	H	82-85	458
63	CH ₂ CHF ₂	H	158-159	412
64	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	H	139-140	422
65	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OC ₆ H ₅	H	espuma	482
66	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN	H	espuma	415
67	CH ₂ CH ₂ CHF ₂	F	espuma	424.2
68	H ₂ C——CH ₃	F	espuma	416.2
69	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	F	espuma	438.2
70	CH ₂ CHF ₂	F	espuma	428.1
71	CH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	H	espuma	
72	CH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	F		
73	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	H		
74	(R) -CH ₂ (CH ₃) CH ₂ CH=CH ₂	H		
75	(S) -CH ₂ (CH ₃) CH ₂ CH=CH ₂	H		
76	CH ₂ =CHCH ₂ (CH ₃) CH ₂	H		
77	CH ₃ C (=CH ₂) CH ₂ CH ₂	H		
78	CH ₂ =CHCH ₂	H		

EXEMPLO 79

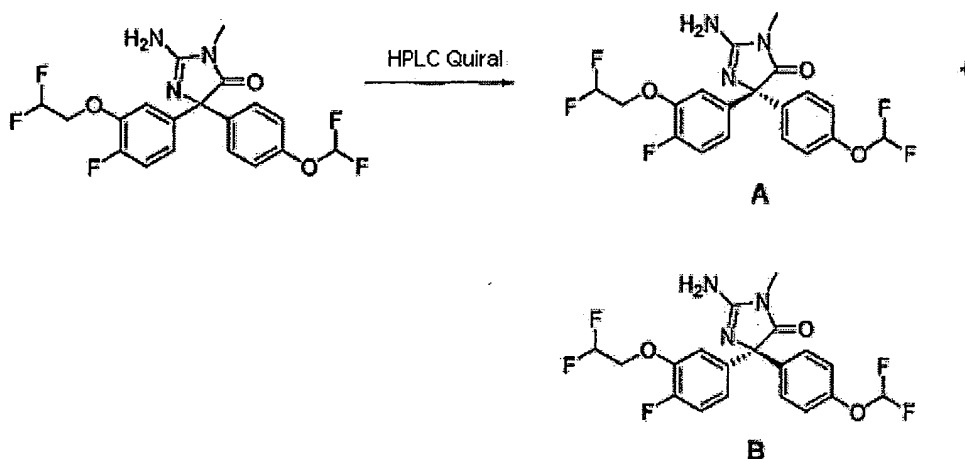
Preparação de (5R)-2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[4-fluoro-3-(3-fluoropropox-1-il) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona (A) e (5S)-2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[4-fluoro-3-(3-fluoropropox-1-il) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona (B)



Uma mistura racêmica de 2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[4-fluoro-3-(3-fluoropropox-1-il) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona foi separada por HPLC quiral utilizando uma coluna do tipo Chiralcel AD, 5 x 50 cm; a fase móvel era 14% de etanol em hexano com 0,1% de dietilamina a 95 mL/min para a obtenção do R-isômero (A) do título na forma de uma espuma, identificado por RMN e análises de espectro de massa; $[\alpha]_D^{25} = -14,00^\circ$ (1% de EtOH); MS (ES) m/z 424,1; e do S-isômero (B) do título na forma de uma espuma, identificado por RMN e análises de espectro de massa; $[\alpha]_D^{25} = +15,00^\circ$ (1% de EtOH); MS (ES) m/z 424,1.

EXEMPLO 80

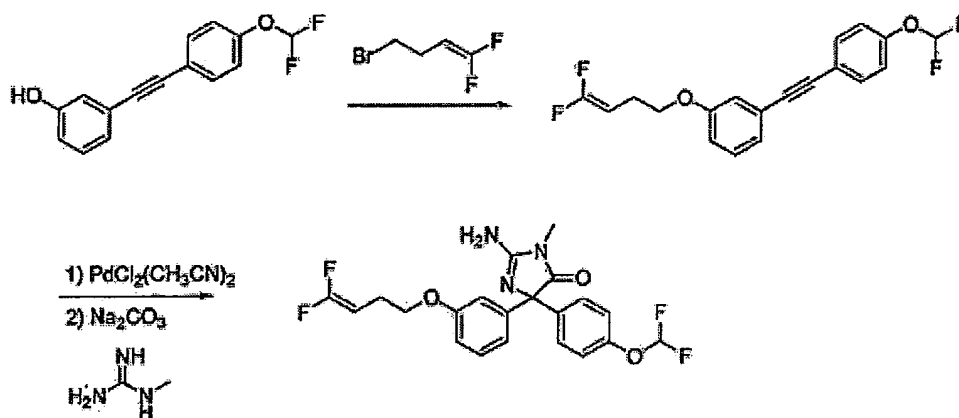
Preparação de (5R)-2-Amino-5-[3-(2,2-difluoroetóxi)-4-fluorofenil]-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona (A) e (5S)-2-Amino-5-[3-(2,2-difluoroetóxi)-4-fluorofenil]-5-[4-(difluorometóxi)-fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona (B)



Uma mistura racêmica de 2-amino-5-[3-(2,2-difluoroetóxi)-4-fluorofenil]-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona foi separada por HPLC quiral utilizando uma coluna do tipo Chiralpak AD-H, 2 x 25 cm; a fase móvel era 15% de etanol em hexano com 0,1% de dietilamina, para a obtenção do R-isômero (A) do título na forma de um vidro, identificado por RMN e análises de espectro de massa; MS (ES) m/z 428,1; e do S-isômero (B) do título na forma de uma espuma, identificado por RMN e análises de espectro de massa; $[\alpha]_D^{25} = +15,2^\circ$ (1% de EtOH); MS (ES) m/z 428,1.

EXEMPLO 81

Preparação de 2-Amino-5-{3-[(4,4-difluorobut-3-en-1-il) oxi]fenil}-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona



5 Etapa a) 1-(4,4-difluorobut-3-enilóxi)-3-((4-(difluorometóxi) fenil) etinil) benzeno

Uma mistura de 3-((4-(difluorometóxi) fenil) etinil)fenol (900 mg), carbonato de potássio (636 mg), Aliquat 336 (4 gotas), iodeto de sódio (catalítico) e 4-
10 bromo-1,1-difluoro-1-buteno (591 μL) em metil etil cetona foi colocada em um frasco de pressão, aquecida a 80°C durante 15 h, resfriada à temperatura ambiente, diluída com diclorometano e filtrada. O filtrado foi concentrado a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia
15 instantânea (sílica gel, eluente: 2,5% de Acetato de etila/hexano) para fornecer 1-(4,4-difluorobut-3-enilóxi)-3-((4-(difluorometóxi) fenil) etinil) benzeno, 560 mg (46,2% de rendimento); ^1H RMN (clorofórmio- d_1): δ 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,08 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,03 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,52 (t, $J = 73,5$ Hz, 1H),
20

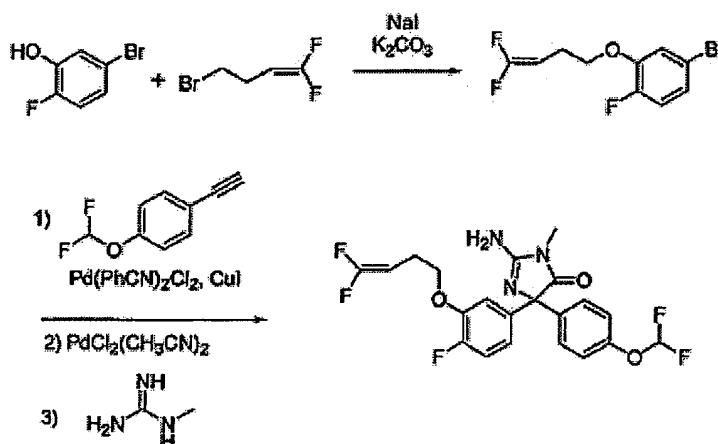
4,32 (m, 1H), 3,97 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H) e 2,47 (m, $J = 6,4$ Hz, 2H); MS (ES pos) m/z 350.

Etapa b) 2-amino-5-{3-[(4,4-difluorobut-3-en-1-il)oxi]fenil}-5-[4-(difluoro-metóxi)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona

Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 1, etapas b e c e empregando 1-(4,4-difluorobut-3-enilóxi)-3-((4-(difluorometóxi)fenil) etinil)-benzeno como o material de partida, o composto do título foi obtido na forma de um sólido branco, pf 127-128° C, identificado por RMN e análises de espectro de massa. MS (ES) m/z 436,1.

EXEMPLO 82

Preparação de 2-Amino-5-{3-[(4,4-difluorobut-3-en-1-il)oxi]-4-fluorofenil}-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona



Etapa a) 4-bromo-2-(4,4-difluorobut-3-enilóxi)-1-fluorobenzeno

Uma mistura de 2-fluoro-5-bromofenol (2,40 g), carbonato de potássio (2,31 m), Aliquat 336 (5 gotas),

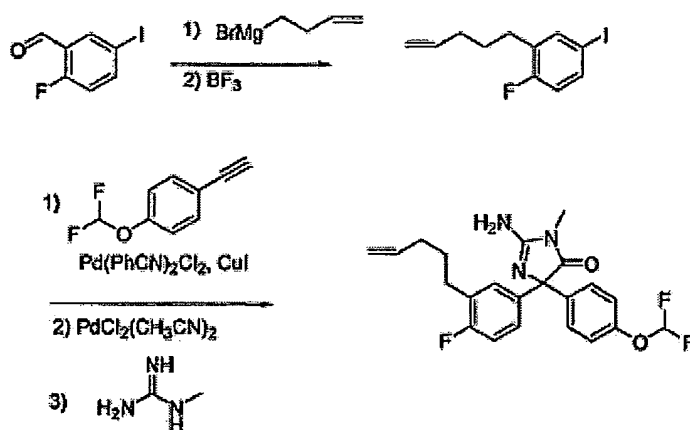
iodeto de sódio (catalítico) e 4-bromo-1,1-difluoro-1-buteno (1,79 mL) em metil etil cetona foi colocada em um recipiente de pressão e aquecida em um banho de óleo a 82°C durante 15 horas. A mistura de reação foi resfriada, diluída com diclorometano, filtrada e evaporada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia instantânea (sílica gel, eluente: 2,5% de Acetato de etila/hexano) para fornecer 4-bromo-2-(4,4-difluorobut-3-enilóxi)-1-fluorobenzeno, 2,23 g (63 % de rendimento), identificado por análise de RMN.

Etapa b) 2-amino-5-{3-[(4,4-difluorobut-3-en-1-il)oxi]-4-fluorofenil}-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona

Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 60 e empregando 4-bromo-2-(4,4-difluorobut-3-enilóxi)-1-fluorobenzeno como o material de partida, o composto do título foi obtido na forma de um sólido esbranquiçado, 700 mg (68% de rendimento), pf 139-140 °C, identificado por RMN e análises de espectro de massa. MS (ES) m/z 456,1;

EXEMPLO 83

Preparação de 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-5-(4-fluoro-3-pent-4-en-1-il)-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona



Etapa a) Preparação de 1-fluoro-4-iodo-2-pent-4-en-1-ilbenzeno

Uma solução agitada de 2-fluoro-5-iodo-benzaldeído (0,714 g, 2,86 mmoles) em THF seco a -78°C sob nitrogênio foi tratada ao longo de 10 min com brometo de 3-butenil magnésio a 0,5 M em THF (6,85 mL, 3,43 mmoles), agitada durante 0,5 h, permitida que aquecesse a -30°C ao longo de 1 h, interrompida com cloreto de amônio saturado, diluída com água e extraída com acetato de etila. Os extratos foram combinados, secos em MgSO_4 e concentrados a vácuo. A purificação do resíduo resultante por cromatografia instantânea (5% até 10% de Acetato de etila/éter de petróleo) forneceu a 1-(2-fluoro-5-iodo-fenil) pent-4-en-1-ol na forma de um óleo translúcido, 565 mg (65% de rendimento). Uma parte deste óleo (0,25 g, 0,82 mmol) foi dissolvida em cloreto de metileno seco, resfriada a 0°C , tratada com eterato de trifluoreto de boro (0,1 mL, 0,81 mmol), agitada durante 15 minutos sob uma atmosfera de nitrogênio, aquecida à temperatura ambiente durante 1 h e interrompida com bicarbonato de sódio saturado. A mistura de reação foi fracionada entre cloreto de metileno e H_2O ; e a fase aquosa

foi extraída com cloreto de metileno. A fase orgânica e os extratos foram combinados, lavados com salmoura, secos em MgSO_4 e concentrados a vácuo para fornecer o 1-fluoro-4-iodo-2-pent-4-en-1-ilbenzeno na forma de um óleo translúcido, 0,18 g (76% de rendimento).

