



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

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

(11) Número de Publicação: **PT 1542977 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 233/78 (2006.01) **A61K 31/4166**
(2006.01)

A61P 11/06 (2006.01) **A61P 17/02** (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01) **A61P 19/00** (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01) **A61P 37/00** (2006.01)

A61P 41/00 (2006.01)

(22) Data de pedido: **2003.08.26**

(30) Prioridade(s): **2002.08.27 SE 0202539**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.06.22**

(45) Data e BPI da concessão: **2006.11.24**
002/2007

(73) Titular(es):

ASTRAZENECA AB

15185 SODERTALJE

SE

(72) Inventor(es):

KRISTER HENRIKSSON

SE

MAGNUS MUNCK AF ROSENSCHÖLD

SE

(74) Mandatário:

PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA

RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1350-232 LISBOA

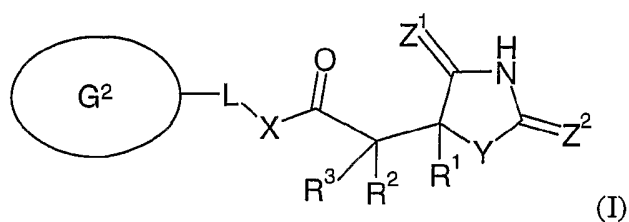
PT

(54) Epígrafe: **2,5- DIOXOIMIDAZOLIDIN-4-IL-ACETAMIDAS E ANÁLOGOS COMO INIBIDORES DE METALOPROTEINASE MMP12**

(57) Resumo:

RESUMO

"2,5-DIOXOIMIDAZOLIDIN-4-IL-ACETAMIDAS E ANÁLOGOS COMO INIBIDORES DE METALOPROTEINASE MMP12"



A invenção proporciona compostos de fórmula (I), em que L, X, Y, Z¹, Z², R¹, R², R³ e G² têm os significados definidos na descrição; processos para a sua preparação; composições farmacêuticas contendo os mesmos; um processo para a preparação de composições farmacêuticas; e sua utilização em terapêutica. Os compostos da invenção são inibidores de metaloproteinase MMP12 e são, entre outras coisas, úteis para o tratamento de doenças obstrutivas das vias respiratórias, tais como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD).

DESCRIÇÃO

"2,5-DIOXOIMIDAZOLIDIN-4-IL-ACETAMIDAS E ANÁLOGOS COMO INIBIDORES DE METALOPROTEINASE MMP12"

A presente invenção refere-se a compostos novos, processos para a sua preparação, composições farmacêuticas contendo os mesmos e sua utilização em terapêutica.

As metaloproteinases são uma superfamília de proteinases (enzimas) cujos números, em anos recentes, têm crescido dramaticamente. Com base em considerações estruturais e funcionais, estas enzimas têm sido classificadas em famílias e subfamílias, como descrito em N.M. Hooper (1994) FEBS Letters 354: 1-6. Exemplos de metaloproteinases incluem as metaloproteinases de matriz (MMPs), tais como as collagenases (MMP1, MMP8, MMP13), as gelatinases (MMP2, MMP9), as estromelisinases (MMP3, MMP10, MMP11), matrilisinases (MNIP7), metaloelastase (MMP12), enamelinase (MMP19), as MT-MMPs (MMP14, MMP15, MMP16, MMP17); a família reprotisinase ou adamalisinase ou MDC, que inclui as secretases e *shedases*, tais como enzimas de conversão do TNF (ADAM10 e TACE); a família astacinase que inclui enzimas, tais como proteinase de processamento do pró-colagénio (PCP); e outras metaloproteinases, tais como agreganase, a família de enzimas de conversão da endotelina e a família de enzimas de conversão da angiotensina.

Acredita-se que as metaloproteinases sejam importantes numa plétora de processos de doenças fisiológicas que envolvem remodelação tecidual, tais como desenvolvimento embrionário,

formação óssea e remodelação uterina durante a menstruação. Isto tem por base a capacidade das metaloproteinasas em clivar uma vasta gama de substratos de matriz, tais como o colagénio, proteoglicano e fibronectina. Acredita-se também que as metaloproteinasas sejam importantes no processamento ou secreção, de mediadores celulares importantes do ponto de vista biológico, tal como o factor de necrose tumoral (TNF); e o processamento da proteólise pós-translacional, ou *shedding*, de proteínas de membrana biologicamente importantes, tal como o receptor CD23 de IgE de baixa afinidade (para uma lista mais completa, ver N. M. Hooper *et al.*, (1997) *Biochem J.* 321: 265-279).

As metaloproteinasas têm estado associadas com várias doenças ou estados. A inibição da actividade de uma ou mais metaloproteinasas pode muito bem ser benéfica nestas doenças ou estados, por exemplo: várias doenças inflamatórias e alérgicas, tais como inflamação da articulação (em especial, a artrite reumatóide, osteoartrite e gota), inflamação do aparelho gastrointestinal (em especial, doença inflamatória do intestino, colite ulcerativa e gastrite), inflamação da pele (em especial, psoríase, eczema, dermatite); em metástase ou invasão tumoral; em doença associada com a degradação descontrolada da matriz extracelular, tal como osteoartrite; em doença com reabsorção óssea (tais como osteoporose e doença de Paget); em doenças associadas com angiogénese aberrante; a remodelação acrescida de colagénio associada com diabetes, doença periodontal (tal como gengivite), ulceração da córnea, ulceração da pele, condições pós-operatórias (tal como anastomose ileo-rectal) e cicatrização de feridas da derme; doenças desmielinizantes dos sistemas nervosos central e periférico (tal como esclerose múltipla); doença de Alzheimer; remodelação da matriz extracelular

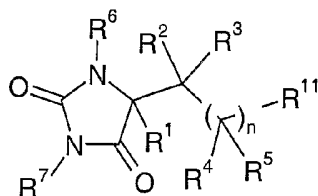
observada em doenças cardiovasculares, tais como restenose e aterosclerose; asma; rinite; e doenças pulmonares obstrutivas crónicas (COPD).

A MMP12, também conhecida como elastase de macrófago ou metaloelastase, foi inicialmente clonada no murganho por Shapiro *et al.* [1992, Journal of Biological Chemistry 267: 4664] e no homem, pelo mesmo grupo, em 1995. De um modo preferido, a MMP12 é expressa em macrófagos activados e tem sido demonstrado que é segregada a partir de macrófagos alveolares de fumadores [Shapiro *et al.*, 1993, Journal of Biological Chemistry, 268: 23824], bem como em células espumosas em lesões de aterosclerose [Matsumoto *et al.*, 1998, Am J Pathol 153: 109]. Um modelo de murganho de COPD tem por base o estímulo de murganhos com fumo de cigarro durante seis meses, dois cigarros por dia, seis dias por semana. Os murganhos normais desenvolveram enfisema pulmonar após este tratamento. Quando os murganhos knock-out foram ensaiados com MMP12 neste modelo, não desenvolveram nenhum enfisema significativo, indicando fortemente que a MMP12 é uma enzima chave na patogénese de COPD. O papel das MMPs, tal como a MMP12 em COPD (enfisema e bronquite) é discutido em Anderson e Shinagawa, 1999, Current Opinion in Anti-inflammatory and Immunomodulatory Investigational Drugs 1(1): 29-38. Foi recentemente constatado que fumar aumenta a infiltração de macrófago e a expressão de MMP-12 derivada de macrófago em plaquetas humanas da artéria carótida, Kangavari [Matetzky S, Fishbein MC *et al.*, Circulation 102:(18), 36-39 Suppl. S, 31 de Outubro, 2000].

São conhecidos vários inibidores de metaloproteínases (ver, por exemplo, os artigos de revisão de inibidores de MMP por Beckett R.P. e Whittaker M., 1998, Exp. Opin. Ther. Patents,

8(3): 259-282, e de Whittaker M. et al., 1999, Chemical Reviews 99(9): 2735-2776).

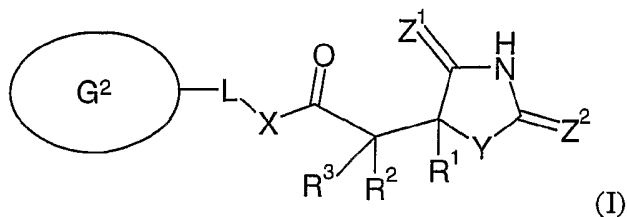
O Pedido de Patente Internacional N° WO 02/096426 (Bristol-Myers Squibb Company) descreve derivados de hidantoína de fórmula



em que os substituintes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e R^{11} estão amplamente definidos. Os derivados são referidos, em termos gerais, como inibidores de metaloproteínases, em particular, TACE, MMPs e/ou agrecanase, apesar de não estar incluída no pedido quaisquer dados que demonstrem a actividade biológica.

Constatou-se agora, no presente, uma nova classe de compostos que são inibidores potentes e selectivos de MMP12 e que têm perfis desejáveis de actividade, em particular, são inibidores altamente selectivos para a MMP12 relativamente a, por exemplo, MMP14, MMP19 e TACE.

Assim, de acordo com a presente invenção, proporciona-se um composto de fórmula (I) ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável



em que

X representa um átomo de oxigénio ou um grupo NR^4 ;

Y representa NH ;

Z^1 e Z^2 representam cada um, um átomo de oxigénio.

R^1 representa hidrogénio ou um grupo seleccionado de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ e um sistema anelar de 3 a 10 membros, saturado ou insaturado, que pode compreender, pelo menos, um heteroátomo anelar seleccionado de azoto, oxigénio e enxofre, estando cada grupo opcionalmente substituído com, pelo menos, um substituinte seleccionado de halogéneo, hidroxilo, ciano, carboxilo, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{CONR}^7\text{R}^8$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ carboniloxilo, $-\text{S}(\text{O})_m$ alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, em que m é 0, 1 ou 2, alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ sulfonilamino, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ carbonilamino, benziloxilo e um anel de 5 a 6 membros, saturado ou insaturado, que pode compreender, pelo menos, um heteroátomo anelar seleccionado de azoto, oxigénio e enxofre, estando o anel, por sua vez, opcionalmente substituído com, pelo menos, um substituinte seleccionado de halogéneo, hidroxilo, oxo ($=\text{O}$), carboxilo, ciano, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ carbonilo e hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,

R^2 representa hidrogénio ou alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, e

R^3 representa hidrogénio ou alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, ou

R^1 e R^2 , em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um anel saturado de 5 a 6 membros compreendendo, opcionalmente, um heteroátomo anelar

seleccionado de azoto, oxigénio e enxofre, e R^3 é como definido acima, ou R^2 e R^3 , em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um anel saturado de 5 a 6 membros compreendendo, opcionalmente, um heteroátomo anelar seleccionado de azoto, oxigénio e enxofre, e R^1 é como definido acima;

R^4 representa hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 ;

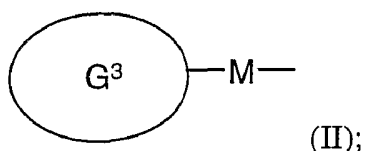
R^5 , R^6 , R^7 e R^8 representam, cada um, independentemente, hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 opcionalmente substituído por, pelo menos, um substituinte seleccionado de hidroxilo, halogéneo e alcoxilo C_1-C_6 ;

L representa $-CH_2C(O)-$ ou $-C(O)CH_2-$, ou

L representa um grupo alquileno C_2-C_6 ou alcinileno C_2-C_6 , opcionalmente interrompido ou terminado por, pelo menos, uma unidade seleccionada de O, NH, S, SO, SO_2 e C(O), ou L representa um grupo cicloalquileno C_3-C_6 , metilcicloalquileno C_3-C_6 ou cicloalquil C_3-C_6 metileno, estando cada um dos referidos grupos opcionalmente substituído com, pelo menos, um substituinte seleccionado de hidroxilo, halogéneo, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 e haloalcoxilo C_1-C_4 , ou

L representa uma cadeia alcanotriilo C_3-C_4 , cujas extremidades estão ligadas aos átomos de carbono do anel adjacente no sistema anelar, de 5 a 10 membros, de G^2 para formar um anel;

G^2 representa um sistema anelar de 5 a 10 membros, saturado ou insaturado, que pode compreender, pelo menos, um heteroátomo anelar seleccionado de azoto, oxigénio e enxofre, estando o sistema anelar opcionalmente substituído com, pelo menos, um substituinte seleccionado de halogéneo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C_1-C_6 (opcionalmente substituído por um ou mais de ciano, halogéneo, hidroxilo e metoxilo), alcenilo C_2-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 (opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogéneo), $-S(O)_n$ alquilo C_1-C_6 , em que n é 0, 1 ou 2, alquil C_1-C_6 carbonilamino, alquil C_1-C_6 carboniloxilo, fenilo, benziloxilo, $-NR^9R^{10}$ e um grupo de fórmula



R^9 e R^{10} representam, cada um, independentemente, hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 opcionalmente substituído por, pelo menos, um substituinte seleccionado de hidroxilo, halogéneo e alcoxilo C_1-C_6 ;

M representa uma ligação ou $-O-$, $-S-$, $-C\equiv C-$, $-CH_2O-$ ou $-OCH_2-$;

G^3 representa um sistema anelar insaturado de 5 a 10 membros que pode compreender, pelo menos, um heteroátomo anelar seleccionado de azoto, oxigénio e enxofre, estando o sistema anelar opcionalmente substituído com, pelo menos, um substituinte seleccionado de halogéneo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C_1-C_6 (opcionalmente substituído por um ou mais de ciano, halogéneo, hidroxilo e metoxilo),

alcenilo C₂-C₆, alcoxilo C₁-C₆ (opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogéneo), -S(O)_talquilo C₁-C₆, em que t é 0, 1 ou 2, alquil C₁-C₆ carbonilamino, alquil C₁-C₆ carboniloxilo, fenilo, benziloxilo e -NR¹¹R¹²; e

R¹¹ e R¹² representam, cada um, independentemente, hidrogénio ou alquilo C₁-C₆ opcionalmente substituído por, pelo menos, um substituinte seleccionado de hidroxilo, halogéneo e alcoxilo C₁-C₆.