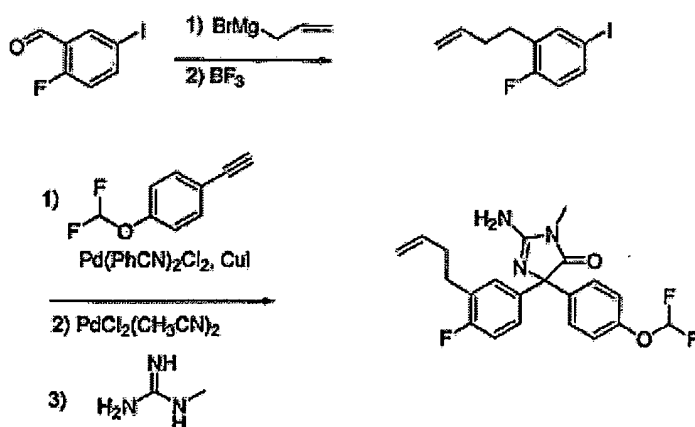
Etapa b) 2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-(4-fluoro-3-pent-4-en-1-il)-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona

Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 60 e empregando o 1-fluoro-4-iodo-2-pent-4-en-1-ilbenzeno como o material de partida, o composto do título foi obtido na forma de uma espuma ligeiramente amarela, pf 45-46°C, identificado por RMN e análises de espectro de massa. MS (ES⁻): 416 (M-H).

15

EXEMPLO 84

Preparação de 2-Amino-5-(3-but-3-en-1-il-4-fluorofenil)-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona



Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 83 e empregando brometo de alil magnésio na Etapa a, o produto do título foi obtido na forma de uma

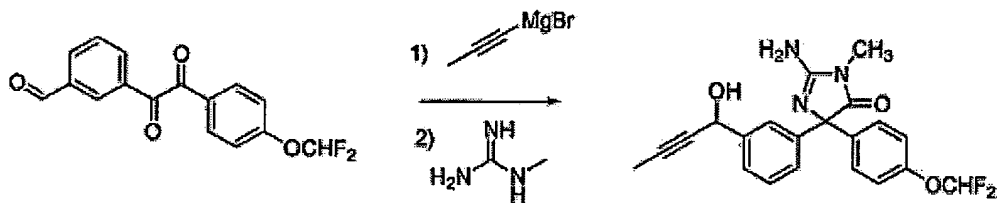
20

espuma ligeiramente amarela, pf 55-58° C, identificado por RMN e análises de espectro de massa. MS (ES+): 404 (M+H).

EXEMPLO 85

Preparação de 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-5-[3-(1-
5 hidroxibut-2-in-1-il)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-

4-ona

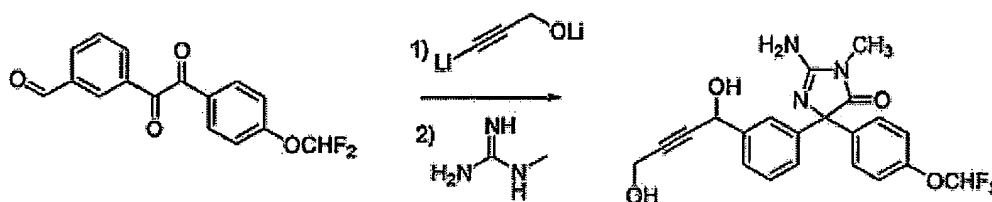


Uma solução agitada de 3-[2-(4-difluorometoxi-
fenil)-2-oxo-acetil]-benzaldeído (0,1 g, 0,33 mmol) em DME
seco a 0°C sob nitrogênio foi tratada ao longo de 10 min com
10 brometo de 1-propinil magnésio a 0,5 M em THF. A reação foi
agitada durante 0,5 h, interrompida com cloreto de amônio
saturado, diluída com água e extraída com acetato de etila.
Os extratos combinados foram secos em MgSO₄ e concentrados a
vácuo. A purificação do resíduo resultante por cromatografia
15 instantânea (20% até 40% de Acetato de etila/éter de
petróleo) forneceu a 1-(4-difluorometoxifenil)-2-[3-(1-
hidroxibut-2-inil) fenil] etano-1,2-diona na forma de um
óleo translúcido, 55 mg (49% de rendimento). Utilizando
essencialmente o mesmo procedimento descrito como descrito
20 no Exemplo 1, etapa c e empregando 1-(4-difluorometoxi-
fenil)-2-[3-(1-hidróxi-but-2-inil) fenil]-etano-1,2-diona
(0,055 g, 0,16 mmol), o produto do título foi obtido na
forma de uma espuma ligeiramente amarela, 0,044 g (69% de

rendimento), identificado por RMN e análises de espectro de massa. MS (ES+): 400 (M+H).

EXEMPLO 86

Preparação de 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(1,4-diidroxibut-2-in-1-il) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona



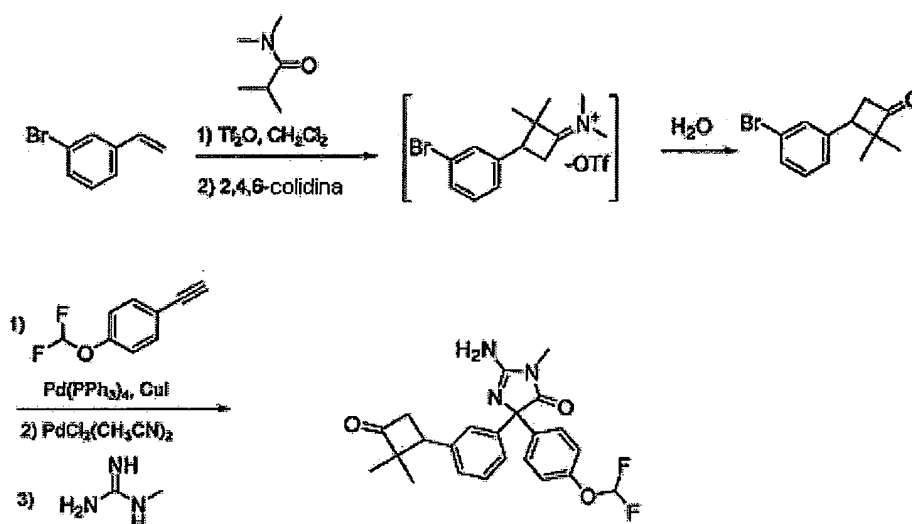
Uma solução agitada de álcool propargílico (0,1 g, 1,78 mmol) em THF seco a -78°C sob nitrogênio foi tratada em gotas com *n*-BuLi a 1,9 M (1,88 mL, 3,57 mmoles) ao longo de 10 min, agitada durante 0,5 h e aquecida a 0°C . Uma parte de 3 mL desta solução foi adicionada a uma solução agitada de 3-[2-(4-difluorometoxifenil)-2-oxo-acetil] benzaldeído (0,15 g, 0,49 mmol) em DME seco a 0°C sob nitrogênio. Após 10 min, a mistura de reação foi interrompida com cloreto de amônio saturado, diluída com água e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos em MgSO_4 e concentrados a vácuo. A purificação do resíduo resultante por cromatografia instantânea (30% até 70% de Acetato de etila/éter de petróleo) forneceu a 1-[4-(difluorometóxi) fenil]-2-[3-(1,4-diidroxibut-2-inil) fenil] etano-1,2-diona na forma de um óleo translúcido, 52 mg (29% de rendimento). Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 1, etapa c e empregando a 1-[4-(difluorometóxi) fenil]-2-[3-(1,4-diidroxibut-2-inil) fenil] etano-1,2-diona

(0,052 g, 0,14 mmol), o composto do título foi obtido na forma de uma espuma ligeiramente marrom, 0,031 g (52% de rendimento), identificado por RMN e análises de espectro de massa. MS (ES+): 416 (M+H).

5

EXEMPLO 87

Preparação de 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(2,2-dimetil-3-oxociclobutil) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona



Etapa a) 3-(3-Bromo-fenil)-2,2-dimetil-ciclobuta-

10 nona

Uma solução de N,N,2-trimetilpropionamida (3,65 g, 31,7 mmoles) e diclorometano sob nitrogênio a -13°C , foi tratada através de seringa com anidrido trifílico (Tf_2O), agitada durante 10 minutos, tratada em gotas ao longo de 40 minutos com uma solução de 3-bromoestireno (5,04 g, 27,6 mmoles) e 2,4,6-colidina (4,32 g, 35,7 mmoles) em CH_2Cl_2 , aquecida até a temperatura de refluxo durante 20 h, resfriada à temperatura ambiente e concentrada a vácuo. O concentrado foi diluído com água e CH_2Cl_2 e aquecido a 89°C

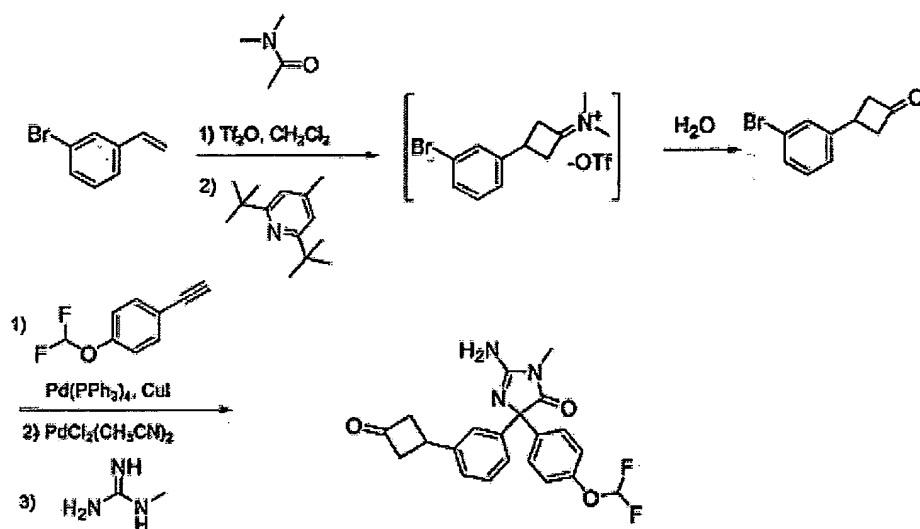
durante 7 h. Após o resfriamento à temperatura ambiente, as fases foram separadas; e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂. A fase orgânica e os extratos foram combinados, secos em Na₂SO₄ e concentrados a vácuo. A purificação do
 5 concentrado resultante por cromatografia em coluna de sílica gel (gradiente: 5%-10% de EtOAc em hexanos) forneceu a 3-(3-bromofenil)-2,2-dimetil-ciclobutanona na forma de um óleo amarelo pálido, 4,26g (61% de rendimento); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,69 (s, 3H) 1,25 (s, 3H) 3,24 (dd, *J* = 17,4, 9,0 Hz, 1H) 3,44 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H) 3,64 (dd, *J* = 17,3, 8,7 Hz, 1H) 7,23-7,35 (m, 2H) 7,43-7,47 (m, 1H) 7,49 (s, 1H);
 10

Etapa b) 2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(2,2-dimetil-3-oxociclobutil) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona

15 Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 17, etapa d e empregando a 3-(3-bromofenil)-2,2-dimetil-ciclobutanona como o material de partida, o composto do título foi obtido na forma de um sólido branco, pf 172-174°C; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm
 20 0,61 (s, 3 H) 1,21 (s, 3 H) 2,98 (s, 3 H) 3,19-3,28 (m, 1 H) 3,34-3,40 (m, 1 H) 3,41-3,47 (m, *J*=4,9 Hz, 1 H) 6,71 (s, 2 H) 6,96-7,19 (m, 4 H) 7,24-7,37 (m, 3 H) 7,44 (d, *J*=7,9 Hz, 2 H); MS (ES) *m/z* 426,2 [M-H]⁻; HRMS: calculado para C₂₃H₂₃F₂N₃O₃ + H⁺, 428,17802; encontrado (ESI, [M+H]⁺),
 25 428,1780;

EXEMPLO 88

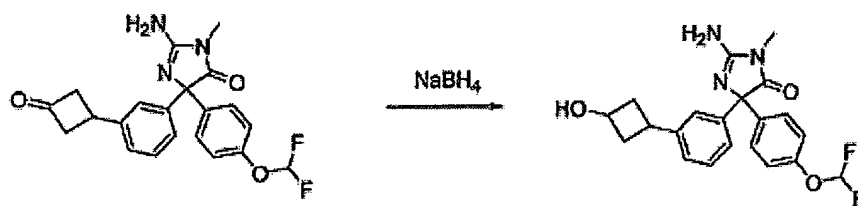
Preparação de 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-[3-(3-oxociclobutil) fenil]-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona



Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 87 e empregando N,N-dimetilacetamida na Etapa a, o produto do título foi obtido na forma de um sólido branco, pf 68-70 °C (espumas); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-_d₆) δ ppm 2,97 (s, 3 H) 3,06-3,17 (m, 2 H) 3,36-3,46 (m, 2 H) 3,59 (q, J=7,3 Hz, 1 H) 6,68 (s, 2 H) 7,10 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 7,16 (t, J=74,2 Hz, 1 H) 7,23-7,34 (m, 3 H) 7,39-7,50 (m, 3 H); MS (ES) m/z 398,1 [M-H]⁻; HRMS: calculado para C₂₁H₁₉F₂N₃O₃ + H⁺, 400,14672; encontrado (ESI, [M+H]⁺), 400,1475

EXEMPLO 89

Preparação de 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(3-hidróxi-ciclobutil) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona



Uma solução metanólica de 2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-[3-(3-oxociclobutil) fenil]-3,5-

diidro-4H-imidazol-4-ona (0,324 gm, 0,811 mmol) a temperaturas de banho de gelo foi tratada toda de uma vez com NaBH₄ (0,042 g, 1,11 mmol), agitada a 0°C durante 45 minutos e concentrada a vácuo. O resíduo sólido foi fracionado entre

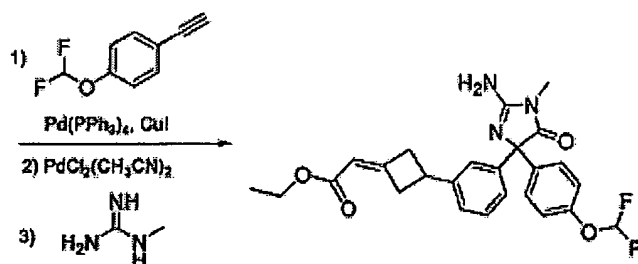
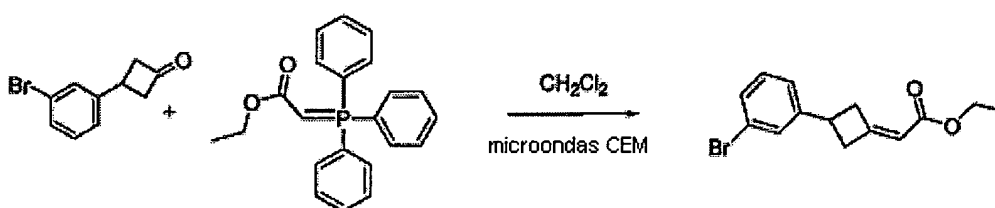
5 água e clorofórmio. A fase orgânica foi separada, seca em sulfato de sódio e evaporada até uma espuma. Esta espuma foi dissolvida em Clorofórmio e precipitada com hexano para fornecer o composto do título na forma de um sólido branco,

0,307 g (94% de rendimento), pf 186-190 °C; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,70-1,86 (m, 2H) 2,53-2,60 (m, 2H) 2,70-2,85 (m, 1H) 2,97 (s, 3H) 3,89-4,08 (m, 1H) 5,08 (t, J = 5,2 Hz, 1H) 6,69 (s, 2H) 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 3H) 7,17 (t, J = 74,2 Hz, 1H) 7,19-7,33 (m, 3H) 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 2H); MS (ES) m/z 400,2 [M-H]⁻; HRMS: calculado para C₂₁H₂₁F₂N₃O₃ + H⁺,

15 402,16237; encontrado (ESI, [M+H]⁺), 402,1630

EXEMPLO 90

Preparação de [3-(3-{2-Amino-4-[4-(difluorometóxi) fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1H-imidazol-4-il} fenil) ciclobutilideno] acetato de etila



Etapa a) éster etílico do ácido [3-(3-bromofenil) ciclobutilideno] acético

Uma solução de 3-(3-bromofenil) ciclobutanona (2,03 g, 9,02 mmoles) e éster etílico do ácido trifenilfosforanilideno acético (15,72 g, 45,12 mmoles) diclorometano foi irradiada em um instrumento de microondas CEM Discover™ durante 30 minutos a 120°C. A pressão atingiu um máximo de 1,24 MPa (180 PSI). Os procedimentos de processamento padronizados seguidos pela purificação por cromatografia em coluna (isocrática; 10% de diéter etílico em hexanos) forneceu o éster etílico do ácido [3-(3-bromofenil) ciclobutilideno] acético na forma de um óleo, 2,37 g (89% de rendimento), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,20 (t, J = 7,1Hz, 3H) 2,89-3,00 (m, 1H) 3,03-3,11 (m, 1H) 3,16-3,27 (m, 1H) 3,46-3,57 (m, 1H) 3,63 (q, J = 8,0Hz, 1H) 4,08 (q, J = 7,0Hz, 2H) 5,71 (q, J = 2,9Hz, 1H) 7,25-7,35 (m, 2H) 7,39-7,43 (m, 1H) 7,48-7,52 (m, 1H); MS (APPI) m/z 295 [M+H]⁺.

Etapa b) [3-(3-{2-Amino-4-[4-(difluorometóxi) fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1H-imidazol-4-il} fenil)-1-metoxiciclobutilideno] acetato de etila

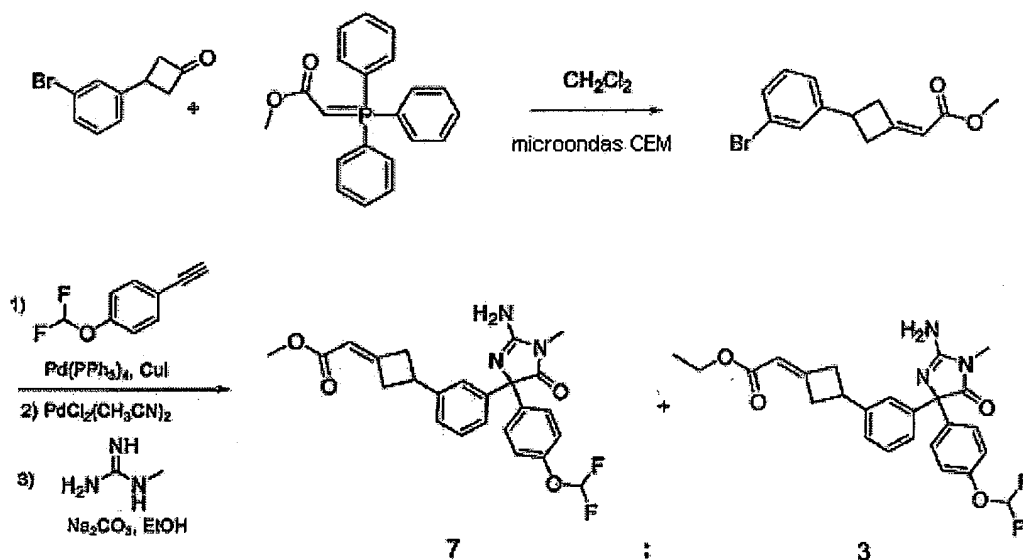
Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 17, etapa d é empregando o éster etílico do ácido [3-(3-bromofenil) ciclobutilideno] acético, o composto do título é obtido na forma de um sólido em espuma branca, pf 78-80°C; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 (t, J = 7,1Hz, 3H) 2,78-2,89 (m, 1H) 2,97 (s, 3H) 3,02-3,07 (m, 1H) 3,16-3,26 (m, 1H) 3,45-3,53 (m, 1H) 3,55-3,66 (m, 1H)

4,07 (q, $J = 7,0\text{Hz}$, 2H) 5,64-5,75 (m, 1H) 6,67 (s, 2H) 7,05-7,11 (m, 2H) 7,16 (t, $J = 74,2\text{Hz}$, 1H) 7,17- 7,21 (m, 1H) 7,23-7,33 (m, 2H) 7,37 (s, 1H) 7,43-7,51 (m, 2H); MS (ES) m/z 468,1 [M-H]⁻.

5

EXEMPLO 91

Preparação de [3-(3-{2-Amino-4-[4-(difluorometóxi) fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1H-imidazol-4-il} fenil) ciclobutilideno] acetato de metila



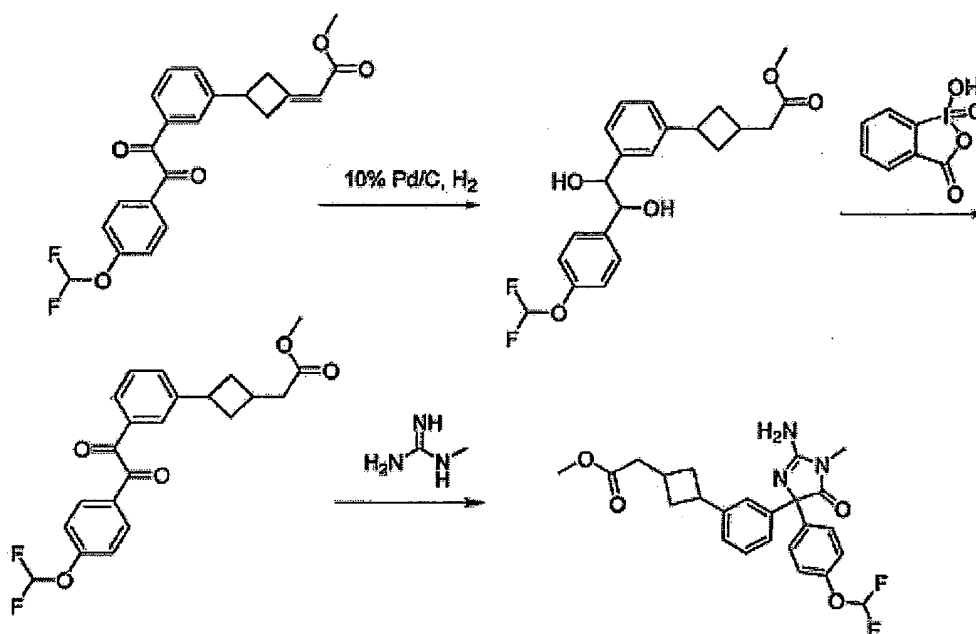
Utilizando essencialmente o mesmo procedimento
 10 descrito no Exemplo 90 e empregando o éster etílico do ácido
 trifenilfosforanilideno acético na etapa a, o produto do
 título foi obtido na forma de uma espuma. A análise de RMN
 indica que a espuma é uma mistura de 7:3 de ésteres metílico
 e etílico. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$). Uma mistura de ésteres
 15 metílico e etílico (7:3) δ ppm 1,15-1,23 (m, 3H de éster
 etílico) 2,76-2,91 (m, 1H) 2,97 (s, 3H) 2,99-3,07 (m, 1H)
 3,11-3,27 (m, 1H) 3,42-3,55 (m, 1H) 3,55-3,60 (m, 1H) 3,61
 (s, 3H de éster metílico) 4,01-4,12 (m, 2H de éster etílico)

5,64-5,77 (m, 1H) 6,68 (s, 2H) 7,10 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H) 7,16 (t, $J = 74,2\text{Hz}$, 1H) 7,18-7,22 (m, 1H) 7,23-7,33 (m, 2H) 7,35-7,38 (m, 1H) 7,46 (dt, $J = 9,2, 2,6\text{Hz}$, 2H). MS (ES) m/z 454,1(éster metílico) [M-H]⁻; MS (ES) m/z 468,1(éster etílico) [M-H]⁻

EXEMPLO 92

Preparação de [3-(3-{2-Amino-4-[4-(difluorometóxi) fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1H-imidazol-4-il} fenil) ciclobutil]

acetato de metila



10 Etapa a) Éster metílico do ácido (3-{3-[2-(4-difluorometoxifenil)-1,2-diidroxietyl] fenil}-ciclobutil) acético

Uma mistura de 10% de Pd/C (0,092 g) e éster metílico do ácido (3-{3-[2-(4-difluorometoxifenil)-2-oxoa-
15 cetil]-henil}-ciclobutilideno) acético (0,78 g, 1,95 mmol) em etanol foi colocada em um Hidrogenador Parr sob 0,10 MPa (15 PSI) de hidrogênio durante 3 horas. Mais 10% de Pd/C

(0,056 g) foram adicionados e o agitador foi colocado sob uma atmosfera de hidrogênio de 0,20 MPa (30 PSI) durante 2 horas. A mistura de reação foi filtrada através de Celite. O filtrado foi concentrado a vácuo para fornecer o éster metílico do ácido (3-{3-[2-(4-Difluorometoxifenil)-1,2-diidroxietil] fenil}-ciclobutil) acético na forma de um óleo, 402 mg (51% de rendimento); ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,67 (q, $J = 9,1\text{Hz}$, 1H) 1,92-2,07 (m, 1H) 2,13-2,23 (m, 1H) 2,32-2,44 (m, 3H) 2,56-2,64 (m, 1H) 3,35-3,44 (m, 1H) 3,55-3,65 (m, 3H) 4,45-4,63 (m, 2H) 5,08-5,38 (m, 2H) 6,56-7,43 (m, 9H); MS (ES) m/z 405,1 [M-H]-

Etapa b) 1-(4-difluorometoxifenil)-2-[3-(3-oxociclobutil)-fenil] etano-1,2-diona

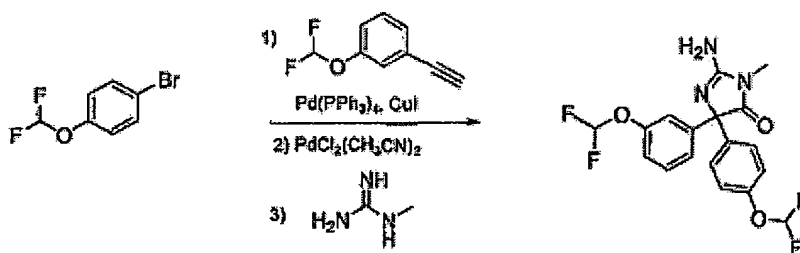
Uma mistura de uma solução do ácido *o*-iodo-xibenzóico (IBX) a 1 M em DMSO (0,90 mL) e do éster metílico do ácido (3-{3-[2-(4-difluorometoxifenil)-1,2-diidroxietil] fenil}-ciclobutil) acético (0,144 g, 0,354 mmol) foi agitada durante 30 min, tratada com 1,2 mL adicional de IBX a 1 M em DMSO, agitada durante 15 min e fracionada entre água e diéter etílico. A fase orgânica é separada, seca em Na_2SO_4 e concentrada a vácuo. A purificação do resíduo resultante por cromatografia em coluna (10% de hexano em acetato de etila) forneceu a 1-(4-difluorometoxifenil)-2-[3-(3-oxociclobutil) fenil] etano-1,2-diona na forma de um óleo, 0,133 g (93% de rendimento); ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,71-1,87 (m, 2H) 2,06-2,17 (m, 1H) 2,26 (s, 1H) 2,55-2,69 (m, 2H) 3,46 (s, 1H) 3,54-3,62 (m, 3H) 3,73 (s, 1H) 7,23-7,82 (m, 7H) 7,95-8,06 (m, 2H); MS (ES) m/z 403,0 [M+H]+

Etapa c) [3-(3-{2-Amino-4-[4-(difluorometóxi)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1H-imidazol-4-il}fenil)ciclobutil] acetato de metila

Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 1, etapa c e empregando a 1-(4-difluorometoxifenil)-2-[3-(3-oxociclobutil) fenil] etanol, 2-diona como o material de partida, o composto do título foi obtido na forma de um sólido branco, pf 68-70°C (espumas); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,63-1,76 (m, 2H) 1,98-2,04 (m, 1H) 2,11-2,18 (m, 1H) 2,36-2,46 (m, 4H) 2,58-2,65 (m, 2H) 3,02 (s, 3H) 3,54-3,62 (m, 3H) 7,10-7,17 (m, J = 7,6, 7,6Hz, 3H) 7,19 (t, J = 74,1Hz, 1H) 7,21-7,31 (m, 3H) 7,41-7,47 (m, 2H); MS (ES) m/z 456,1 [M-H]-

EXEMPLO 93

15 Preparação de 2-Amino-5-[3-(difluorometóxi) fenil]-5-[4-(difluorometóxi)-fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona

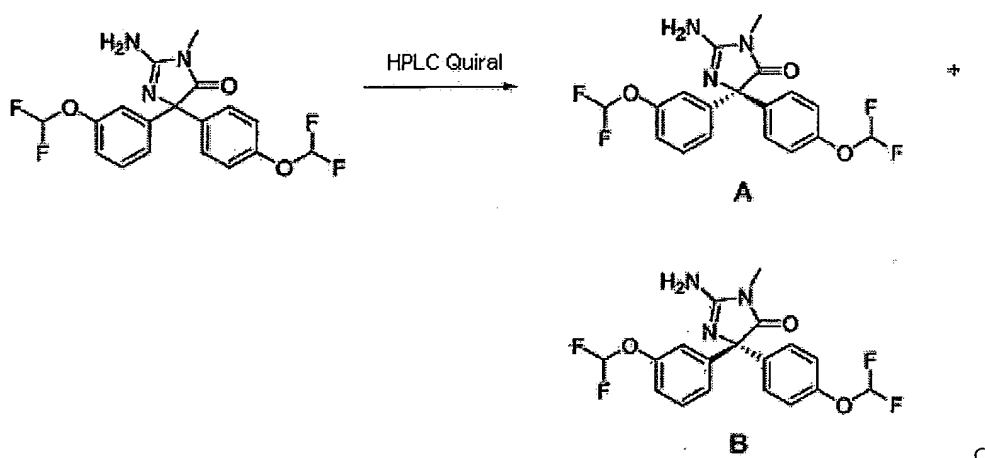


Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 18, etapa d e empregando 4-difluorometoxibromobenzeno e 1-difluorometóxi-3-etinil-benzeno como o material de partida, o composto do título foi obtido na forma de uma espuma branca, pf 52-54°C; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,98 (s, 3H) 6,75 (s, 2H) 6,96-7,13 (m, 3H)

7,17 (d, $J=2,9\text{Hz}$, 1H) 7,24 (s, 1H) 7,33-7,38 (m, 3H) 7,48 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H); MS (ES) m/z 398,1 $[M+H]^+$.

EXEMPLO 94

Preparação de (5S)-2-Amino-5-[3-(difluorometóxi) fenil]-5-[4-(difluoro-metóxi fenil)-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona (A) e (5R)-2-Amino-5-[3-(difluorometóxi) fenil]-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona (B)



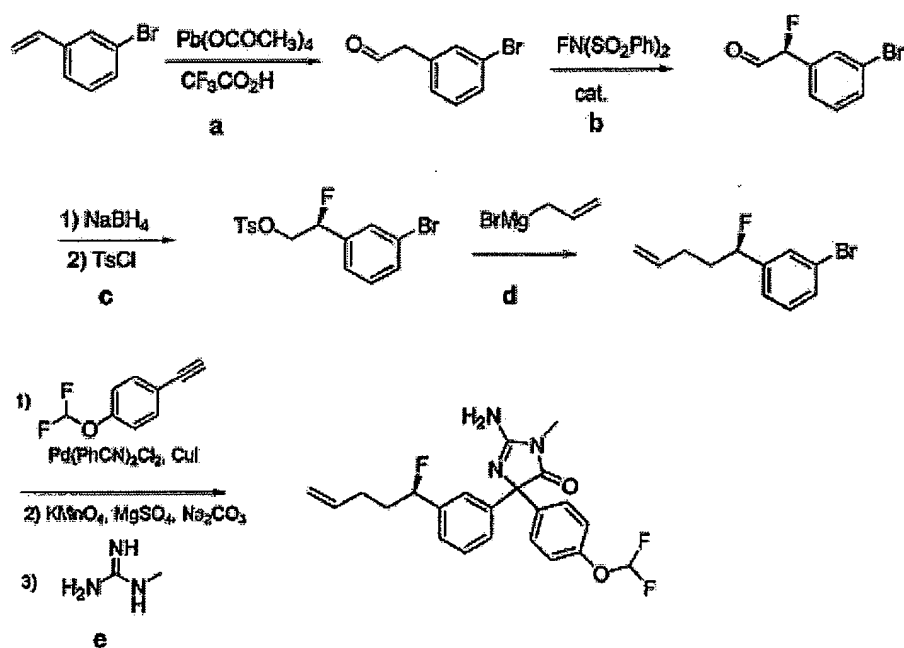
Uma mistura racêmica de 2-amino-5-[3-(difluoro-
metóxi) fenil]-5-[4-(difluoro-metóxi) fenil]-3-metil-3,5-
10 diidro-4H-imidazol-4-ona foi colocada em uma coluna
Chiralcel OJ, 2 x 25 cm (eluição com 10% de EtOH em
hexano/DEA a uma vazão de 22 mL/min). O material foi
coletado em 6,14 minutos (produto A) e em 7,42 minutos
(produto B). Separadamente cada produto enantiomérico foi
15 concentrado no rotovap, diluído com etanol e concentrado
novamente para fornecer um resíduo oleoso. Cada resíduo
oleoso foi diluído com éter dietílico e um volume
equivalente de hexano e concentrado para fornecer o
enantiômero dos produtos do título na forma de um sólido
20 branco: A (118 mg) e B (96 mg). O Produto A foi identificado

como o (+)-enantiômero, $[\alpha]_D^{25} = 8,6^\circ$ ($c = 1\%$ MeOH); ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) α ppm 2,98 (s, 3H) 6,75 (s, 2H) 6,96-7,13 (m, 3H) 7,17 (d, $J = 2,9\text{Hz}$, 1H) 7,24 (s, 1H) 7,33-7,38 (m, 3H) 7,48 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H); MS (ES) m/z 396,1 $[\text{M-H}]^-$; e o Produto B foi identificado como o (R)-enantiômero, $[\alpha]_D^{25} = -8,2^\circ$ ($c = 1\%$ MeOH); ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2,98 (s, 3H) 6,75 (s, 2H) 6,96-7,13 (m, 3H) 7,17 (d, $J = 2,9\text{Hz}$, 1H) 7,24 (s, 1H) 7,33-7,38 (m, 3H) 7,48 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H); MS (ES) m/z 398,1 $[\text{M+H}]^+$;

10

EXEMPLO 95

Preparação de 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-{3-[(1R)-1-fluoropent-4-en-1-il] fenil}-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona



Etapa a) (3-Bromofenil) acetaldeído

15

Uma mistura de tetraacetato de chumbo (3,6 g, 8,2 mmoles) e ácido trifluoroacético (8,25 mL) a 0°C é tratada em gotas com uma solução de 1-bromo-3-vinilbenzeno (1,5 g,

8,2 mL) em diclorometano, permitida que aquecesse à temperatura ambiente, agitada durante 2 h à temperatura ambiente, diluída com diclorometano, vertida em água, agitada vigorosamente e filtrada através de um bloco de celite. O filtrado é separado. A torta de filtro é lavada com partes adicionais de diclorometano. As fases orgânicas combinadas são lavadas seqüencialmente com água, NaHCO₃ e salmoura, secas em MgSO₄ e concentradas a vácuo para fornecer o (3-bromofenil) acetaldeído.