No contexto da presente descrição, a não ser que de outro modo indicado, um grupo substituinte alquilo, alcenilo ou alcinilo ou uma unidade alquilo num grupo substituinte pode ser linear ou ramificado. Um grupo substituinte haloalquilo ou haloalcoxilo irá compreender, pelo menos, um átomo de halogéneo, e. g., um, dois, três ou quatro átomos de halogéneo. Um substituinte hidroxialquilo pode conter um ou mais grupos hidroxilo mas contém, de um modo preferido, um ou dois grupos hidroxilo. Deve entender-se que quando R¹ e R², ou R² e R³, formam um anel, deverá ser entendido que o anel pode compreender apenas um heteroátomo anelar. Na definição de R¹, deve notar-se que cada sistema anelar de 3 a 10 membros, saturado ou insaturado, e que cada anel de 5 a 6 membros, saturado ou insaturado, pode ter propriedades alicíclicas ou aromáticas. Aplica-se o mesmo comentário ao sistema anelar de 5 a 10 membros, saturado ou insaturado, na definição de G². Um sistema anelar insaturado será parcialmente ou totalmente insaturado. Quando L representa um grupo alquileno C₂-C₆ ou alcinileno C₂-C₆ opcionalmente interrompido ou terminado por mais do que uma unidade (e. g., duas unidades) seleccionada de O, NH, S, SO, SO₂ e C(O), poderá ser possível, em alguns casos, que as duas unidades estejam adjacentes entre si mas, de outro modo, as unidades terão que

estar separadas por um ou mais átomos de carbono. Por exemplo, apesar de ser aceitável que C(O) ou SO₂ e NH estejam adjacentes entre si, não são desejáveis as combinações, tais como NH-NH, NH-O, O-O, O-SO, O-SO₂, SO-SO, SO₂-SO₂ e semelhantes. O perito na técnica saberá quais as unidades que podem estar colocadas próximas uma da outra. Numa forma de realização da invenção, X representa um átomo de oxigénio ou um grupo NR⁴, em que R⁴ representa hidrogénio ou alquilo C₁-C₆, de um modo preferido, C₁-C₄ (e. g., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo ou n-hexilo).

Noutra forma de realização da invenção, X representa NH ou N-metilo. Ainda noutra forma de realização, X representa NH.

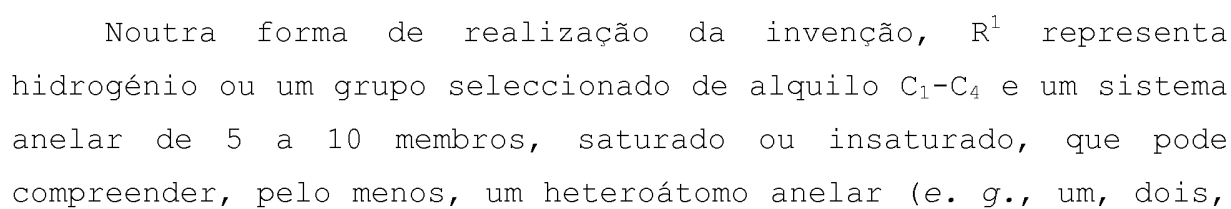
Numa forma de realização da invenção, R¹ representa hidrogénio ou um grupo seleccionado de alquilo C₁-C₆, de um modo preferido C₁-C₄, (e. g., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo ou n-hexilo) e um sistema anelar de 3 a 10 membros, saturado ou insaturado, que pode compreender, pelo menos, um heteroátomo anelar (e. g., um, dois, três ou quatro heteroátomos anelares, independentemente) seleccionado de azoto, oxigénio e enxofre, estando cada grupo opcionalmente substituído com, pelo menos, um substituinte (e. g., um, dois, três ou quatro substituintes, independentemente) seleccionado de halogéneo (e. g., cloro, flúor, bromo ou iodo), hidroxilo, ciano, carboxilo, -NR⁵R⁶, -CONR⁷R⁸, alquilo C₁-C₆, de um modo preferido, C₁-C₄ (e. g., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo ou n-hexilo), alcóxido C₁-C₆, de um modo preferido, C₁-C₄ (e. g., metóxido, etóxido, n-propóxido ou n-butoxido), alquil C₁-C₆ carbonilóxido, de um modo preferido, C₁-C₄ (e. g., metilcarbonilóxido, etilcarbonilóxido, n-propilcarbonilóxido,

isopropilcarboniloxilo, n-butilcarboniloxilo, n-pentilcarboniloxilo, ou n-hexilcarboniloxilo, $-S(O)_m$ alquilo C_1-C_6 , de um modo preferido, C_1-C_4 , em que m é 0, 1 ou 2 (e. g., metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, metilsulfonilo ou etilsulfonilo), alquil C_1-C_6 sulfonilamino, de um modo preferido, C_1-C_4 (e. g., metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, n-propilsulfonilamino, isopropilsulfonilamino, n-butilsulfonilamino, n-pentilsulfonilamino ou n-hexilsulfonilamino), alcoxi C_1-C_6 carbonilamino, de um modo preferido, C_1-C_4 (e. g., metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, n-propoxycarbonilamino ou n-butoxycarbonilamino), benziloxilo e um anel de 5 a 6 membros, saturado ou insaturado, que pode compreender, pelo menos, um heteroátomo anelar (e. g., um, dois, três ou quatro heteroátomos anelares, independentemente) seleccionado de azoto, oxigénio e enxofre, estando o anel, por sua vez, opcionalmente substituído com, pelo menos, um substituinte (e. g., um, dois ou três substituintes, independentemente) seleccionado de halogéneo (e. g., cloro, flúor, bromo ou iodo), hidroxilo, oxo, carboxilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , de um modo preferido, C_1-C_4 (e. g., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo ou n-hexilo), alcoxi C_1-C_6 carbonilo, de um modo preferido, C_1-C_4 (e. g., metoxycarbonilo ou etoxycarbonilo) e hidroxialquilo C_1-C_6 , de um modo preferido, C_1-C_4 (e. g., $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$ ou $-CH(OH)CH_3$); R^2 representa hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 , de um modo preferido, C_1-C_4 (e. g., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo ou n-hexilo); e R^3 representa hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 , de um modo preferido, C_1-C_4 (e. g., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo ou n-hexilo).

Exemplos de sistemas anelares de 3 a 10 membros, saturados ou insaturados que podem ser utilizados, que podem ser monocíclicos ou policíclicos (e. g., bicíclico) nos quais os dois ou mais anéis estão fundidos, incluem um ou mais de (em qualquer combinação) ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, ciclopentenilo, ciclo-hexenilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, diazabiciclo[2.2.1]hept-2-ilo, naftilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzodioxolilo, quinolinilo, 2,3-di-hidrobenzofuranilo, tetra-hidropiranilo, pirazolilo, pirazinilo, tiazolidinilo, indanilo, tienilo, isoxazolilo, piridazinilo, tiadiazolilo, pirrolilo, furanilo, tiazolilo, indolilo, imidazolilo, pirimidinilo, benzimidazolilo, triazolilo, tetrazolilo e piridinilo. Os sistemas anelares preferidos incluem fenilo, piridinilo e tetra-hidropiranilo.

Exemplos de substituintes anelares de 5 a 6 membros, saturados ou insaturados, em R^1 incluem ciclopentilo, ciclo-hexilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetra-hidropiranilo, tiomorfolinilo, pirazolilo, pirazinilo, piridazinilo, tiazolidinilo, tienilo, isoxazolilo, pirimidinilo, tiadiazolilo, pirrolilo, furanilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo e piridinilo. Os anéis preferidos incluem morfolinilo, pirimidinilo, fenilo, imidazolilo, piperidinilo, tetra-hidropiranilo e triazolilo.

Valores, em particular, para R^1 incluem o seguinte:



três ou quatro heteroátomos anelares, independentemente) seleccionado de azoto, oxigénio e enxofre, estando cada grupo opcionalmente substituído com, pelo menos, um substituinte (e. g., um, dois, três ou quatro substituintes, independentemente) seleccionado de halogéneo, hidroxilo, ciano, carboxilo, $-NR^5R^6$, $-CONR^7R^8$, alquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , alquil C_1-C_4 carboniloxilo, $-S(O)_m$ alquilo C_1-C_4 , em que m é 0, 1 ou 2, alquil C_1-C_4 sulfonilamino, alcoxi C_1-C_4 carbonilamino, benziloxilo e um anel de 5 a 6 membros, saturado ou insaturado, que pode compreender, pelo menos, um heteroátomo anelar (e. g., um, dois, três ou quatro heteroátomos anelares, independentemente) seleccionado de azoto, oxigénio e enxofre, estando o anel, por sua vez, opcionalmente substituído com, pelo menos, um substituinte (e. g., um, dois ou três substituintes, independentemente) seleccionado de halogéneo, hidroxilo, oxo, carboxilo, ciano, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 carbonilo e hidroxialquilo C_1-C_4 ;

R^2 representa hidrogénio ou alquilo C_1-C_4 ; e

R^3 representa hidrogénio ou alquilo C_1-C_4 .

Ainda noutra forma de realização, R^1 representa hidrogénio ou alquilo C_1-C_4 , em particular, metilo; R^2 representa hidrogénio; e R^3 representa hidrogénio.

Em alternativa, R^1 e R^2 podem formar, em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados, um anel saturado de 5 a 6 membros, compreendendo, opcionalmente, um heteroátomo anelar seleccionado de azoto, oxigénio e enxofre (e. g. ciclopentilo, ciclo-hexilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetra-hidrofuranilo ou tetra-hidrotiofenilo) e R^3 é como anteriormente definido.

Como uma outra alternativa, R^2 e R^3 podem formar, em conjunto com o átomo de carbono aos quais estão ligados, um anel saturado de 5 a 6 membros compreendendo, opcionalmente, um heteroátomo anelar seleccionado de azoto, oxigénio e enxofre (e. g., ciclopentilo, ciclo-hexilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetra-hidrofuranilo ou tetra-hidrotiofenilo) e R^1 é como anteriormente definido.

R^5 , R^6 , R^7 e R^8 representam, cada um, independentemente, hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 , de um modo preferido, C_1-C_4 (e. g., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo ou n-hexilo) opcionalmente substituído por, pelo menos, um substituinte (e. g., um, dois ou três substituintes, independentemente) seleccionado de hidroxilo, halogéneo (e. g., cloro, flúor, bromo ou iodo) e alcoxilo C_1-C_6 , de um modo preferido, C_1-C_4 (e. g. metoxilo, etoxilo, n-propoxilo ou n-butoxilo).

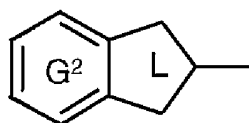
Numa forma de realização da invenção, R^5 , R^6 , R^7 e R^8 representam, cada um, independentemente, hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 , de um modo preferido, C_1-C_4 . Noutra forma de realização, R^5 , R^6 , R^7 e R^8 representam, cada um, independentemente, hidrogénio.