10 Etapa b) (R)-2-Fluoro-2-(3-bromofenil) acetaldeído
(Lit. Ref: MacMillan e Beeson, JACS 2005, 127, 8826)

Uma mistura homogênea do sal do ácido dicloroacético de (5R)-5-benzil-2,2,3-trimetil imidazolidin-4-ona (97 mg, 0,4 mmol) e N-fluorobenzenossulfonimida (3,15 g, 10 mmoles) em uma mistura de 9:1 de acetona e isopropanol à temperatura ambiente é tratada com (3-bromofenil) acetaldeído (280 mg, 1,4 mmol), agitada durante 1 h à temperatura ambiente, resfriada a -78° C, diluída com éter e filtrada através um bloco de celite. A torta de filtro é lavada com mais éter. Os filtrados combinados são tratados com metilsulfeto (5 mL), lavados com NaHCO₃ saturado e salmoura, secos em MgSO₄ e concentrados sob pressão reduzida para fornecer o (R)-2-fluoro-2-(3-bromofenil) acetaldeído.

25 Etapa c) Éster (S)-2-(3-bromofenil)-2-fluoro-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico

Uma solução de (R)-2-fluoro-2-(3-bromofenil) acetaldeído em CH₂Cl₂ e etanol é tratada com NaBH₄ (189 mg, 5 mmoles), agitada durante 30 min, resfriada a 0°C, tratada

com NH_4Cl saturado, aquecida à temperatura ambiente, agitada vigorosamente durante 1 h à temperatura ambiente e diluída com CH_2Cl_2 . As fases são separadas. A fase aquosa é extraída com CH_2Cl_2 . A fase orgânica e os extratos são combinados, lavados com NaHCO_3 e salmoura, secos em MgSO_4 e concentrados a vácuo. O resíduo resultante é purificado por cromatografia em coluna (5% de EtOAc e hexano como o eluente) para fornecer o (R)-2-fluoro-2-(3-bromofenil)-1-etanol.

Uma solução de (R)-2-fluoro-2-(3-bromofenil)-1-etanol (5 mmoles) e cloreto de p-toluenossulfonila (5,1 mmoles) em CH_2Cl_2 a temperaturas de banho de gelo é tratada com agitação com piridina. A mistura de reação é aquecida à temperatura de refluxo sob atmosfera de nitrogênio durante 16 h, resfriada à temperatura ambiente, lavada com 10% de HCl, NaHCO_3 saturado e salmoura, seca em MgSO_4 e concentrada a vácuo para fornecer o éster (S)-2-(3-bromofenil)-2-fluoro-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico.

Etapa d) 1-Bromo-(S)-3-(1-fluoropent-4-en-1-il) benzeno

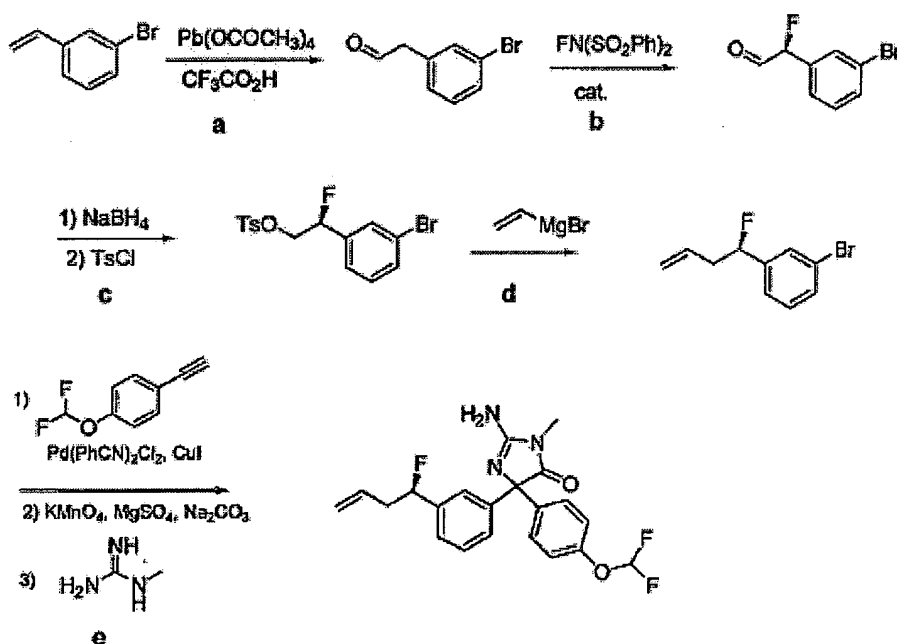
Uma solução do éster (S)-2-(3-bromofenil)-2-fluoro-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico (5 mmoles) em THF à temperatura ambiente é tratada em gotas com uma solução a 1 M de brometo de alilmagnésio, agitada à temperatura ambiente durante 5 h, interrompida com NH_4Cl saturado e extraída com acetato de etila. Os extratos são combinados, lavados seqüencialmente com água e salmoura, secos em MgSO_4 e concentrados a vácuo para fornecer o 1-bromo-(S)-3-(1-fluoropent-4-en-1-il) benzeno.

Etapa e) 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-{3-[(1R)-1-fluoropent-4-en-1-il] fenil}-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona

Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 14, etapas f, g e h e empregando o 1-bromo-(S)-3-(1-fluoropent-4-en-1-il) benzeno como o material de partida, o produto do título é obtido e identificado por RMN e análises de espectro de massa.

EXEMPLO 96

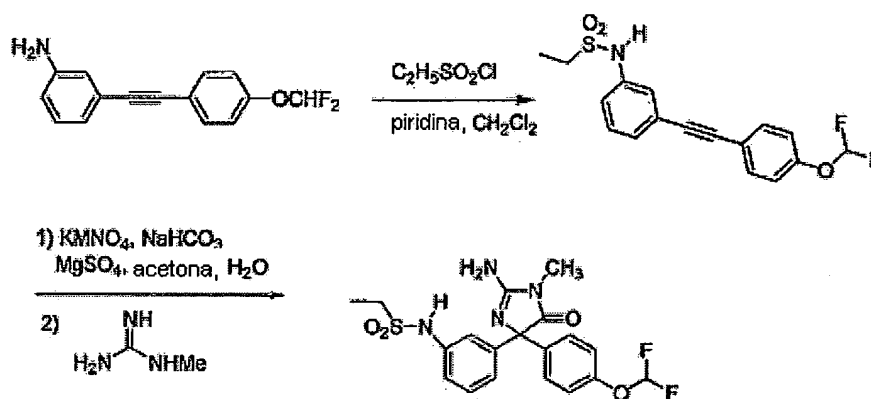
10 Preparação de 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-{3-[(1R)-1-fluorobut-3-en-1-il] fenil}-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona



Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 95 e empregando brometo de etenil-magnésio na etapa d, o composto do título é obtido e identificado por RMN e análises de espectro de massa.

EXEMPLO 97

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



5 Etapa a) *N*-(3-{[4-(difluorometóxi) fenil] etinil} fenil) etanossulfonamida

Uma solução gelada ($0^\circ C$) de 3-{[4-(difluorometóxi) fenil] etinil} anilina (0,5 g, 1,93 mmol) e piridina (0,31 mL, 3,80 mmoles) em CH_2Cl_2 foi tratada em gotas com cloreto de etilsulfonila (0,27 mL, 2,89 mmoles). A mistura foi
 10 de etilsulfonila (0,27 mL, 2,89 mmoles). A mistura foi agitada por 5 horas, vertida em água e extraída com EtOAc/éter etílico 1/1. Os extratos orgânicos foram combinados, secos em $MgSO_4$ e concentrados a vácuo. A purificação do resíduo resultante em sílica gel (Biotage)
 15 utilizando hexanos/EtOAc (3/1) como o solvente de eluição forneceu a *N*-(3-{[4-(difluorometóxi) fenil] etinil} fenil) etanossulfonamida na forma de um óleo amarelo (0,62 g).

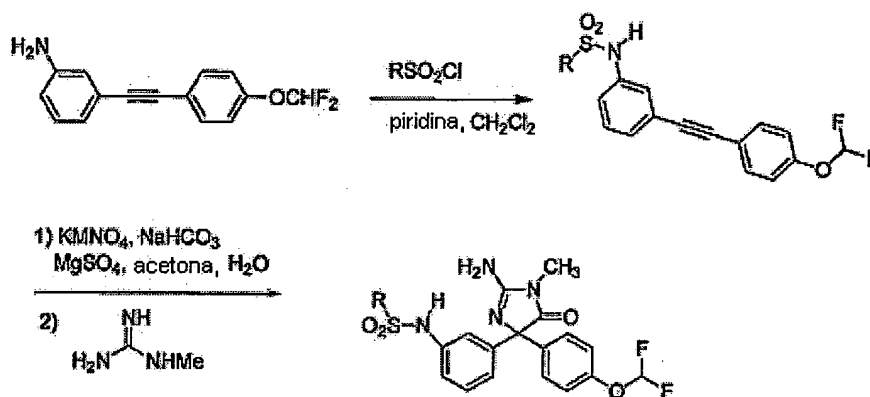
Etapa b) *N*-(3-{2-amino-4-[4-(difluorometóxi) fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1*H*-imidazol-4-il} fenil) etanossulfonamida
 20 fonamida

Utilizando essencialmente o mesmo procedimento

descrito no Exemplo 12, etapas c e d e empregando a *N*-(3-
 {[4-(difluorometóxi) fenil] etinil} fenil) etanossulfonamida
 como o material de partida, o composto do título foi obtido
 na forma de um sólido branco, identificado por RMN e
 5 análises de espectro de massa; $[M+H]^+$ 439,1

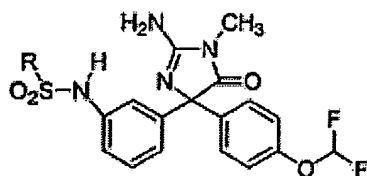
EXEMPLOS 98-108

Preparação de Compostos de *N*-(3-{2-Amino-4-[4-(difluorometóxi) fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil) sulfonamida



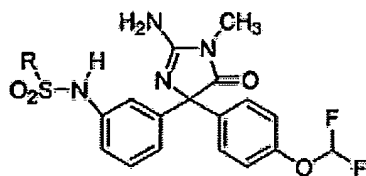
10 Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 97 e empregando o cloreto de sulfonila na etapa a, os compostos mostrados na Tabela V foram obtidos e identificados por RMN e análises de espectro de massa.

TABELA V



Ex. No.	R	$[M+H]^+$
98	3,4-difluorofenila	523
99	3-metoxifenila	517,1

TABELA V (continuação)



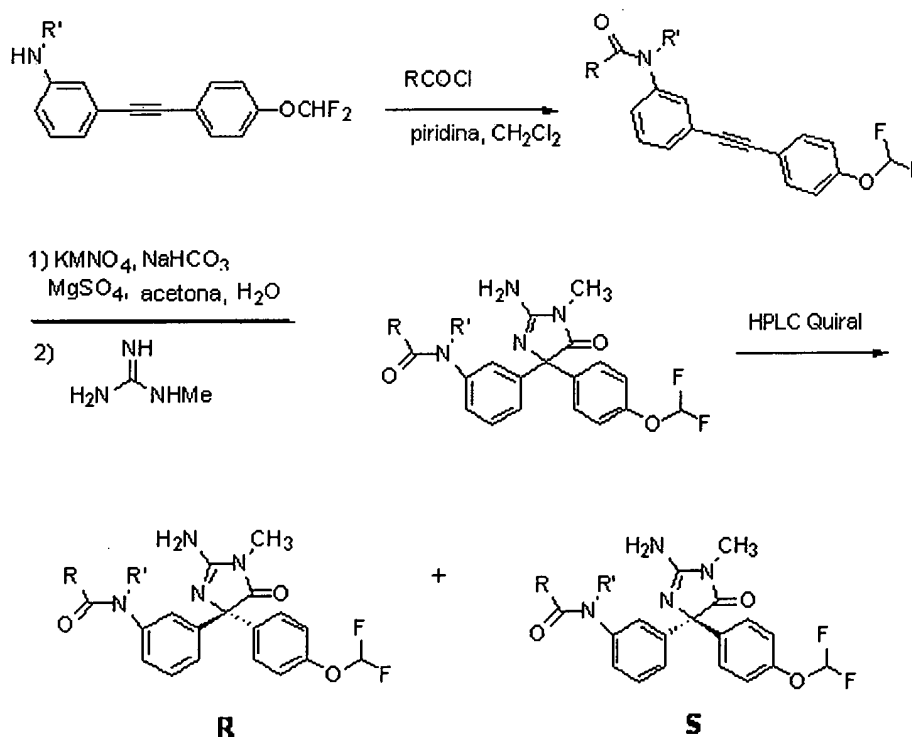
Ex.No.	R	[M+H] ⁺
100	3-clorofenila	521
101	<i>n</i> -propila	453,1
102	3-cianofenila	512,1
103	3-(trifluorometóxi) fenila	571,1
104	3-piridila	488,1
105	4-cianofenila	512,1
106	2-tienila	493
107	benzila	501,1
108	3,5-difluorofenila	523,1

EXEMPLOS 109-112

Preparação de Compostos de *N*-(3-(2-Amino-4-[4-

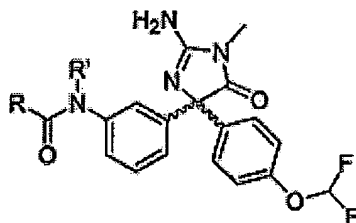
5

4-il}fenil)acetamida



Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 97 e empregando o cloreto ácido apropriado na etapa a, os compostos mostrados na Tabela VI foram obtidos e identificados por RMN e análises de espectro de massa. A separação quiral foi conseguida utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 1, etapa d.

TABELA VI



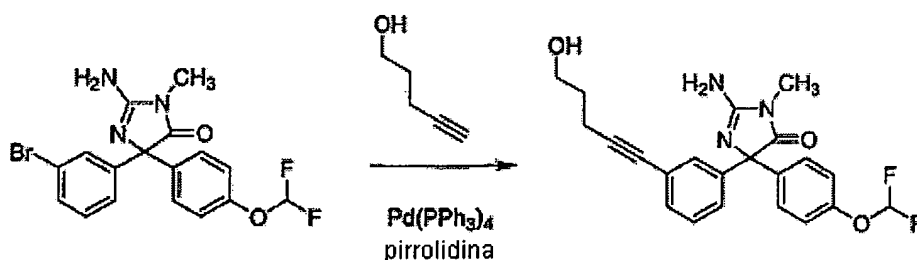
Ex.No.	Quiral	R	R'	[M+H]	[α]*
109	--	CH ₂ OCH ₃	H	419,1	
110	--	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	433,1	
111	4-R	CH ₂ OCH ₃	H	419,2	+19,2
112	4-S	CH ₂ OCH ₃	H	417,3**	-15,2

* Solução de Metanol a 1%

** [M-H]⁻

EXEMPLO 113

- 10 Preparação de 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(5-hidroxipent-1-in-1-il) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona

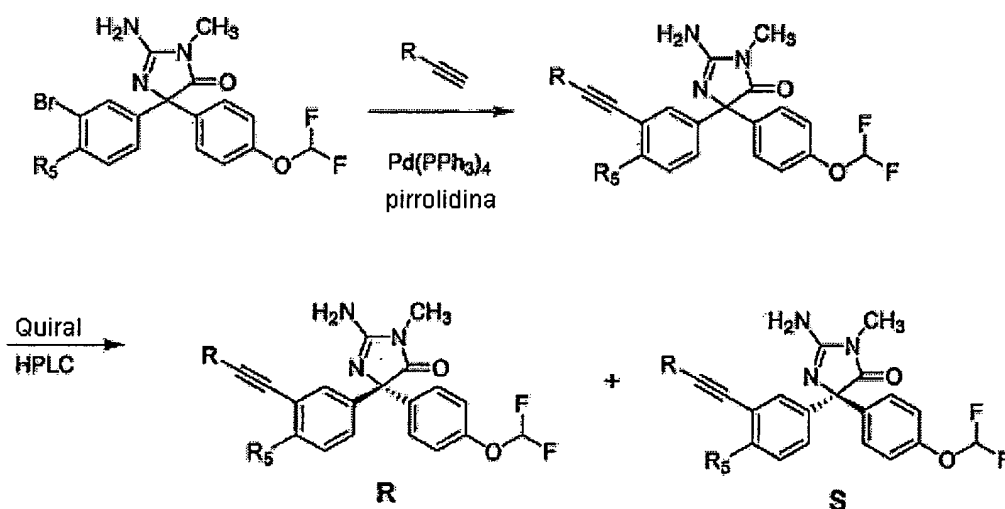


Uma mistura de 2-amino-5-(3-bromofenil)-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona (1,15 g, 2,8 mmoles), dioxano, bis (benzonitrila) dicloropaldádio (II) (32,2 mg, 0,084 mmol), tri-tert-butil fosfino (10% p/p em hexano, 339 mg, 0,17 mmol) e diisopropil amina (340 mg, 3,36 mmoles) foi degaseificada sob argônio durante 5 minutos, tratada com pent-4-in-1-ol (236 mg, 2,8 mmoles), agitada a 80°C durante 5 horas, vertida em água e extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos foram combinados, secos em MgSO₄ e concentrados a vácuo. Purificação do resíduo resultante por ICSO (EtOAc/MeOH 10/1) forneceu o composto do título na forma de um sólido branco (849 mg), identificado por RMN e análises de espectro de massa. [M+H]⁺ 414,2

15

EXEMPLOS 114-173

Preparação de Compostos de 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-(3-alquinilfenil)-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona

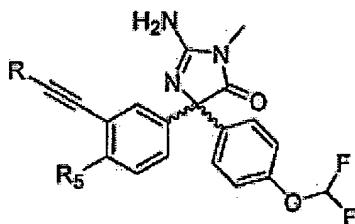


Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 113 e empregando o reagente de alquino

desejado, os compostos mostrados na Tabela VII foram obtidos e identificados por RMN e análises de espectro de massa. A separação quiral foi conseguida utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 1, etapa d.

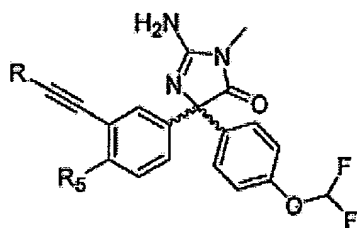
5

TABELA VII



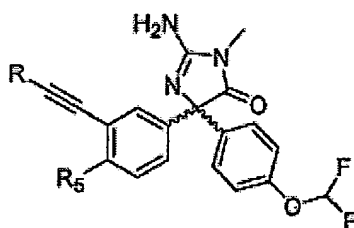
Ex.No.	Quiral	R	R5	[M+H]	[α]*
114	--	CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	H	416,1	
115	--	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	H	432	
116	--	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	398,1	
117	--	CH ₂ CH ₂ OH	H	400,2	
118	--	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	428,2	
119	--	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	H	430,2	
120	--	CH ₂ CH ₂ Cl	H	418	
121	5-R	CH ₂ CH ₃	H	398	+12,8
122	5-S	CH ₂ CH ₃	H	398	-9,8
123	5-S	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	414,1	+12,4
124	5-R	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	428	+10,2
125	5-S	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	428	-11,4
126	5-R	CH ₂ CH ₂ OH	H	400	
127	5-S	CH ₂ CH ₂ OH	H	400	-13
128	5-S	CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	H	416,1	-11,4
129	5-R	CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	H	416,1	+19
130	5-S	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	F	432,1	+11,6
131	5-R	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	F	432,1	
132	5-S	CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	F	432,1	+8,6
133	5-R	CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	F	434,2	-8,4
134	--	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	414,1	
135	--	CH ₂ OCH ₃	H	400,1	
136	5-S	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	414,2	-12

TABELA VII (continuação)



Ex.No.	Quiral	R	R5	[M+H]	[α]*
137	5-R	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	414,2	+10,6
138	--	CH ₂ CH ₂ F	H	402,2	
139	--	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	412,2	
140	--	CH(OH)CH ₂ CH ₃	H	414,1	
141	--	CH ₂ CH(OH)CH ₃	H	414,2	
142	--	CH(CH ₃) ₂	H	398,1	
143	--	CH ₂ CH ₃	H	384,2	
144	--	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	412,2	
145	--	ciclopropila	H	396,2	
146	--	cicloexila	H	438,2	
147	--	ciclopentilmetila	H	438,2	
148	--	cicloexilmetila	H	452,2	
149	5-S	CH ₂ OCH ₃	H	400	-6,8
150	5-R	CH ₂ OCH ₃	H	400	
151	--	CH ₂ OCH ₃	F	418	
152	--	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	F	432	
153	--	CH ₂ OH	H	386,1	
154	--	(S)-CH(OH)CH ₃	H	400,1	
155	--	(R)-CH(OH)CH ₃	H	400,1	
156	--	CH(OH)CH(CH ₃) ₂	H	428,2	
157	--	1-hidroxiciclopentila	H	440,2	
158	--	1-hidroxicicloexila	H	454,2	
159	--	C(OH)(CH ₃) ₂	H	414,2	
160	--	C(OH)(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	428,2	
161	--	H	H	356,1	
162	--	(S)-CH(OH)C ₆ H ₅	H	462,1	
163	5-S	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	432	+7,8
164	5-R	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	432,1	-6,6

TABELA VII (continuação)



Ex.No.	Quiral	R	R5	[M+H]	[α]*
165	5-S	CH ₂ OCH ₃	H	418,1	
166	5-R	CH ₂ OCH ₃	H	418,1	
167	--	CH ₃	F	388,1	
168	--	CH ₃	H	370,1	
169	5-R	(S)-CH(OH)CH ₃	H	400,1	-19,2
170	5-S	(S)-CH(OH)CH ₃	H	400,1	
171	5-R	CH ₃	H	370,1	-15,6
172	5-S	CH ₃	H	370,1	+15
173	5-R	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	414,1	

* Solução de Metanol a 1%

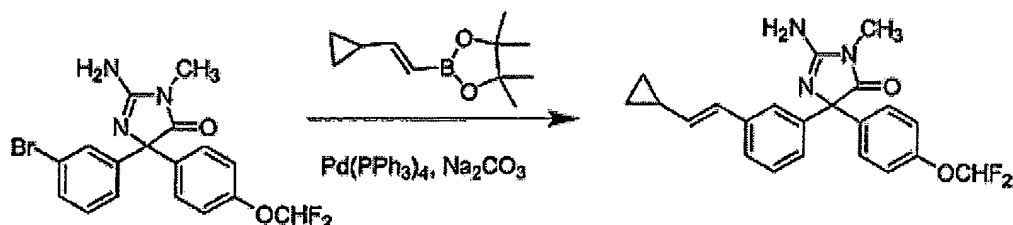
** [M-H]⁻

EXEMPLO 174

Preparação de 2-Amino-5-{3-[(E)-2-ciclopropilvinil] fenil}-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-

5

4-ona



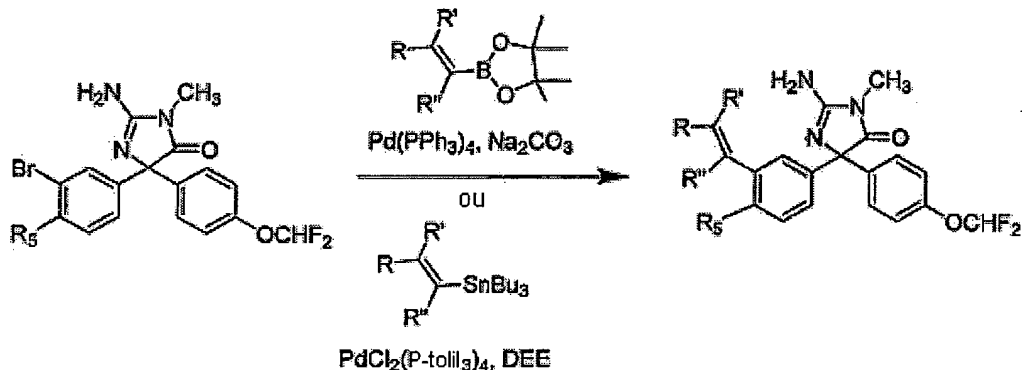
Uma mistura de 2-amino-5-(3-bromofenil)-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona (150 g, 0,36 mmol), dimetoxietano, 2-[(E)-2-ciclopropilvinil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (105 mg) e

Na₂CO₃ (2 M, 2,5 mL) foi degaseificada sob argônio durante 5 minutos e tratada com tetrakis (trifenilfosfino) paládio (0) (21 mg, 0,018mmol). A mistura de reação foi agitada durante 15 horas, vertida em água e extraída com acetato de etila. Os extratos foram combinados, secos em MgSO₄ e concentrados a vácuo. A purificação do resíduo resultante por ICSO (EtOAc/MeOH 10/1) forneceu o produto do título na forma de um sólido branco (98 mg), identificado por RMN e análises de espectro de massa.