L representa $-CH_2C(O)-$ ou $-C(O)CH_2-$, ou

L representa um grupo alquilenos C_2-C_6 , de um modo preferido, C_2-C_4 ou alcinileno C_2-C_6 , de um modo preferido, C_2-C_4 , opcionalmente interrompido ou terminado por, pelo menos, uma unidade (e. g., uma ou duas unidades, independentemente) seleccionada de O, NH, S, SO, SO₂ e C(O) (por exemplo, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$,

$-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-\equiv C-CH_2-$, $-O-(CH_2)_3-NH-$,
 $-NH-(CH_2)_3-O-$, $-CH(CH_3)-$, $-(CH_2)_2-C(O)-$, $-C(O)-(CH_2)_2-$,
 $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-(CH_2)_2-O-CH_2-$ ou $-CH_2-O-(CH_2)_2-$, ou L
 representa um grupo cicloalquileno C_3-C_6 (ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno ou ciclo-hexileno), metilcicloalquileno C_3-C_6 (e. g., metilciclopropileno) ou cicloalquil C_3-C_6 metileno (e. g., ciclopropilmetileno), estando, cada um dos referidos grupos, opcionalmente substituído com, pelo menos, um substituinte (e. g., um, dois ou três substituintes, independentemente) seleccionado de hidroxilo, halogéneo (e. g., cloro, flúor, bromo ou iodo), alquilo C_1-C_4 , de um modo preferido, C_1-C_2 (e. g., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo ou t-butilo), haloalquilo C_1-C_4 , de um modo preferido, C_1-C_2 (e. g., trifluorometilo ou pentafluoroetilo), alcóxilo C_1-C_4 , de um modo preferido, C_1-C_2 (e. g., metóxilo ou etóxilo) e haloalcóxilo C_1-C_4 , de um modo preferido, C_1-C_2 (e. g., trifluorometóxilo) (tais como $-CH_2OCH(R)CH_2NH-$ ou $-NHCH_2CH(R)OCH_2-$, em que R representa metilo, hidroxilo ou metóxilo, $-CH(CH_3)-CH(OH)-$, $-CH(OH)-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH(OH)-$, $-CH(OH)CH_2-$, $-CH_2CH(OCH_3)-$ ou $-CH(OCH_3)CH_2-$), ou

L representa uma cadeia alcanotriilo C_3-C_4 , cujas extremidades estão ligadas aos átomos de carbono do anel adjacente no sistema anelar de 5 a 10 membros de G^2 para formar um anel (por exemplo, se G^2 representa um grupo fenilo não substituído e L representa uma cadeia alcanotriilo C_3 , G^2 e L formam, em conjunto, um grupo 2,3-di-hidroinden-2-ilo que tem a estrutura:



Numa forma de realização da invenção, lendo da esquerda para a direita na fórmula (I),

L representa $\text{-C(O)CH}_2\text{-}$, ou

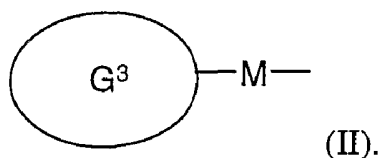
L representa alquilenos $\text{C}_2\text{-C}_4$, opcionalmente interrompido ou terminado por um átomo de oxigénio, ciclopropileno ou ciclopropilmetileno, cada um dos quais está opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente seleccionados de hidroxilo, halogéneo, metilo, trifluorometilo, metoxilo e trifluorometoxilo, ou

L representa uma cadeia alcanotriilo $\text{C}_3\text{-C}_4$, cujas extremidades estão ligadas aos átomos de carbono do anel adjacente no sistema anelar de 5 a 10 membros de G^2 para formar um anel.

Numa outra forma de realização da invenção, L representa (lendo da esquerda para a direita na fórmula (I)) $\text{-C(O)CH}_2\text{-}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-}$, $\text{-CH(CH}_3\text{)-}$, $\text{-CH(CH}_3\text{)CH}_2\text{-}$, $\text{-CH(OH)-CH(CH}_3\text{)-}$, $\text{-CH(OH)CH}_2\text{-}$, $\text{-CH(OCH}_3\text{)CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-}$, ciclopropileno, ciclopropilmetileno, ou L representa uma cadeia alcanotriilo C_3 , cujas extremidades estão ligadas aos átomos de carbono do anel adjacente no sistema anelar de 5 a 10 membros de G^2 para formar um anel.

G^2 representa um sistema anelar de 5 a 10 membros, saturado ou insaturado, que pode compreender, pelo menos, um heteroátomo anelar (e. g., um, dois, três ou quatro heteroátomos anelares, independentemente) seleccionado de azoto, oxigénio e enxofre, estando o sistema anelar opcionalmente substituído com, pelo menos, um substituinte (e. g., um, dois, três ou quatro substituintes, independentemente) seleccionado de halogéneo (e.

g., cloro, flúor, bromo ou iodo), hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, de um modo preferido, C₁-C₄, tais como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo ou n-hexilo (opcionalmente substituído por um ou mais, e. g., um, dois ou três, substituintes independentemente seleccionados de ciano, halogéneo, tais como cloro, flúor, bromo ou iodo, hidroxilo e metoxilo), alcenilo C₂-C₆, de um modo preferido, C₂-C₄ (e. g., etenilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, hex-1-enilo ou 2-metil-pent-2-enilo), alcoxilo C₁-C₆, de um modo preferido, C₁-C₄, tais como metoxilo, etoxilo, n-propoxilo ou n-butoxilo (opcionalmente substituído por um ou mais, e. g., um, dois ou três, átomos de halogéneo, tais como cloro, flúor, bromo ou iodo), -S(O)_nalquilo C₁-C₆, de um modo preferido, C₁-C₄, em que n é 0, 1 ou 2 (e. g., metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, metilsulfonilo ou etilsulfonilo), alquil C₁-C₆ carbonilamino, de um modo preferido, C₁-C₄ (e. g., metilcarbonilamino, etilcarbonilamino, n-propilcarbonilamino, isopropilcarbonilamino, n-butilcarbonilamino, n-pentilcarbonilamino ou n-hexilcarbonilamino), alquil C₁-C₆ carboniloxilo, de um modo preferido, C₁-C₄ (e. g., metilcarboniloxilo, etilcarboniloxilo, n-propilcarboniloxilo, isopropilcarboniloxilo, n-butilcarboniloxilo, n-pentilcarboniloxilo ou n-hexilcarboniloxilo), fenilo, benziloxilo, -NR⁹R¹⁰ e um grupo de fórmula

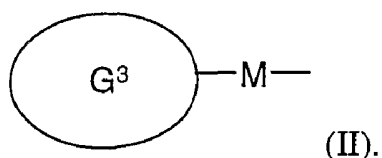


Exemplos de sistemas anelares de 5 a 10 membros, saturados ou insaturados, que podem ser utilizados em G^2 , que podem ser monocíclicos ou policíclicos (e. g. bicíclico), nos quais os dois ou mais anéis estão fundidos, incluem um ou mais de (em qualquer combinação) ciclopentilo, ciclo-hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, ciclopentenilo, ciclo-hexenilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, diazabiciclo[2.2.1]hept-2-ilo, naftilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzodioxolilo, quinolinilo, 2,3-di-hidrobenzofuranilo, tetra-hidropiranilo, pirazolilo, pirazinilo, tiazolidinilo, indanilo, tienilo, isoxazolilo, piridazinilo, tiadiazolilo, pirrolilo, furanilo, tiazolilo, indolilo, imidazolilo, pirimidinilo, benzimidazolilo, triazolilo, tetrazolilo e piridinilo. Os sistemas anelares preferidos incluem fenilo, indolilo, tienilo e piperidinilo.

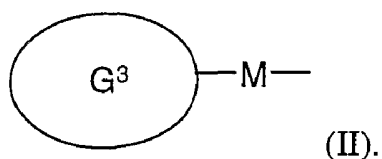
R^9 e R^{10} representam, cada um, independentemente, hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 , de um modo preferido, C_1-C_4 (e. g. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo ou n-hexilo) opcionalmente substituído por, pelo menos, um substituinte (e. g., um, dois ou três substituintes, independentemente) seleccionado de hidroxilo, halogéneo (e. g., cloro, flúor, bromo ou iodo) e alcóxilo C_1-C_6 , de um modo preferido, C_1-C_4 (e. g. metóxilo, etóxilo, n-propóxilo ou n-butoxilo).

Numa forma de realização da invenção, G^2 representa um sistema anelar de 5 a 9 membros, saturado ou insaturado, que pode compreender um heteroátomo anelar seleccionado de azoto, oxigénio e enxofre, estando o sistema anelar opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente seleccionados de halogéneo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo

C₁-C₄ (opcionalmente substituído por um ou mais, e. g., um, dois ou três, substituintes independentemente seleccionados de ciano, halogéneo, tais como cloro, flúor, bromo ou iodo, hidroxilo e metoxilo), alcenilo C₂-C₄, alcoxilo C₁-C₄ (opcionalmente substituído por um ou mais, e. g., um, dois ou três, átomos de halogéneo, tais como cloro, flúor, bromo ou iodo), -S(O)_nalquilo C₁-C₄, em que n é 0, 1 ou 2, alquil C₁-C₄ carbonilamino, alquil C₁-C₄ carboniloxilo, fenilo, benziloxilo, -NR⁹R¹⁰ e um grupo de fórmula



Noutra forma de realização, G² representa um sistema anelar de 5 a 9 membros, saturado ou insaturado, que pode compreender um heteroátomo anelar seleccionado de azoto e enxofre (e. g., fenilo, indolilo, tienilo ou piperidinilo), estando o sistema anelar opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente seleccionados de halogéneo, alquilo C₁-C₄ e um grupo de fórmula



Numa forma de realização da invenção, M representa uma ligação, -O- ou -C≡C-. Ainda noutra forma de realização, M representa uma ligação.

G³ representa um sistema anelar insaturado de 5 a 10 membros que pode compreender, pelo menos, um heteroátomo anelar (e. g., um, dois, três ou quatro heteroátomos anelares, independentemente) seleccionado de azoto, oxigénio e enxofre, estando o sistema anelar opcionalmente substituído com, pelo menos, um substituinte (e. g., um, dois, três ou quatro substituintes, independentemente) seleccionado de halogéneo (e. g., cloro, flúor, bromo ou iodo), hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, de um modo preferido, C₁-C₄, tais como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo ou n-hexilo (opcionalmente substituído por um ou mais, e. g., um, dois ou três, substituintes independentemente seleccionados de ciano, halogéneo, tais como cloro, flúor, bromo ou iodo, hidroxilo e metoxilo), alcenilo C₂-C₆, de um modo preferido, C₂-C₄ (e. g., etenilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, hex-1-enilo ou 2-metil-pent-2-enilo), alcoxilo C₁-C₆, de um modo preferido, C₁-C₄, tais como metoxilo, etoxilo, n-propoxilo ou n-butoxilo (opcionalmente substituído por um ou mais, e. g., um, dois ou três, átomos de halogéneo, tais como cloro, flúor, bromo ou iodo), -S(O)_talquilo C₁-C₆, de um modo preferido, C₁-C₄, em que t é 0, 1 ou 2 (e. g., metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, metilsulfonilo ou etilsulfonilo), alquil C₁-C₆ carbonilamino, de um modo preferido, C₁-C₄ (e. g., metilcarbonilamino, etilcarbonilamino, n-propilcarbonilamino, isopropilcarbonilamino, n-butilcarbonilamino, n-pentilcarbonilamino ou n-hexilcarbonilamino), alquil C₁-C₆ carboniloxilo, de um modo preferido, C₁-C₄ (e. g., metilcarboniloxilo, etilcarboniloxilo, n-propilcarboniloxilo, isopropilcarboniloxilo, n-butilcarboniloxilo, n-pentilcarboniloxilo ou n-hexilcarboniloxilo), fenilo, benziloxilo e -NR¹¹R¹².

Exemplos de sistemas anelares insaturados de 5 a 10 membros que podem ser utilizados em G^3 , que podem ser monocíclicos ou policíclicos (e. g., bicíclico), nos quais os dois ou mais anéis estão fundidos, incluem um ou mais de (em qualquer combinação) ciclopentenilo, ciclo-hexenilo, fenilo, naftilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzodioxolilo, quinolinilo, 2,3-di-hidrobenzofuranilo, pirazolilo, pirazinilo, tiazolidinilo, indanilo, tienilo, isoxazolilo, piridazinilo, tiadiazolilo, pirrolilo, furanilo, tiazolilo, indolilo, imidazolilo, pirimidinilo, benzimidazolilo, triazolilo, tetrazolilo e piridinilo. Os sistemas anelares preferidos incluem fenilo, tienilo, naftilo, benzofuranilo, benzotienilo, piridinilo, pirrolilo, furanilo, benzodioxolilo, quinolinilo e 2,3-di-hidrobenzofuranilo.

R^{11} e R^{12} representam, cada um, independentemente, hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 , de um modo preferido, C_1-C_4 (e. g., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo ou n-hexilo) opcionalmente substituído por, pelo menos, um substituinte (e. g., um, dois ou três substituintes, independentemente) seleccionado de hidroxilo, halogéneo (e. g., cloro, flúor, bromo ou iodo) e alcoxilo C_1-C_6 , de um modo preferido, C_1-C_4 (e. g., metoxilo, etoxilo, n-propoxilo ou n-butoxilo).