10

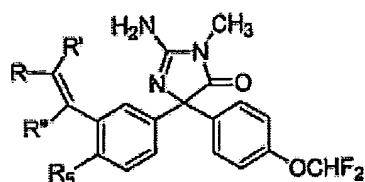
EXEMPLOS 175-187

Preparação de Compostos de 2-Amino-5-[3-(vinil substituído em 2) fenil]-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona



Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 174 e empregando o reagente de vinildiborolano ou o reagente de vinil tributilestanho, os compostos mostrados na Tabela VIII são obtidos e identificados por RMN e análises de espectro de massa.

TABELA VIII



Ex.No.	R	R'	R''	R5	[M+H]
175	CH ₃	H	H	H	372.1
176	CH ₃	H	H	F	390.1
177	H	H	H	H	358.1
178	CH ₃	CH ₃	H	F	418
179	H	H	CH ₃	H	372.1
180	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	400.2
181	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	428.2
182	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	H	H	H	434.1
183	C ₆ H ₅	H	H	H	434.2
184	2,4-difluorofenila	H	H	H	470.1
185	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	442.2
186	H	H	C ₆ H ₅	H	434.1
187	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	414.2

EXEMPLO 188

Avaliação da Afinidade de Ligação a BACE-1 de

Compostos de Teste

5

Ensaio Cinéticos Fluorescentes

Condições Finais de Ensaio: 10 nM de BACE1 humana (ou 10 nM de BACE1 Murina, 1,5 nM de BACE2 humana), 25 µM de substrato (WABC-6, PM 1549,6, da AnaSpec), Tampão: 50 mM de Na-Acetato, pH 4,5, 0,05% de CHAPS, 25% de PBS, temperatura ambiente. O Na-Acetato era da Aldrich, Cat.# 24,124-5, CHAPS era da Research Organics, Cat. # 1304C 1X, PBS era da Mediatech (Cellgro), Cat# 21-031-CV, o substrato peptídico AbzSEVNLDAEFRDpa era da AnaSpec, Nome do Peptídeo: WABC-6

10

Determinação da concentração do substrato de estoque (AbzSEVNLDAEFRDpa): ~ 25 mM da solução estoque são feitos em DMSO utilizando o peso e o PM do peptídeo e diluídos até ~25 μ M (1:1000) em 1X PBS. A concentração é determinada pela absorvância em 354 nm utilizando um coeficiente de extinção ϵ de 18172 $M^{-1}cm^{-1}$, a concentração do substrato de estoque é corrigida e o estoque de substrato é armazenado em alíquotas pequenas a -80° C.

$$[\text{Estoque do Substrato}] = \text{ABS}^{354 \text{ nm}} * 10^6 / 18172$$

10 (em mM)

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

Determinação da Concentração da Enzima de Estoque:
 15 a concentração de estoque de cada enzima é determinada pela absorvância em 280 nm utilizando um \square de 64150 $M^{-1}cm^{-1}$ para hBACE1 e MuBACE1, 62870 $M^{-1}cm^{-1}$ para hBACE2 em Cloridrato de Guanidínio a 6 M (da Research Organics, Cat. # 5134G-2), pH ~ 6. O coeficiente de extinção $\epsilon^{280 \text{ nm}}$ para cada enzima foi
 20 calculado com base na composição de aminoácidos conhecida e nos coeficientes de extinção publicados para os resíduos de Trp (5,69 $M^{-1} cm^{-1}$) e Tyr (1,28 $M^{-1} cm^{-1}$) (*Anal. Biochem.* 182, 319-326).

Etapas de diluição e mistura: volume total de
 25 reação: 100 μ L

Foram preparadas diluições do inibidor de 2X no tampão A (66,7 mM de Na-Acetato, pH 4,5, 0,0667% de CHAPS),

Foi preparada uma diluição de 4X da enzima no

tampão A (66,7 mM de Na-Acetato, pH 4,5, 0,0667% de CHAPS),

Foi preparada uma diluição de substrato a 100 μM em 1X PBS e

50 μL de 2X Inibidor, 25 μL de substrato a 100 μM são adicionados em cada poço da placa de 96 poços (da DINEX Technologies, VWR #: 11311-046), imediatamente seguidos por 25 μL de 4X enzima (adicionados na mistura de inibidor e substrato) e as leituras de fluorescência são iniciadas.

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

Cálculo da % de Inibição:

$$\% \text{ de Inibição} = 100 * (1 - v_i / v_0)$$

15 v_i : taxa de clivagem do substrato na presença do inibidor

v_0 : taxa de clivagem do substrato na ausência do inibidor

Determinação da IC_{50} :

20
$$\% \text{ de Inibição} = ((B * IC_{50}^n) + (100 * I_0^n)) / (IC_{50}^n + I_0^n)$$

(Modelo # 39 do LSW Tool Bar em Excel em que B é a % de inibição do controle da enzima, que deve ser próxima a 0.) A % de Inibição é representada graficamente vs. a Concentração do Inibidor (I_0) e os dados ajustados na equação acima para a obtenção do valor de IC_{50} e do número de Hill (n) para cada composto. É preferido o teste de pelo menos 10 concentrações diferentes do inibidor.

Os resultados são mostrados na Tabela IX.

Para a Tabela IXA = $\leq 0,01\mu\text{M}$ - $0,10\mu\text{M}$ B = $0,11\mu\text{M}$ - $1,00\mu\text{M}$ C = $>1,00\mu\text{M}$

5

TABELA IX

Exemplo No.	BACE-1 IC ₅₀ μM
1A	B
1B	C
2	B
3	B
4A	A
4B	C
5A	A
5B	C
6	A
7	B
8	A
9	B
10	B
11A	A
11B	B
12A	A
12B	B
13	A
14	A
15	A
16	A
17	A
18	B
19	A
20	A
21	A

Exemplo No.	BACE-1 IC ₅₀ μM
22	B
23	B
24	B
25	A
26	B
27	A
28	A
29	B
30	A
31	B
32	B
33	A
34	B
35	B
36	B
37	A
38	A
39	B
40	A
41	A
42	A
43	A
44	A
45	A
46	A
47	A
48	A
49	A
50	B
51	B
52	C
53	A
54	A
55	C

Exemplo No.	BACE-1 IC ₅₀ μM
56	B
57	A
58	B
59	A
60	--
61	A
62	B
63	A
64	A
65	B
66	A
67	A
68	B
69	B
70	A
79A	A
81	A
97	B
98	B
99	B
100	B
101	B
102	B
103	CB
104	B
105	B
106	B
107	B
108	C
109	A
110	B
111	A
112	B
113	A

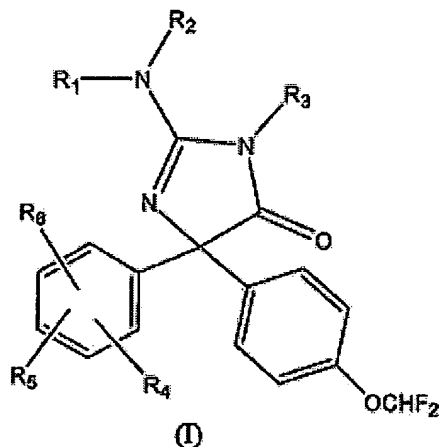
Exemplo No.	BACE-1 IC ₅₀ μM
114	A
115	A
116	A
118	--
119	--
120	A
121	A
122	C
123	B
124	A
125	--
126	A
127	C
128	C
129	A
130	C
131	A
132	B
133	A
134	A
135	A
136	C
137	A
138	A
139	A
140	A
141	A
142	A
143	A
144	A
145	A
146	B
147	B
148	C

Exemplo No.	BACE-1 IC ₅₀ μ M
149	B
150	A
151	A
152	A
153	A
154	A
155	A
156	B
157	B
158	B
159	A
160	B
161	B
162	B
163	C
164	A
165	C
166	A
167	B
168	A
169	--
170	A
171	--
172	A
173	
174	A
175	B
176	B
177	B
178	B
179	C
180	B
181	C
182	A

Exemplo No.	BACE-1 IC ₅₀ μM
183	B
184	B
185	C
186	C
187	B

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula I



CARACTERIZADO pelo fato de que

R₁ e R₂ são cada um independentemente H ou um grupo
5 alquila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila ou hetero-
arila cada um opcionalmente substituído ou R₁ e R₂ podem ser
tomados juntos com o átomo ao qual estão ligados para formar
um anel de 5 até 7 membros opcionalmente substituído
contendo opcionalmente um heteroátomo adicional selecionado
10 de O, N ou S;

R₃ é H ou um grupo alquila, cicloalquila,
cicloheteroalquila, arila ou heteroarila cada um
opcionalmente substituído;

R₄, R₅ e R₆ são cada um independentemente H,
15 halogênio, NO₂, CN, COR₇, NR₁₀CO₂R₁₁, NR₁₅COR₁₆, OR₁₄, NR₁₂R₁₃,
SO_nR₁₇ ou um grupo alquila, haloalquila, alquenila,
haloalquenila, alquinila, cicloalquila ou cicloheteroalquila
cada um opcionalmente substituído ou quando ligados aos
átomos de carbono adjacentes R₄ e R₅ podem ser tomados
20 juntos com os átomos aos quais estão ligados para formar um

anel de 5 até 7 membros opcionalmente substituído contendo opcionalmente um ou dois heteroátomos selecionados de O, N ou S;

n é 0, 1 ou 2;

5 R₇ e R₁₇ são cada um independentemente H, NR₈R₉ ou um grupo alquila, haloalquila, alcoxialquila, alquenila, alquinila, cicloalquila ou arila cada um opcionalmente substituído;

10 R₈ e R₉ são cada um independentemente H ou um grupo alquila, alquenila, alquinila ou cicloalquila cada um opcionalmente substituído ou R₈ e R₉ podem ser tomados juntos com o átomo ao qual estão ligados para formar um anel de 5 até 7 membros opcionalmente substituído contendo opcionalmente um heteroátomo adicional selecionado de O, N
15 ou S;

R₁₁, R₁₄ e R₁₆ são cada um independentemente H ou um grupo alquila, haloalquila, alcoxialquila, alquenila, alquinila, cicloalquila ou arila cada um opcionalmente substituído;

20 R₁₀ e R₁₅ são cada um independentemente H ou um grupo alquila opcionalmente substituído; e

R₁₂ e R₁₃ são cada um independentemente H ou um grupo alquila ou cicloalquila cada um opcionalmente substituído ou R₁₂ e R₁₃ podem ser tomados juntos com o átomo
25 ao qual estão ligados para formar um anel de 5 até 7 membros opcionalmente substituído contendo opcionalmente um heteroátomo adicional selecionado de O, N ou S; ou

um tautômero do mesmo, um estereoisômero do mesmo ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_1 e R_2 são H.

5 3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_3 é C_1 - C_4 alquila.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_3 é metila.

10 5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_4 , R_5 e R_6 são cada um independentemente H, halogênio, COR_7 , OR_{14} ou um grupo alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, alquinila ou cicloalquila cada um opcionalmente substituído.

15 6. Composto, de acordo com a reivindicação 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_4 é H, COR_7 , OR_{14} ou um grupo alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, alquinila ou cicloalquila cada um opcionalmente substituído.

20 7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_5 e R_6 são H ou halogênio.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_4 fica na posição 3 do anel fenila.

25 9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser selecionado do grupo que consiste de:

(5S)-2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-fenil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

(5R)-2-Amino-5-[4-(difluorometóxi)-fenil]-3-metil-5-fenil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

5 (5R)-2-amino-5-(3-bromofenil)-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

(5S)-2-amino-5-(3-bromofenil)-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

10 (5R)-2-Amino-5-(3-bromo-4-fluorofenil)-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

(5S)-2-Amino-5-(3-bromo-4-fluorofenil)-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

(5R)-2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-(3-propilfenil)-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

15 (5S)-2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-(3-propilfenil)-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(3-fluoropropil) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

20 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(3,3-difluoropropil) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(4-fluorobutil) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-Amino-5-[3-(4,4-difluorobutil) fenil]-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

25 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(2-fluoroetil) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-Amino-5-[3-(2,2-difluoroetil) fenil]-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-[3-(2,2,2-trifluoroetil) fenil]-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-[3-(3,3,3-trifluoropropil) fenil]-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

5 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-[3-(4,4,4-trifluorobutil) fenil]-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

(5*R*)-2-amino-5-(3-butilfenil)-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

(5*S*)-2-amino-5-(3-butilfenil)-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

10 2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-(3-pentilfenil)-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-[3-(2-metilbutil) fenil]-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

15 2-Amino-5-(3-but-3-en-1-ilfenil)-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-Amino-5-[3-(ciclopropilmetil) fenil]-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

20 3-(3-{2-Amino-4-[4-(difluorometóxi) fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1*H*-imidazol-4-il} fenil) propanonitrila;

(5*R*)-2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-(3-pent-4-en-1-ilfenil)-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

(5*S*)-2-Amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-(3-pent-4-en-1-ilfenil)-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

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

N-(3-((4*S*)-2-Amino-4-[4-(difluorometóxi) fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil)-2-metoxiacetamida;

(5*S*)-2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-fenil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

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

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(4-hidroxibutil) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

10 2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(5-fluoropentil) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(4-fluorobutil) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

15 2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(6-fluorohexil) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(4-metoxibutil) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

20 2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-{3-[(1*Z*)-3-metoxiprop-1-en-1-il] fenil}-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(3-metoxipropil) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[3-(4,4-difluorobutil) fenil]-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4*H*-imidazol-4-ona;

25 3-(2-amino-4-[4-(difluorometóxi) fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1*H*-imidazol-4-il)-*N*-propilbenzamida;

(1*E*)-3-cloroprop-1-enil 2,5-diclorofenil sulfona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-{3-[(2-fluoroetóxi) metil] fenil}-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-{3-[(3,3,3-trifluoropropóxi)metil] fenil}-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(metoximetil) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[3-(butoximetil) fenil]-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-{3-[(ciclopropilmetóxi) metil] fenil}-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(etoximetil) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-[3-(propoximetil) fenil]-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-(3-{[2-fluoro-1-(fluorometil) etóxi] metil} fenil)-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-{3-[(2,2,2-trifluoroetóxi)metil] fenil}-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-{3-[(2,2,3,3-tetrafluoropropóxi)metil] fenil}-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

4-[4-(difluorometóxi) fenil]-4-[3-(3-metoxiprop-1-in-1-il) fenil]-1-metil-4,5-diidro-1H-imidazol-2-amina;

2-amino-5-[3-(1,4-difluorobutil) fenil]-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

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

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

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-[3-(4,4,4-trifluorobutil) fenil]-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

10 5-(3-{2-amino-4-[4-(difluorometóxi) fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1H-imidazol-4-il} fenil) pentanonitrila;

4-(3-{2-amino-4-[4-(difluorometóxi) fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1H-imidazol-4-il} fenil) butanonitrila;

15 2-amino-5-{3-[(1E)-4,4-difluorobut-1-en-1-il] fenil}-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

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

20 2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-{3-[(1E)-6-metoxihex-1-en-1-il] fenil}-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-{3-[(1E)-5-metoxipent-1-en-1-il] fenil}-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

25 4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-{3-[2-(metoximetil) ciclopropil] fenil}-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-{3-[(1E)-5-hidroxi-pent-1-en-1-il]fenil}-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

5 2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-{3-[(1E)-3-metoxiprop-1-en-1-il] fenil}-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-{3-[(1E)-4-metoxibut-1-en-1-il] fenil}-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

10 2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-{3-[(1E)-4-hidroxi-but-1-en-1-il] fenil}-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

15 2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-{3-[2-(2-metoxietil) ciclopropil] fenil}-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-{3-[(1E)-4-fluorobut-1-en-1-il] fenil}-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

20 2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-{3-[(1E)-5-fluoropent-1-en-1-il] fenil}-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

5-(3-acetilfenil)-2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

25 2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-{4-fluoro-3-[(1E)-4-fluorobut-1-en-1-il] fenil}-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

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

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-(3-hidroxi-fenil)-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(3-fluoropropóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[3-(ciclopropilmetóxi) fenil]-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-[3-(4,4,4-trifluorobutóxi) fenil]-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[3-(2,2-difluoroetóxi) fenil]-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(4-fluorobutóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-[3-(3-fenoxipropóxi) fenil]-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

4-(3-{2-amino-4-[4-(difluorometóxi) fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1H-imidazol-4-il} fenóxi) butanonitrila;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[4-fluoro-3-(3-fluoropropóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[3-(but-2-in-1-ilóxi)-4-fluorofenil]-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[4-fluoro-3-(4-fluorobutóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[3-(2,2-difluoroetóxi)-4-fluorofenil]-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

(5R)-2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[4-fluoro-3-(3-fluoropropóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

(5S)-2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[4-fluoro-3-(3-fluoropropóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

10 2-amino-5-{3-[(4,4-difluorobut-3-en-1-il)oxi]fenil}-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

(5S)-2-amino-5-[3-(2,2-difluoroetóxi)-4-fluorofenil]-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

(5R)-2-amino-5-[3-(2,2-difluorometóxi)-4-fluorofenil]-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

20 2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(2-fluoroetil) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(5-fluoropentanoil) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(4-fluorobutanoil) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

25 2-amino-5-[3-(but-3-en-1-ilóxi) fenil]-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[3-(but-3-en-1-ilóxi)-4-fluorofenil]-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

(5R)-2-amino-5-[3-(but-3-en-1-ilóxi) fenil]-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

(5S)-2-amino-5-[3-(but-3-en-1-ilóxi) fenil]-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-{3-[(4,4-difluorobut-3-en-1-il) oxi]-4-fluorofenil}-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-(4-fluoro-3-pent-4-en-1-ilfenil)-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(3-but-3-en-1-il-4-fluorofenil)-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

3-{2-amino-4-[4-(difluorometóxi) fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1H-imidazol-4-il} benzaldeído;

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

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

(5R)-2-amino-5-[3-(difluorometóxi) fenil]-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-5-[3-(2,2-dimetil-3-oxociclobutil) fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi) fenil]-3-metil-5-[3-(3-oxociclobutil) fenil]-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-5-[3-(3-hidro-
xiciclobutil)fenil]-3-metil-3,5-diidro-4H-imidazol-4-ona;

[3-(3-{2-amino-4-[4-(difluorometóxi)fenil]-1-metil
-5-oxo-4,5-diidro-1H-imidazol-4-il}fenil)ciclobutil] acetato
5 de metila;

[3-(3-{2-amino-4-[4-(difluorometóxi)fenil]-1-metil
-5-oxo-4,5-diidro-1H-imidazol-4-il}fenil)ciclobutilideno]ace-
tato de metila;

um tautômero do mesmo;

10 um estereoisômero do mesmo; e

sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

10. Processo para o tratamento de uma doença ou
de um distúrbio associado com a atividade excessiva de BACE
em um paciente que necessita do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo
15 fato de compreender o fornecimento ao dito paciente de uma
quantidade terapêuticamente eficiente de um composto da
fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1
até 9.

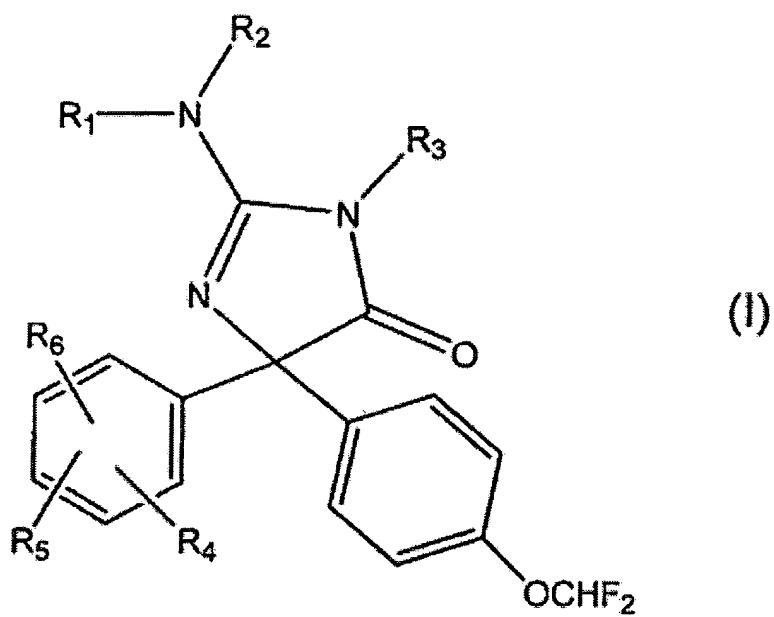
11. Processo, de acordo com a reivindicação 10,
20 **CARACTERIZADO** pelo fato de que a dita doença ou o dito
distúrbio é selecionado do grupo que consiste de: doença de
Alzheimer; danos cognitivos; Síndrome de Down; HCHWA-D;
declínio cognitivo; demência senil; angiopatia amilóide
cerebral; e um distúrbio neurodegenerativo.

12. Processo, de acordo com a reivindicação 10,
25 **CARACTERIZADO** pelo fato de que a dita doença ou o dito
distúrbio é caracterizado pela produção de depósitos β -
amilóides ou de emaranhados neurofibrilares.

13. Processo para a modulação da atividade de BACE, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender o contato de um receptor da mesma com uma quantidade eficiente de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 5 9.

14. Processo para o tratamento da doença de Alzheimer em um paciente que necessita do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender o fornecimento ao dito paciente de uma quantidade eficiente de um composto de 10 acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 9.

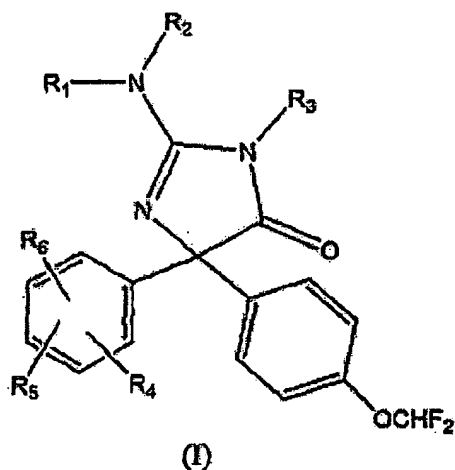
15. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender um carreador farmacêuticamente aceitável e uma quantidade eficiente de um composto da fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 9.



RESUMO

“COMPOSTO DA FÓRMULA I; PROCESSO PARA O TRATAMENTO DE UMA DOENÇA OU DE UM DISTÚRPIO ASSOCIADO COM A ATIVIDADE EXCESSIVA DE BACE; PROCESSO PARA A MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DE BACE; PROCESSO PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER; E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

A presente invenção fornece um composto de 2-amino-5-[4-(difluorometóxi)fenil]-5,3,5-diidro-fenilimidazol-4-ona da fórmula I



10 A presente invenção fornece, ainda, processos para o uso do mesmo para inibir a β -secretase (BACE) e tratar depósitos β -amilóides e emaranhados neurofibrilares.