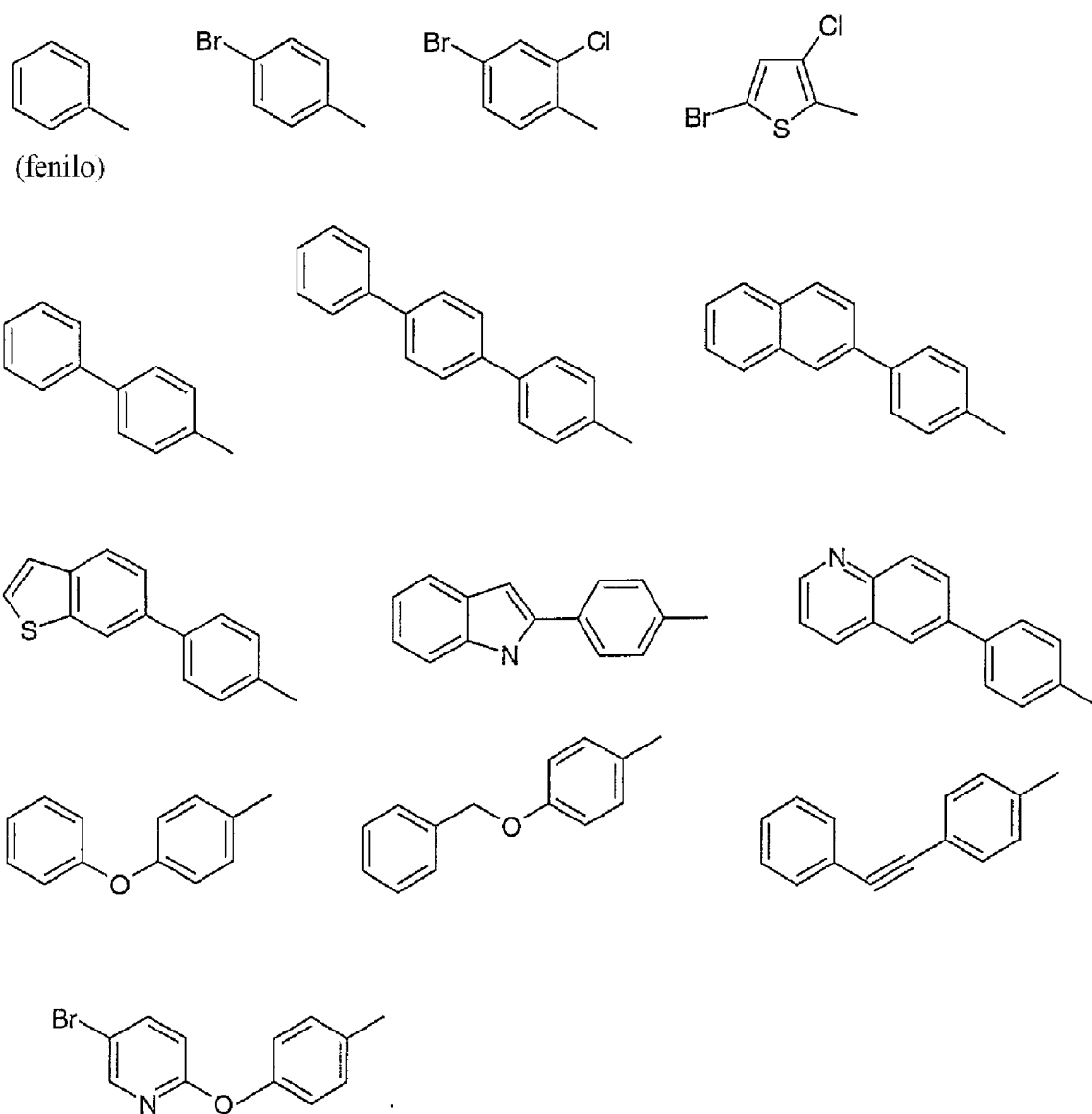
Numa forma de realização, G^3 representa um sistema anelar insaturado de 5 a 10 membros que pode compreender um ou dois heteroátomos anelares independentemente seleccionados de azoto, oxigénio e enxofre (e. g., fenilo, tienilo, naftilo, benzofuranilo, benzotienilo, piridinilo, pirrolilo, furanilo, benzodioxolilo, quinolinilo e 2,3-di-hidrobenzofuranilo), estando o sistema anelar opcionalmente substituído com um ou

dois substituintes independentemente seleccionados de halogéneo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₄ (opcionalmente substituído por um ou mais, e. g., um, dois ou três, substituintes independentemente seleccionados de ciano, halogéneo, tais como cloro, flúor, bromo ou iodo, hidroxilo e metoxilo), alcenilo C₂-C₄, alcoxilo C₁-C₄ (opcionalmente substituído por um ou mais, e. g., um, dois ou três, átomos de halogéneo, tais como cloro, flúor, bromo ou iodo), -S(O)_talquilo C₁-C₄, em que t é 0, 1 ou 2, alquil C₁-C₄ carbonilamino, alquil C₁-C₄ carboniloxilo, fenilo, benziloxilo e -NR¹¹R¹². Noutra forma de realização, G³ representa um sistema anelar insaturado de 5 a 10 membros que pode compreender um ou dois heteroátomos anelares independentemente seleccionados de azoto, oxigénio e enxofre (e. g., fenilo, tienilo, naftilo, benzofuranilo, benzotienilo, piridinilo, pirrolilo, furanilo, benzodioxolilo, quinolinilo e 2,3-di-hidrobenzofuranilo), estando o sistema anelar opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente seleccionados de halogéneo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₄ (opcionalmente substituído por um ou mais, e. g., um, dois ou três, substituintes independentemente seleccionados de ciano e halogéneo), alcoxilo C₁-C₄ (opcionalmente substituído por um ou mais, e. g., um, dois ou três, átomos de halogéneo), alquil C₁-C₄ tio, alquil C₁-C₄ carbonilamino, fenilo e benziloxilo.

Ainda numa outra forma de realização, G³ representa um sistema anelar insaturado de 5 a 10 membros que pode compreender um ou dois heteroátomos anelares independentemente seleccionados de azoto, oxigénio e enxofre (e. g., fenilo, tienilo, naftilo, benzofuranilo, benzotienilo, piridinilo, pirrolilo, furanilo, benzodioxolilo, quinolinilo e 2,3-di-hidrobenzofuranilo), estando o sistema anelar opcionalmente substituído com um ou

dois substituintes independentemente seleccionados de flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, cianometilo, trifluorometilo, metoxilo, trifluorometoxilo, metiltio, metilcarbonilo (acetilo), metilcarbonilamino (acetilamino), fenilo e benziloxilo.

Valores, em particular, para G^2 incluem o seguinte:



Numa forma de realização da invenção:

X representa -NH- ou -N(CH₃)-;

Y representa NH;

Z¹ e Z² representam ambos um átomo de oxigénio;

R¹ representa hidrogénio ou metilo;

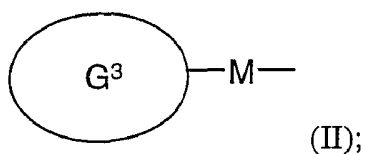
R² representa hidrogénio;

R³ representa hidrogénio;

L representa -C(O)CH₂-, -(CH₂)₂-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₃)CH₂-,
-CH(OH)-CH(CH₃)-, -CH(OH)CH₂-, -CH(OCH₃)CH₂-, -CH₂-O-(CH₂)₂,
ciclopropileno, ciclopropilmetileno, ou

L representa uma cadeia alcanotriilo C₃, cujas extremidades
estão ligadas aos átomos de carbono do anel adjacente no
sistema anelar de 5 a 9 membros de G² para formar um anel;

G² representa um sistema anelar de 5 a 9 membros, saturado
ou insaturado, que pode compreender um heteroátomo anelar
seleccionado de azoto e enxofre, estando o sistema anelar
opcionalmente substituído com um ou dois substituintes
independentemente seleccionados de halogéneo, alquilo C₁-C₄
e um grupo de fórmula



M representa uma ligação, -O- ou -C≡C-; e

G³ representa um sistema anelar insaturado de 5 a 10 membros que pode compreender um ou dois heteroátomos anelares independentemente seleccionados de azoto, oxigénio e enxofre, estando o sistema anelar opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente seleccionados de flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, cianometilo, trifluorometilo, metoxilo, trifluorometoxilo, metiltio, metilcarbonilo, metilcarbonilamino, fenilo e benziloxilo.

Exemplos de compostos da invenção incluem:

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-etil]-acetamida,

N-[2-(4'-Ciano-bifenil-4-il)-etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-fenil-ciclopropil)-acetamida,

N-[2-(4-Clorofenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-(2-Bifenil-4-il-etil)-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(7-metil-1H-indol-3-il)etil]-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-fenoxifenil)etil]-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-fluorofenil)etil]-acetamida,

N-[2-(4-Bromofenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(2,4-Diclorofenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(4'-Benziloxi-bifenil-4-il)-etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-[2-(4-tiofen-3-il-fenil)etil]-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-[2-(4-tiofen-2-il-fenil)etil]-acetamida,

N-[2-(4'-Cloro-bifenil-4-il)-etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-[2-(4'-metilsulfanil-bifenil-4-il)etil]-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-[2-(3'-nitro-bifenil-4-il)etil]-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-[2-(4'-metil-bifenil-4-il)etil]-acetamida,

N-[2-(3'-Acetilamino-bifenil-4-il)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-[2-(4-naftalen-2-il-fenil)etil]-acetamida,

N-[2-(3',5'-Dicloro-bifenil-4-il)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(3'-metil-bifenil-4-il)etil]-acetamida,

N-[2-(4-Benzofuran-2-il-fenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(3'-metoksi-bifenil-4-il)etil]-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-[1,1';4',1'']terfenil-4-iletil)-acetamida,

N-[2-(4'-Acetil-bifenil-4-il)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(4-Benzo[b]tiofen-2-il-fenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(4'-Cianometil-bifenil-4-il)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-piridin-3-il-fenil)etil]-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-{2-[4-(1H-pirrol-2-il)fenil]etil}-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-furan-3-il-fenil)etil]-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-furan-2-il-fenil)etil]-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-tiofen-2-il-etil)-acetamida,

N-[2-(4-terc-Butilfenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(4-Clorofenil)-1-metiletil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]metil}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamida,

N-2,3-Di-hidro-1H-inden-2-il-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamida,

N-[2-(4-Clorofenil)etil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamida,

N-[2-(4-Clorofenil)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamida,

N-[2-(4'-Ciano-1,1'-bifenil-4-il)etil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamida,

N-[2-(4'-Fluoro-1,1'-bifenil-4-il)etil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)propil]-acetamida,

N-[(1*S*,2*R*)-2-(4'-Metoxibifenil-4-il)ciclopropil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[(1*S*,2*R*)-2-(4'-Cianobifenil-4-il)ciclopropil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[(1*S*,2*R*)-2-(4'-Acetilbifenil-4-il)ciclopropil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-{(1*S*,2*R*)-2-[4'-(Acetilamino)bifenil-4-il]ciclopropil}-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(4'-Cianobifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-[2-(3'-metoxibifenil-4-il)etil]-acetamida,

N-[2-(4'-Ciano-3'-metilbifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-metil-*N*-(2-feniletil)-acetamida,

N-[1-(4-Clorofenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-(2-hidroxi-1-metil-2-feniletil)-acetamida,

N-{2-[4-(1,3-Benzodioxol-5-il)fenil]propil}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-[2-(3'-metosibifenil-4-il)propil]-acetamida,

N-{2-[3'-(Acetilamino)bifenil-4-il]propil}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(3'-Acetilbifenil-4-il)propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(4'-Acetilbifenil-4-il)propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-{2-[4-(1-Benzotien-2-il)fenil]propil}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(3'-Cianobifenil-4-il)propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(4'-Cianobifenil-4-il)propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-[2-(4'-fluoro-3'-metilbifenil-4-il)propil]-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-{2-[3'-(metiltio)bifenil-4-il]propil}-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-{2-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]propil}-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4'-metoxi-3'-metilbifenil-4-il)propil]-acetamida,

N-{2-[4-(2,3-Di-hidro-1-benzofuran-5-il)fenil]propil}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-{2-[3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]propil}-acetamida,

N-[2-(3',4'-Dimetoxibifenil-4-il)propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-quinolin-3-ilfenil)propil]-acetamida,

N-[2-(4'-Ciano-3'-metilbifenil-4-il)propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(1,3-Benzodioxol-5-il)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[5-(3-metoxifenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-acetamida,

N-{5-[3-(Acetilamino)fenil]-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(3-Acetilfenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(4-Acetilfenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(1-Benzotien-2-il)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(3-Cianofenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(4-Cianofenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-[5-(4-fluoro-3-metilfenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-{5-[3-(metiltio)fenil]-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il}-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-[5-(6-metoxipiridin-3-il)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-[5-(4-metoksi-3-metilfenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-acetamida,

N-[5-(2,3-Di-hidro-1-benzofuran-5-il)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamida,

N-[5-(3,4-Dimetoxifenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(4'-Fluorobifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-{2-[4-(1,3-Benzodioxol-5-il)fenil]propil}-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(3'-Metoxibifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-{2-[4-(1-Benzotien-2-il)fenil]propil}-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(3'-Cianobifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(4'-Fluoro-3'-metilbifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(4-Metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-{2-[3'-(metiltio)bifenil-4-il]propil}-acetamida,

N-{2-[4-(6-Metoxipiridin-3-il)fenil]propil}-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(4'-Metoksi-3'-metilbifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-{2-[4-(2,3-Di-hidro-1-benzofuran-5-il)fenil]propil}-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(4-Metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-{2-[3'-(trifluorometoksi)bifenil-4-il]propil}-acetamida,

N-[2-(3',4'-Dimetoxibifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(4-Metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-[2-(4-quinolin-3-ilfenil)propil]-acetamida,

N-[5-(4-Fluorofenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(1,3-Benzodioxol-5-il)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(3-Metoxifenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-{5-[3-(Acetilamino)fenil]-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il}-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(3-Acetilfenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(4-Acetilfenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(1-Benzotien-2-il)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(3-Cianofenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(4-Cianofenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(4-Fluoro-3-metilfenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(4-Metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-{5-[3-(metiltio)fenil]-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il}-acetamida,

N-[5-(6-Metoxipiridin-3-il)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(4-Metoxi-3-metilfenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(2,3-Di-hidro-1-benzofuran-5-il)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(4-Metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-{5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il}-acetamida,

N-[5-(3,4-Dimetoxifenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(4-Ciano-3-metilfenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-(2-{4-[4(trifluorometil)fenoxi]fenil}etil)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-{2-[4-(4-metoxifenoxi)fenil]etil}-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]fenil}etil)-acetamida,

N-{2-[4-(4-Clorofenoxi)fenil]etil}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-{2-[4-(4-Acetilfenoxi)fenil]etil}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-{2-[4-(piridin-3-iloxi)fenil]etil}-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-{4-[(6-metoxipiridin-3-il)oxi]fenil}etil)-acetamida,

N-{2-[4-(4-Cianofenoxi)fenil]etil}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-{2-[4-(4-metilfenoxi)fenil]etil}-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-{2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]etil}-acetamida,

N-(2-Bifenil-4-il-2-hidroxi-etil)-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(1,1'-Bifenil-4-il)-2-metoxietil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(1,1'-Bifenil-4-il)-etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-metilacetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-[2-(4-feniletinil-piperidin-1-il)etil]-acetamida,

N-{2-[(4-Bromobenzil)oxi]etil}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(1,1'-Bifenil-4-il)-2-oxoetil(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetato,

e seus os sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

Entender-se-á que os substituintes, em particular, e o número de substituintes nos compostos da invenção são seleccionados de modo a evitar combinações estericamente indesejáveis.

Cada composto exemplificado representa um aspecto particular e independente da invenção.

Entender-se-á que os compostos de acordo com a invenção podem conter um ou mais átomos de carbono substituídos de forma assimétrica. A presença de um ou mais desses centros assimétricos (centros quirais) em compostos de acordo com a invenção pode dar origem a estereoisómeros e, em cada caso, deve entender-se que a invenção abrange todos os referidos estereoisómeros, incluindo enantiómeros e diastereoisómeros, e misturas que incluem suas misturas racémicas. Os racematos podem ser separados em formas individuais opticamente activas utilizando processos conhecidos (cf. Advanced Organic Chemistry:

3ª Edição: autor J March, p 104-107) incluindo, por exemplo, a formação de derivados de diastereoisómeros que possuem espécies auxiliares opticamente activas convenientes seguido de separação e, em seguida, clivagem das espécies auxiliares.

Quando existem centros opticamente activos nos compostos da invenção, descrevem-se todas as formas individuais opticamente activas e combinações destas como formas de realização específicas individuais da invenção, bem como os seus racematos correspondentes.

Quando existem tautómeros nos compostos da invenção, descrevem-se todas as formas tautoméricas individuais e combinações destas como formas de realização específicas individuais da invenção.

Os compostos da invenção podem ser proporcionados como sais ou solvatos farmacêuticamente aceitáveis. Estes incluem sais de adição de ácido, tais como sais de cloridrato, bromidrato, citrato, tosilato e maleato e sais formados com ácido fosfórico e sulfúrico. Noutro aspecto, sais adequados são sais de base, tais como um sal de metal alcalino, por exemplo, sódio ou potássio, um sal de metal alcalino-terroso, por exemplo, cálcio ou magnésio, ou sal de amina orgânica, por exemplo, trietilamina. Exemplos de solvatos incluem hidratos.

Os compostos de fórmula (I) possuem actividade como fármacos. Como anteriormente referido, os compostos da invenção são inibidores de metaloproteinase, em particular, são inibidores de MMP12 e podem ser utilizados no tratamento de doenças ou estados mediados por MMP12, tais como asma, rinite, doenças pulmonares obstrutivas crónicas (COPD), artrite (tais

como artrite reumatóide e osteoartrite), aterosclerose e restenose, cancro, invasão e metástase, doenças que envolvem a destruição de tecido, desprendimento de próteses da articulação do quadril, doença periodontal, doença fibrótica, enfarte e doença cardíaca, fibrose hepática e renal, endometriose, doenças relacionadas com o enfraquecimento da matriz extracelular, insuficiência cardíaca, aneurismas da aorta, doenças relacionadas com o CNS, tais como doença de Alzheimer e Esclerose Múltipla (MS), e distúrbios hematológicos.

Os compostos da invenção mostram um perfil favorável de selectividade. Apesar de não se desejar estar limitado pelas considerações teóricas, acredita-se que os compostos da invenção apresentam uma inibição selectiva para qualquer uma das indicações acima relativamente a qualquer actividade inibidora de MMP1, como exemplo não limitativo, podem apresentar um factor de selectividade de 100-1000, relativamente a qualquer actividade inibidora de MMP1.

Em conformidade, a presente invenção proporciona um composto de fórmula (I), ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável, como aqui definido anteriormente para utilização em terapêutica.

Noutro aspecto, a invenção proporciona a utilização de um composto de fórmula (I), ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável, como aqui definido anteriormente, no fabrico de um medicamento para utilização em terapêutica.

No contexto da presente descrição, o termo "terapêutica" também inclui "profilaxia", a não ser que haja indicações

específicas em contrário. Os termos "terapêutico" e "terapeuticamente" devem ser interpretados em conformidade.

Para as utilizações terapêuticas acima referidas, a dosagem administrada irá variar, com certeza, de acordo com o composto utilizado, o modo de administração, o tratamento desejado e o distúrbio indicado. A dosagem diária do composto de fórmula (I)/sal/solvato (ingrediente activo) pode estar na gama desde 0,001 mg/kg até 75 mg/kg, em particular, desde 0,5 mg/kg até 30 mg/kg. Esta dose diária pode ser dada em doses divididas, se necessário. Tipicamente, as formas de dosagem unitárias irão conter cerca de 1 mg a 500 mg de um composto desta invenção.

Os compostos de fórmula (I) e os seus sais e solvatos farmacêuticamente aceitáveis podem ser utilizados por si só mas serão geralmente administrados na forma de uma composição farmacêutica em que o composto/sal/solvato de fórmula (I) (ingrediente activo) está em associação com um adjuvante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável. Dependendo do modo de administração, a composição farmacêutica irá compreender, de um modo preferido, desde 0,05 até 99% p (percentagem em peso), de um modo mais preferido, desde 0,10 até 70% p, de ingrediente activo, e desde 1 até 99,95% p, de um modo mais preferido, desde 30 até 99,90% p, de um adjuvante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável, todas as percentagens em peso com base na composição total.

Assim, a presente invenção também proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I), ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável, como aqui definido anteriormente, em associação com um adjuvante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

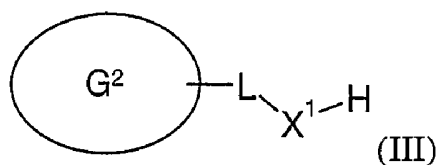
A invenção proporciona ainda um processo para a preparação de uma composição farmacêutica da invenção que compreende a mistura de um composto de fórmula (I), ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável, como aqui definido anteriormente, com um adjuvante, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

As composições farmacêuticas desta invenção podem ser administradas, de um modo corrente, para a doença ou estado que se deseja tratar, por exemplo, por administração oral, tópica, parentérica, bucal, nasal, vaginal ou rectal ou por inalação. Para tal, os compostos desta invenção podem ser formulados por meios conhecidos na técnica na forma de, por exemplo, comprimidos, cápsulas, soluções aquosas ou em óleo, suspensões, emulsões, cremes, unguentos, géis, soluções nasais para pulverização, supositórios, pós finamente divididos ou aerossóis para inalação, e para utilização parentérica (incluindo intravenosa, intramuscular ou infusão) soluções ou suspensões esterilizadas, aquosas ou em óleo, ou emulsões esterilizadas.

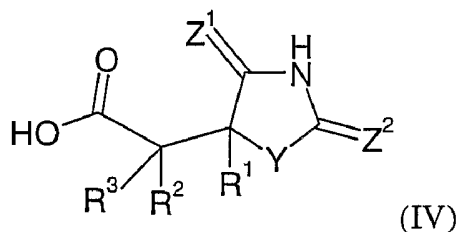
Além dos compostos da presente invenção, a composição farmacêutica desta invenção também pode conter, ou ser co-administrada (em simultâneo ou sequencialmente) com, um ou mais agentes farmacológicos importantes no tratamento de uma ou mais doenças ou condições referidas aqui acima, tal como o produto "Symbicort" (marca registada).

Preparação dos compostos da invenção

A presente invenção proporciona ainda um processo para a preparação de um composto de fórmula (I), ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável, como definido acima, que compreende a reacção de um composto de fórmula



e em que X, L e G^2 são como definidos na fórmula (I), com um ácido carboxílico activado de fórmula



em que Y, Z^1 , Z^2 , R^1 , R^2 e R^3 são como definidos na fórmula (I); e formando, opcionalmente, um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável.

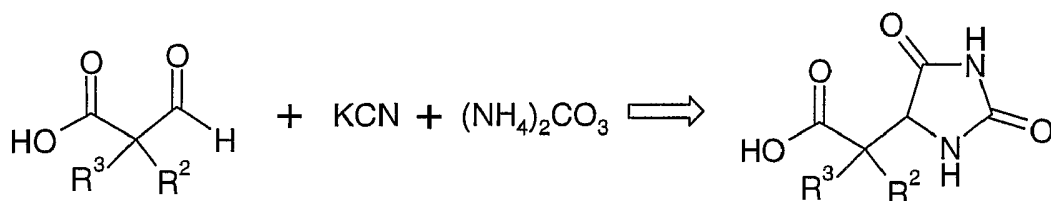
No processo, a reacção entre os compostos de fórmulas (III) e (IV) representa um acoplamento simples de amida ou éster, bem conhecido pelos peritos na técnica. O ácido carboxílico de fórmula (IV) deve ser activado de algum modo, por exemplo, como o haleto de ácido, anidrido, derivado acilureia ou acilo de N-hidroxissuccinimida. Para uma descrição geral da preparação de amidas e ésteres ver, por exemplo, Carey, F.A. e Sundberg, J., *Advanced Organic Chemistry*, 3ª Edição, pp 144-152, 1990.

Entender-se-á pelos peritos na técnica que nos processos da presente invenção, determinados grupos funcionais, tais como grupos hidroxilo ou amino nos reagentes de partida, ou compostos intermediários, podem ter de ser protegidos por grupos protectores. Assim, a preparação dos compostos da invenção pode envolver, em várias fases, a adição e remoção de um ou mais grupos protectores.

A protecção e desprotecção de grupos funcionais está descrita em "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) e "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edição, T.W. Greene e P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Os compostos de fórmulas (III), (IV) ou estão comercialmente disponíveis ou são conhecidos na literatura ou podem ser preparados utilizando técnicas conhecidas.

Por exemplo, os compostos de fórmula (IV), em que R^1 representa um átomo de hidrogénio, Y representa NH e Z^1 e Z^2 representam ambos oxigénio, podem ser preparados de acordo com o esquema reaccional a seguir:



Intermediário 1

Outros métodos estão disponíveis para preparar compostos de fórmula (IV). Por exemplo, uma vasta gama de α -aminoácidos são úteis como sintões para dioxo-imidazolidinas. É bem conhecido que sais de ácido ciânico, ureia ou ácido tiociânico, em conjunto com um sal de amónio, reagem com α -aminoácidos para formar estes heterociclos (Anteunis, M.J.O.; Spiessens, L.; Witte, M. De; Callens, R.; Reyniers, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, EN, 96, 6, 1987, 459-466; Dakin; *Am. Chem. J.*, 44, 1910, 49; Haurowitz et al., *J. Biol. Chem.*, 224, 1957).

Vários ácidos adequados de dioxo-imidazolidina estão comercialmente disponíveis ou estão descritos na literatura como indicado a seguir (a não ser que de outro modo indicado, os números entre parêntesis são números de registo CAS):

Ácido (2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)-acético (5427-26-9, 26184-52-1, 26184-53-2, 67337-71-7);

Ácido (3-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)-acético (26972-46-3);

Ácido (2,5-dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)-acético (62985-01-7);

Ácido (4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)-acético (número de registo beilstein 145446);

Ácido 4-imidazolidina-acético, 4-(hidroximetil)-2,5-dioxo-, (4R)- (9Cl) (391870-39-6);

Ácido 4-imidazolidina-acético, 4-(4-clorofenil)-2,5-dioxo- (9Cl) (250352-11-5);

Ácido 4-imidazolidina-acético, α -metil-2,5-dioxo- (9Cl)
(184681-52-5);

Ácido 1,3-diazaespiro[4.4]nonano-6-carboxílico, 2,4-dioxo-,
cis- (9Cl) (147676-21-9);

Ácido 1,3-diazaespiro[4.5]decano-6-carboxílico, 2,4-dioxo-
(7Cl, 8Cl) (947-10-4);

Ácido 4,4-imidazolidinadiacético, 2,5-dioxo- (8Cl, 9Cl)
(5624-17-9); e

Ácido 4-imidazolidina-acético, 4-hidroxi-2,5-dioxo- (9Cl)
(78703-76-1).

A presente invenção será agora explicada por referência aos seguintes exemplos ilustrativos.

Processos gerais

Os RMN de ^1H e RMN de ^{13}C foram registados num instrumento Varian *unity* Inova de 400 MHz ou num Varian *Mercury-VX* de 300 MHz. Os picos centrais de clorofórmio-*d* (δ_{H} 7,27 ppm), sulfóxido de dimetilo-*d*₆ (δ_{H} 2,50 ppm) ou metanol-*d*₄ (δ_{H} 3,31 ppm) foram utilizados como referências internas. Os espectros de massa de baixa resolução foram obtidos num sistema Agilent 100 LC-MS equipado com uma câmara de ionização APCI. A cromatografia em coluna foi realizada utilizando sílica gel (0,063-0,2 mm) (Merck). A não ser que de outro modo indicado, os materiais de partida estavam comercialmente disponíveis. Todos os solventes e

reagentes comerciais eram de grau analítico e utilizados como recebidos.

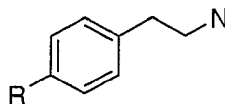
Abreviaturas:

NMP:	1-metil-2-pirolidinona
TFA:	ácido trifluoroacético
HOBt:	1-hidroxibenzotriazole
PdCl ₂ (dppf):	complexo de bis(difenilfosfino)ferroceno-cloreto de paládio(II) diclorometano
THF:	tetra-hidrofurano
BOC:	terc-butoxicarbonilo
EtOH:	etanol
EtOAc:	acetato de etilo
TLC:	cromatografia em camada fina
DMSO:	sulfóxido de dimetilo
PEG:	polietilenoglicol

Exemplos

A. Processo geral para a preparação de 2-(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-il)-acetamidas

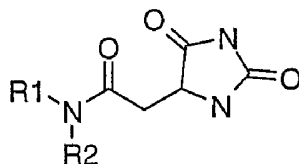
I. Preparação de aminas não comerciais



Foi dissolvida, em 4 mL de THF (seco, peneiros moleculares), 2-(4-bromo-fenil)-etilamina (2 mmol, 400 mg) e foi adicionado, lentamente, dicarbonato de di-terc-butilo (1,2 eq, 2,4 mmol, 520 mg). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente, durante 1 hora, antes de ser diluída com 100 mL de acetato de etilo e lavada com 100 mL de NaHCO₃/aq sat. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e evaporada à secura. A amina protegida com BOC foi dissolvida numa mistura de 10 mL de tolueno, 2,5 mL de etanol e 2,5 mL de Na₂CO₃/aq a 2 M. Foi adicionado PdCl₂(dppf) (0,03 eq, 50 mg) em conjunto com um ácido borónico correspondente (1,05 eq, 2,1 mmol). A solução foi desgaseificada com azoto e o vaso foi selado antes de ser agitado, durante a noite, a 80 °C. A mistura reaccional foi diluída com 50 mL de tolueno e 50 mL de água. Após mistura, a camada orgânica foi directamente transferida para uma coluna de sílica e purificada por cromatografia (tolueno-acetato de etilo). Para remover o grupo protector, o composto foi agitado numa mistura de 5 mL de HCl conc. em 10 mL de THF durante 30 min. Tornou-se a solução neutra com NaOH/aq a 1 M e extraída

com diclorometano (2x). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas e evaporadas à secura. As aminas foram utilizadas na síntese de amida sem qualquer outra purificação.

II. Acoplamento de aminas a ácido 5-hidantoinacético:- síntese de amida



Foi misturado 600 µL de uma solução de ácido 5-hidantoinacético a 0,15 M em NMP com 98 mg de resina de carbodiimida ligada a poliestireno (carga de 1,28 mmol/g). Foi adicionado, à mistura, 340 µL de uma solução de HOBT a 0,3 M em NMP e submetida a agitação em vórtice, durante 10 minutos, antes de ser adicionado 200 µL de uma solução da amina correspondente a 0,3 M em NMP. As misturas reacionais foram submetidas a agitação em vórtice durante a noite, à temperatura ambiente, em vasos selados. A resina foi removida por filtração e a solução foi evaporada à secura. Os produtos foram purificados numa coluna C₁₈ HPLC semiprep (H₂O:CH₃CN, tampão de TFA a 0,1%, gradiente de CH₃CN de 10% a 95%, 10 min).

As seguintes 2-(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-il)-acetamidas foram preparadas de acordo com o processo geral A apresentado acima.

Exemplo 1

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-etil]-acetamida

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,56 (1H, s); 8,07 (1H, t); 7,71-7,65 (2H, m); 7,59-7,55 (2H, m); 7,32-7,24 (4H, m); 4,23-4,19 (1H, m); 3,35-3,26 (2H, m); 2,75 (2H, t) 2,56-2,37 (2H, m)

APCI-MS m/z: 356,4 [MH^+]

Exemplo 2

N-[2-(4'-Ciano-bifenil-4-il)-etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,56 (1H, s); 8,07 (1H, t); 7,92-7,84 (4H, m); 7,79 (1H, s); 7,69 (2H, d); 7,35 (2H, d); 4,21 (1H, t); 3,37-3,27 (2H, m); 2,78 (2H, t); 2,75-2,36 (2H, m)

APCI-MS m/z: 363,4 [MH^+]

Exemplo 3

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-fenil-ciclopropil)-acetamida

APCI-MS m/z: 274,3 [MH^+]

Exemplo 4

N-[2-(4-Clorofenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 296,3 [MH⁺]

Exemplo 5

N-(2-Bifenil-4-il-etil)-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 338,4 [MH⁺]

Exemplo 6

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(7-metil-1H-indol-3-il)etil]-acetamida

APCI-MS m/z: 315,3 [MH⁺]

Exemplo 7

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-fenoxifenil)etil]-acetamida

APCI-MS m/z: 354,4 [MH⁺]

Exemplo 8

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-fluorofenil)etil]-acetamida

APCI-MS m/z: 280,3 [MH⁺]

Exemplo 9

N-[2-(4-Bromofenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 340,3; 342,3 [MH⁺]

Exemplo 10

N-[2-(2,4-Diclorofenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 330,3; 332,3 [MH⁺]

Exemplo 11

N-[2-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-etil]-2-(2,5-(dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 372,4 [MH⁺]

Exemplo 12

N-[2-(4'-Benziloxi-bifenil-4-il)-etil]-2-(2,5-dioxiimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 444,5 [MH⁺]

Exemplo 13

2-(2,5-Dioxiimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-tiofen-3-il-fenil)etil]-acetamida

APCI-MS m/z: 344,3 [MH⁺]

Exemplo 14

2-(2,5-Dioxiimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-tiofen-2-il-fenil)etil]-acetamida

APCI-MS m/z: 344,3 [MH⁺]

Exemplo 15

N-[2-(4'-Cloro-bifenil-4-il)-etil]-2-(2,5-dioxiimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 372,3 [MH⁺]

Exemplo 16

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4'-metilsulfanil-bifenil-4-il)etil]-acetamida

APCI-MS m/z: 384,4 [MH⁺]

Exemplo 17

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(3'-nitro-bifenil-4-il)etil]-acetamida

APCI-MS m/z: 383,4 [MH⁺]

Exemplo 18

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4'-metil-bifenil-4-il)etil]-acetamida

APCI-MS m/z: 352,4 [MH⁺]

Exemplo 19

N-[2-(3'-Acetilamino-bifenil-4-il)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 395,4 [MH⁺]

Exemplo 20

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-naftalen-2-il-fenil)etil]-acetamida

APCI-MS m/z: 388,4 [MH⁺]

Exemplo 21

N-[2-(3',5'-Dicloro-bifenil-4-il)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 406,3; 408,4 [MH⁺]

Exemplo 22

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(3'-metil-bifenil-4-il)etil]-acetamida

APCI-MS m/z: 352,4 [MH⁺]

Exemplo 23

N-[2-(4-Benzofuran-2-il-fenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 378,4 [MH⁺]

Exemplo 24

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(3'-metoxi-bifenil-4-il)etil]-acetamida

APCI-MS m/z: 368,3 [MH⁺]

Exemplo 25

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-[1,1';4',1'']terfenil-4-iletil)-acetamida

APCI-MS m/z: 414,4 [MH⁺]

Exemplo 26

N-[2-(4'-Acetil-bifenil-4-il)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 380,4 [MH⁺]

Exemplo 27

N-[2-(4-Benzo[b]tiofen-2-il-fenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 394,4 [MH⁺]

Exemplo 28

N-[2-(4'-Cianometil-bifenil-4-il)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 377,4 [MH⁺]

Exemplo 29

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-piridin-3-il-fenil)etil]-acetamida

APCI-MS m/z: 339,4 [MH⁺]

Exemplo 30

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-{2-[4-(1H-pirrol-2-il)fenil]etil}-acetamida

APCI-MS m/z: 327,4 [MH⁺]

Exemplo 31

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-furan-3-il-fenil)etil]-acetamida

APCI-MS m/z: 328,4 [MH⁺]

Exemplo 32

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-furan-2-il-fenil)etil]-acetamida

APCI-MS m/z: 328,4 [MH⁺]

Exemplo 33

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-tiofen-2-il-etil)-acetamida

APCI-MS m/z: 268,3 [MH⁺]

Exemplo 34

N-[2-(4-terc-Butilfenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 318,4 [MH⁺]

Exemplo 35

N-[2-(4-Clorofenil)-1-metiletil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamida

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,55 (1H, d); 7,88 (1H, dd); 7,76 (1H, d); 7,33-7,31 (2H, m); 7,21-7,19 (2H, m);

4,19-4,16 (1H, m); 3,94-3,88 (1H, m); 2,77-2,32 (4H, m); 0,99 (3H, dd)

APCI-MS m/z: 310,3 [MH⁺]

Exemplo 36

N-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]metil}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamida

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,53 (1H, d); 7,95 (1H, t); 7,73 (1H, s); 7,33-7,25 (4H, m); 4,18-4,15 (1H, m); 3,39-3,22 (2H, m); 2,54-2,37 (2H, m); 0,90-0,88 (2H, m); 0,76-0,73 (2H, m)

APCI-MS m/z: 322,3 [MH⁺]

Exemplo 37

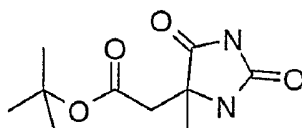
N-2,3-Di-hidro-1H-inden-2-il-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamida

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,54 (1H, d); 8,24 (1H, d); 7,82 (1H, s); 7,22-7,20 (2H, m); 7,16-7,13 (2H, m); 4,47-4,42 (1H, m); 4,22-4,19 (1H, m); 3,19-3,12 (2H, m); 2,80-2,72 (2H, m); 2,54-2,36 (2H, m)

APCI-MS m/z: 274,2 [MH⁺]

B. Processo geral para a preparação de (4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamidas

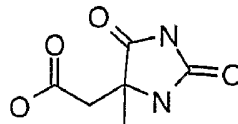
I. acetato de terc-butil(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-ilo)



Foi suspenso, num tubo selado, em EtOH (2 mL) e H₂O (2 mL), acetoacetato de terc-butilo (200 mg; 1,3 mmol), KCN (165 mg; 2,5 mmol) e (NH₄)₂CO₃ (605 mg; 6,3 mmol). A mistura foi aquecida a 85-90 °C e uma solução foi obtida, o aquecimento foi prolongado durante a noite. A solução resultante, ligeiramente amarela, foi deixada a arrefecer até à temperatura ambiente e um precipitado foi formado. A mistura foi tornada neutra com NaHSO₄ (aq) a 5% e diluída com H₂O (30 mL). A pasta foi extraída com EtOAc (2 x 50 mL). A fase orgânica foi seca (Na₂SO₄), filtrada e evaporada para dar o composto em epígrafe como um sólido incolor. Obteve-se 210 mg (rendimento de 73%).

RMN de ¹H (DMSO-D₆): δ 10,58 (1H, s), 7,91 (1H, s), 2,76 + 2,39 (1H cada, ABq), 1,35 (9H, s), 1,23 (3H, s) ppm.

II. ácido (4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acético



A desprotecção proporcionou o composto em epígrafe.

As seguintes (4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamidas foram preparadas por acoplamento da amina apropriada com ácido (4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acético pelo processo geral A acima.

Exemplo 38

N-[2-(4-Clorofenil)etil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamida

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,42 (1H, s); 7,94 (1H, t); 7,35 (1H, s); 7,35-7,31 (2H, m); 7,24-7,21 (2H, m); 3,21 (2H, q); 2,67 (2H, dd); 2,53-2,36 (2H, m); 1,21 (3H, s)

APCI-MS m/z: 310,3 [MH^+]

Exemplo 39

N-[2-(4-Clorofenil)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamida

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,42 (1H, m); 7,89-7,86 (1H, m); 7,65-7,64 (1H, m); 7,35-7,32 (2H, m); 7,24-7,22 (2H, m); 3,19-3,09 (2H, m); 2,87-2,77 (1H, m); 2,53-2,37 (2H, m); 1,19 (3H, d); 1,14 (3H, d)

APCI-MS m/z: 324,4 [MH^+]

Exemplo 40

N-[2-(4'-Ciano-1,1'-bifenil-4-il)etil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamida

APCI-MS m/z: 377,3 [MH^+]

Exemplo 41

N-[2-(4'-Fluoro-1,1'-bifenil-4-il)etil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamida

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,42 (1H, s); 7,99 (1H, t); 7,97-7,65 (3H, m); 7,56 (2H, d); 7,30-7,24 (4H, m); 3,28-3,23 (2H, m); 2,73-2,70 (2H, m); 2,54-2,39 (2H, m); 1,22 (3H, s)

APCI-MS m/z: 370,4 [MH^+]

Exemplo 42

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)propil]-acetamida

a) 2-(4-Bromo-fenil)-propilamina

Foi dissolvida 2-fenil-propilamina (1 g, 7,4 mmol) em n-hexano (30 mL) e HBr/aq (5 gotas) em conjunto com ZnBr em sílica (1,75 mmol/g, 1 g). Foi lentamente adicionado Br₂ (14,8 mmol, 900 µL) e a pasta foi agitada durante a noite. A pasta foi diluída com acetato de etilo (300 mL) e lavada com Na₂CO₃ a 2 M (300 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e evaporada à secura. A purificação e separação de regioisômeros foi realizada numa coluna C₁₈ HPLC semi prep (H₂O:CH₃CN, tampão de NH₄OAc a 1%, gradiente de CH₃CN de 10% a 60%, 30 min). Rendimento de 23%

b) Éster terc-butílico do ácido [2-(4-bromo-fenil)-propil]-carbâmico

Foi dissolvida, em 50 mL de THF (seco, peneiros moleculares), 2-(4-bromo-fenil)-propilamina (18,7 mmol, 4 g) e foi adicionado, lentamente, dicarbonato de di-terc-butilo (1,2 eq, 23 mmol, 5 g). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente, durante 1 hora, antes de ser diluída com 300 mL de acetato de etilo e lavada com 300 mL de NaHCO₃/aq sat. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e evaporada à secura.

c) Éster terc-butílico do ácido [2-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propil]-carbâmico

A amina protegida com BOC, obtida em b) acima, foi dissolvida numa mistura de 10 mL de tolueno, 2,5 mL de etanol e 2,5 mL de Na₂CO₃/aq a 2 M. Foram adicionados PdCl₂(dppf) (0,03 eq, 50 mg) e ácido 4-fluorobenzenoborónico (1,05 eq, 2,1 mmol). A solução foi desgaseificada com azoto e o vaso foi selado antes de ser agitado, durante a noite, a 80 °C. A mistura reaccional foi diluída com 50 mL de tolueno e 50 mL de água. Após mistura, a camada orgânica foi directamente transferida para um coluna de sílica e purificada por cromatografia (tolueno-acetato de etilo).

d) 2-(4'-Fluoro-bifenil-4-il)-propilamina

Para remover o grupo protector, o composto obtido em c) acima foi agitado numa mistura de 5 mL de HCl conc. em 10 mL de THF durante 30 min. A solução foi tornada neutra com NaOH/aq a 1 M e extraída com diclorometano (2 x). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas e evaporadas à secura.

e) 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)propil]-acetamida

Foi misturado 600 µL de uma solução de ácido 5-hidantoinacético a 0,15 M em NMP com 98 mg de resina de carbodiimida ligada a poliestireno (carga de 1,28 mmol/g). Foi adicionado, à mistura, 340 µL de uma solução de HOBT a 0,3 M em

NMP e submetida a agitação em vórtice, durante 10 minutos, antes de ser adicionado 200 µL de uma solução de 2-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propilamina a 0,3 M em NMP. A mistura reaccional foi submetida a agitação em vórtice durante a noite, à temperatura ambiente, num vaso selado. A resina foi removida por filtração e a solução foi evaporada à secura. O produto foi purificado numa coluna C₁₈ HPLC semi prep (H₂O:CH₃CN, tampão de TFA a 0,1%, gradiente de CH₃CN de 10% a 95%, 10 min).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,55 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,7, 5,5 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,32-7,25 (m, 4H), 4,22-4,17 (m, 1H), 3,23 (dd, *J* = 20,7, 6,3 Hz, 2H), 2,92 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,57-2,35 (m, 2H), 1,21 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

APCI-MS *m/z*: 370,2 [MH⁺]

Os seguintes compostos foram preparados de acordo com métodos análogos aos do Exemplo 42 acima.

Exemplo 43

***N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4'-Metoxibifenil-4-il)ciclopropil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida**

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,44 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 6,8, 4,3 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,13 (dd, *J* = 8,3, 2,8 Hz, 2H), 6,99 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,79-2,73 (m, 1H), 2,56-2,46 (m, 1H), 2,37 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 1,90 (dt, *J* = 6,1, 3,1 Hz, 1H), 1,23 (s, 3H), 1,17-1,09 (m, 2H).

APCI-MS m/z: 394,3 [MH⁺]

Exemplo 44

N-[(1*S*,2*R*)-2-(4'-Cianobifenil-4-il)ciclopropil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 389,3 [MH⁺]

Exemplo 45

N-[(1*S*,2*R*)-2-(4'-Acetilbifenil-4-il)ciclopropil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J* = 7,3, 4,3 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,21 (dd, *J* = 8,3, 3,1 Hz, 2H), 2,80 (dd, *J* = 7,4, 4,0 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,56-2,35 (m, 2H), 1,95 (tq, *J* = 6,2, 3,2 Hz, 1H), 1,23 (s, 3H), 1,22-1,13 (m, 2H).

APCI-MS m/z: 406,3 [MH⁺]

Exemplo 46

***N*-{(1*S*,2*R*)-2-[4'-(Acetilamino)bifenil-4-il]ciclopropil}-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida**

APCI-MS *m/z*: 421,3 [MH⁺]

Exemplo 47

***N*-[2-(4'-Cianobifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida**

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,43 (s, 1H), 7,95-7,85 (m, 5H), 7,67 (dd, *J* = 14,2, 8,5 Hz, 3H), 7,36 (dd, *J* = 8,3, 1,7 Hz, 2H), 1,19 (s, 3H), 1,21 (d, *J* = 3,9 Hz, 3H), 3,20 (sexteto, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,94-2,87 (m, H), 2,54-2,39 (m, 2H).

APCI-MS *m/z*: 391,3 [MH⁺]

Exemplo 48

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-[2-(3'-metoxibifenil-4-il)etil]-acetamida

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,56 (s, 1H), 8,07 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,36 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,16 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,34-3,26 (m, 2H), 2,75 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,57-2,37 (m, 2H).

APCI-MS m/z: 368,2 [MH⁺]

Exemplo 49

N-[2-(4'-Ciano-3'-metilbifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,41 (s, 1H), 7,92 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69-7,62 (m, 4H), 7,34 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,89 (dd, J = 6,9, 2,6 Hz, 1H), 1,18 (s, 3H), 1,20 (d, J = 4,1 Hz, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,51-2,38 (m, 2H).

APCI-MS m/z: 405,3 [MH⁺]

Exemplo 50

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-metil-N-(2-feniletil)-acetamida

APCI-MS m/z: 276,2 [MH⁺]

Exemplo 51

N-[1-(4-Clorofenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 296,1 [MH⁺]

Exemplo 52

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-hidroxi-1-metil-2-feniletil)-acetamida

APCI-MS m/z: 292,3 [MH⁺]

Exemplo 53

N-{2-[4-(1,3-Benzodioxol-5-il)fenil]propil}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 396,5 [MH⁺]

Exemplo 54

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(3'-metoxibifenil-4-il)propil]-acetamida

APCI-MS m/z: 382,4 [MH⁺]

Exemplo 55

N-{2-[3'-(Acetilamino)bifenil-4-il]propil}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 409,5 [MH⁺]

Exemplo 56

N-[2-(3'-Acetilbifenil-4-il)propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 394,4 [MH⁺]

Exemplo 57

N-[2-(4'-Acetilbifenil-4-il)propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 394,5 [MH⁺]

Exemplo 58

N-{2-[4-(1-Benzotien-2-il)fenil]propil}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 408,4 [MH⁺]

Exemplo 59

N-[2-(3'-Cianobifenil-4-il)propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 377,4 [MH⁺]

Exemplo 60

N-[2-(4'-Cianobifenil-4-il)propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 377,4 [ME⁺]

Exemplo 61

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4'-fluoro-3'-metilbifenil-4-il)propil]-acetamida

APCI-MS m/z: 384,4 [MH⁺]

Exemplo 62

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-{2-[3'-(metiltio)bifenil-4-il]propil}-acetamida

APCI-MS m/z: 398,4 [MH⁺]

Exemplo 63

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-{2-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]propil}-acetamida

APCI-MS m/z: 383,4 [MH⁺]

Exemplo 64

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4'-metoxi-3'-metilbifenil-4-il)propil]-acetamida

APCI-MS m/z: 396,5 [MH⁺]

Exemplo 65

N-{2-[4-(2,3-Di-hidro-1-benzofuran-5-il)fenil]propil}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 394,5 [MH⁺]

Exemplo 66

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-{2-[3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]propil}-acetamida

APCI-MS m/z: 436,5 [MH⁺]

Exemplo 67

N-[2-(3',4'-Dimetoxibifenil-4-il)propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 412,5 [MH⁺]

Exemplo 68

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-quinolin-3-ilfenil)propil]-acetamida

APCI-MS m/z: 403,5 [MH⁺]

Exemplo 69

N-[2-(4'-Ciano-3'-metilbifenil-4-il)propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 391,5 [MH⁺]

Exemplo 70

N-[5-(1,3-Benzodioxol-5-il)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 394,4 [MH⁺]

Exemplo 71

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[5-(3-metoxifenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-acetamida

APCI-MS m/z: 380,4 [MH⁺]

Exemplo 72

N-{5-[3-(Acetilamino)fenil]-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 407,5 [MH⁺]

Exemplo 73

N-[5-(3-Acetilfenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 392,4 [MH⁺]

Exemplo 74

N-[5-(4-Acetilfenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 392,5 [MH⁺]

Exemplo 75

N-[5-(1-Benzotien-2-il)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 406,4 [MH⁺]

Exemplo 76

N-[5-(3-Cianofenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 375,4 [MH⁺]

Exemplo 77

N-[5-(4-Cianofenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 375,4 [MH⁺]

Exemplo 78

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[5-(4-fluoro-3-metilfenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-acetamida

APCI-MS m/z: 382,4 [MH⁺]

Exemplo 79

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-{5-[3-(metiltio)fenil]-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il}-acetamida

APCI-MS m/z: 396,4 [MH⁺]

Exemplo 80

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[5-(6-metoxipiridin-3-il)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-acetamida

APCI-MS m/z: 381,4 [MH⁺]

Exemplo 81

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[5-(4-metoxi-3-metilfenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-acetamida

APCI-MS m/z: 394,5 [MH⁺]

Exemplo 82

N-[5-(2,3-Di-hidro-1-benzofuran-5-il)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamida

APCI-MS m/z: 392,4 [MH⁺]

Exemplo 83

N-[5-(3,4-Dimetoxifenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 410,5 [MH⁺]

Exemplo 84

N-[2-(4'-Fluorobifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 384,5 [MH⁺]

Exemplo 85

N-{2-[4-(1,3-Benzodioxol-5-il)fenil]propil}-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 410,5 [MH⁺]

Exemplo 86

N-[2-(3'-Metoxibifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 396,5 [MH⁺]

Exemplo 87

N-{2-[4-(1-Benzotien-2-il)fenil]propil}-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 422,5 [MH⁺]

Exemplo 88

N-[2-(3'-Cianobifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 391,5 [MH⁺]

Exemplo 89

N-[2-(4'-Fluoro-3'-metilbifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 398,5 [MH⁺]

Exemplo 90

2-(4-Metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-N-{2-[3'-(metiltio)bifenil-4-il]propil}-acetamida

APCI-MS m/z: 412,5 [MH⁺]

Exemplo 91

N-{2-[4-(6-Metoxipiridin-3-il)fenil]propil}-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 397,5 [MH⁺]

Exemplo 92

N-[2-(4'-Metoxi-3'-metilbifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 410,5 [MH⁺]

Exemplo 93

N-{2-[4-(2,3-Di-hidro-1-benzofuran-5-il)fenil]propil}-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 408,5 [MH⁺]

Exemplo 94

2-(4-Metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-N-{2-[3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]propil}-acetamida

APCI-MS m/z: 450,5 [MH⁺]

Exemplo 95

N-[2-(3',4'-Dimetoxibifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 426,5 [MH⁺]

Exemplo 96

2-(4-Metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-quinolin-3-ilfenil)propil]-acetamida

APCI-MS m/z: 417,5 [MH⁺]

Exemplo 97

N-[5-(4-Fluorofenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 382,5 [MH⁺]

Exemplo 98

N-[5-(1,3-Benzodioxol-5-il)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 408,5 [MH⁺]

Exemplo 99

N-[5-(3-Metoxifenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 394,5 [MH⁺]

Exemplo 100

N-{5-[3-(Acetilamino)fenil]-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il}-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 421,5 [MH⁺]

Exemplo 101

N-[5-(3-Acetilfenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 406,5 [MH⁺]

Exemplo 102

N-[5-(4-Acetilfenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 406,5 [MH⁺]

Exemplo 103

N-[5-(1-Benzotien-2-il)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 420,5 [MH⁺]

Exemplo 104

N-[5-(3-Cianofenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 389,5 [MH⁺]

Exemplo 105

N-[5-(4-Cianofenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 389,5 [MH⁺]

Exemplo 106

N-[5-(4-Fluoro-3-metilfenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 396,5 [MH⁺]

Exemplo 107

2-(4-Metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-N-{5-[3-(metiltio)fenil]-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il}-acetamida

APCI-MS m/z: 410,5 [MH⁺]

Exemplo 108

N-[5-(6-Metoxipiridin-3-il)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 395,5 [MH⁺]

Exemplo 109

N-[5-(4-Metoxi-3-metilfenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 408,5 [MH⁺]

Exemplo 110

N-[5-(2,3-Di-hidro-1-benzofuran-5-il)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 406,5 [MH⁺]

Exemplo 111

2-(4-Metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-N-{5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il}-acetamida

APCI-MS m/z: 448,5 [MH⁺]

Exemplo 112

N-[5-(3,4-Dimetoxifenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-(dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 424,5 [MH⁺]

Exemplo 113

N-[5-(4-Ciano-3-metilfenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 403,5 [MH⁺]

Exemplo 114

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-{4-[4(trifluorometil)fenoxi]fenil}etil)-acetamida

a) Éster terc-butílico do ácido [2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-carbâmico

Foi dissolvida, em 100 mL de THF (seco, peneiros moleculares), 2-(4-hidroxifenil)-etilamina (36,5 mmol, 5 g) e foi adicionado, lentamente, dicarbonato de di-terc-butilo (1,2 eq, 43,8 mmol, 9,5 g). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente, durante 1 hora, antes de ser diluída com 700 mL de acetato de etilo e lavada com 500 mL de NaHCO₃/aq sat. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e evaporada à securo.

b) Éster terc-butílico do ácido {2-[4-(4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etil}-carbâmico

Foi dissolvida 0,5 mmol da amina protegida com BOC, obtida em a) acima, em diclorometano (5 mL) em conjunto com acetato de cobre(II) (0,5 mmol, 90 mg), peneiros moleculares em pó de 4 Å (ap. 100 mg) e ácido 4-(trifluorometil)benzenoborónico (1 mmol). Após agitação da mistura reaccional, durante a noite, à temperatura ambiente, a pasta foi filtrada e purificada por cromatografia flash.

c) 2-[4-(4-Trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etilamina

O grupo BOC foi removido por agitação do composto obtido em b) acima em ácido clorídrico/THF (0,5 mL de HCl conc./1,5 mL de THF), durante 2 horas, à temperatura ambiente, antes de se basificar por adição de 10,5 mL de NaOH/aq a 1 M. A amina livre foi extraída com 3 x 10 mL de diclorometano que foi seco sobre Na₂SO₄, filtrada e evaporada à secura. Rendimento de 0,32 mmol (62%).

d) 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-{4-[4(trifluorometil) fenoxi]-fenil}etil)-acetamida

O composto em epígrafe foi preparado por um método análogo ao descrito no Exemplo 42e).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,55 (s, 1H), 8,05 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,08 (dd, J = 20,1, 8,5 Hz, 4H), 4,20 (dd,

$J = 6,2, 4,8 \text{ Hz, } 1\text{H}), 3,29 \text{ (q, } J = 6,8 \text{ Hz, } 2\text{H}), 2,73 \text{ (t, } J = 7,3 \text{ Hz, } 2\text{H}), 2,57\text{--}2,36 \text{ (m, } 2\text{H})$.

APCI-MS m/z : 422,3 $[\text{MH}^+]$

Os seguintes compostos foram preparados de acordo com métodos análogos aos do Exemplo 114 acima.

Exemplo 115

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-{2-[4-(4-metoxifenoxi)fenil]etil}-acetamida

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,54 (s, 1H), 8,01 (t, $J = 5,5 \text{ Hz, } 1\text{H}), 7,77 \text{ (s, } 1\text{H}), 7,16 \text{ (d, } J = 8,6 \text{ Hz, } 2\text{H}), 6,97\text{--}6,91 \text{ (m, } 4\text{H}), 6,83 \text{ (d, } J = 8,5 \text{ Hz, } 2\text{H}), 4,18 \text{ (dd, } J = 6,2, 4,6 \text{ Hz, } 1\text{H}), 3,72 \text{ (s, } 3\text{H}), 3,22 \text{ (q, } J = 6,8 \text{ Hz, } 2\text{H}), 2,65 \text{ (t, } J = 7,4 \text{ Hz, } 2\text{H}), 2,55\text{--}2,33 \text{ (m, } 2\text{H})$.

APCI-MS m/z : 384,3 $[\text{MH}^+]$

Exemplo 116

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]fenil}etil)-acetamida

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,55 (s, 1H), 8,04 (t, $J = 5,5 \text{ Hz, } 1\text{H}), 7,79 \text{ (s, } 1\text{H}), 7,37 \text{ (d, } J = 8,6 \text{ Hz, } 2\text{H}), 7,25 \text{ (d, } J = 8,5 \text{ Hz, } 2\text{H}), 7,07 \text{ (td, } J = 6,4, 4,0 \text{ Hz, } 2\text{H}), 6,99 \text{ (d, } J = 8,5 \text{ Hz, } 2\text{H}), 4,18 \text{ (dd, } J = 6,2, 4,6 \text{ Hz, } 1\text{H}), 3,72 \text{ (s, } 3\text{H}), 3,22 \text{ (q, } J = 6,8 \text{ Hz, } 2\text{H}), 2,65 \text{ (t, } J = 7,4 \text{ Hz, } 2\text{H}), 2,55\text{--}2,33 \text{ (m, } 2\text{H})$.

$J = 8,5 \text{ Hz}$, 2H), 4,20 (dd, $J = 6,1, 4,7 \text{ Hz}$, 1H), 3,27 (q, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 2H), 2,71 (t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 2H), 2,57-2,35 (m, 2H).

APCI-MS m/z: 438,3 [MH⁺]

Exemplo 117

N-{2-[4-(4-Clorofenoxi)fenil]etil}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,55 (s, 1H), 8,04 (t, $J = 5,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,41 (dd, $J = 12,4, 3,5 \text{ Hz}$, 2H), 7,24 (d, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 2H), 7,01-6,95 (m, 4H), 4,20 (dd, $J = 6,1, 4,7 \text{ Hz}$, 1H), 3,26 (q, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 2H), 2,70 (t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 2H), 2,57-2,34 (m, 2H). APCI-MS m/z: 388,3 [MH⁺]

Exemplo 118

N-{2-[4-(4-Acetilfenoxi)fenil]etil}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,55 (s, 1H), 8,05 (t, $J = 5,7 \text{ Hz}$, 1H), 7,97 (d, $J = 8,9 \text{ Hz}$, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,29 (d, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 2H), 7,04 (t, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 4H), 4,22-4,19 (m, 1H), 3,33-3,24 (m, 2H), 2,73 (t, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 2H), 2,58-2,35 (m, 5H).

APCI-MS m/z: 396,3 [MH⁺]

Exemplo 119

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-{2-[4-(piridin-3-iloxi)fenil]etil}-acetamida

APCI-MS m/z: 355,3 [MH⁺]

Exemplo 120

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-{4-[(6-metoxipiridin-3-il)oxi]fenil}etil)-acetamida

APCI-MS m/z: 385,1 [MH⁺]

Exemplo 121

N-{2-[4-(4-Cianofenoxi)fenil]etil}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,57 (s, 1H), 8,05 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 4H), 4,20 (dd, J = 6,1, 4,8 Hz, 1H), 3,28 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,56-2,36 (m, 2H).

APCI-MS m/z: 379,3 [MH⁺]

Exemplo 122

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-{2-[4-(4-metilfenoxi)fenil]etil}-acetamida

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,55 (s, 1H), 8,03 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,21-7,16 (m, 4H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 4H), 4,20 (dd, J = 6,0, 4,5 Hz, 1H), 3,25 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,56-2,35 (m, 2H), 2,28 (s, 3H).

APCI-MS m/z : 368,3 [MH^+]

Exemplo 123

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-{2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]etil}-acetamida

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,53 (s, 1H), 8,02 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,23-7,17 (m, 4H), 7,02 (tt, J = 4,5, 2,3 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,18 (dd, J = 6,0, 4,7 Hz, 1H), 3,24 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,67 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,54-2,33 (m, 2H).

APCI-MS m/z : 372,3 [MH^+]

Exemplo 124

N-(2-Bifenil-4-il-2-hidroxi-etil)-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

a) 4-Fenilfeniloxirano

Fez-se uma pasta de 4-fenil-(α -bromoacetofenona), 8,25 g (0,030 mol), com metanol (150 mL). Foi adicionado, em porções, boro-hidreto de sódio (3,80 g; 0,10 mol) para dar uma mistura de uma reacção exotérmica e de uma reacção homogénea. Após 20 horas, foi adicionada água (600 mL) e a mistura foi extraída com diclorometano (500 mL). A fase orgânica foi evaporada para dar 7,25 g de produto em bruto. A análise por RMN mostrou maioritariamente uma mistura 1:1 de epóxido e bromoálcool vicinal.

b) 2-Amino-1-bifenil-4-il-etanol

A mistura de produto obtida em a) acima foi dissolvida em THF (ca 100 mL) e foi adicionado um grande excesso de amónia concentrada e etanol para dar um sistema homogéneo. Após 4 horas, a análise por TLC apresentou apenas materiais de partida. Um pequeno aumento na temperatura proporcionou uma melhoria escassa e a mistura foi finalmente aquecida a 70 °C, num vaso selado, durante 20 horas. A análise por TLC apresentou a ausência de materiais de partida e a análise por RMN apresentou uma mistura complexa de produtos. Os solventes foram evaporados e foi adicionado diclorometano (150 mL) para dar um precipitado. A mistura foi filtrada e o sólido, cerca de 3,8 g, e filtrado foi analisado por TLC e RMN. As análises apresentaram

misturas de produtos, mas com o produto desejado, possivelmente na fase sólida. Uma amostra do sólido (1,04 g) foi purificada por cromatografia em sílica gel (200 mL) utilizando diclorometano/metanol/amónia concentrada (90 + 10 + 1) como eluente. A evaporação de fracções puras deu 0,62 g do composto em sub-epígrafe.

c) N-(2-Bifenil-4-il-2-hidroxi-etil)-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

O composto em epígrafe foi preparado por um método análogo ao descrito no Exemplo 42e).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,57 (s, 1H), 8,10 (q, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,64 (t, $J = 8,5$ Hz, 4H), 7,45 (q, $J = 7,7$ Hz, 4H), 7,35 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,66 (t, $J = 3,7$ Hz, 1H), 4,26-4,17 (m, 1H), 3,20-3,09 (m, 1H), 2,59 (dt, $J = 15,5, 3,5$ Hz, 1H), 2,52-2,39 (m, 2H).

APCI-MS m/z : 336,3 $[\text{MH}^+]$

Exemplo 125

N-[2-(1,1'-Bifenil-4-il)-2-metoxietil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

a) 4-(2-Amino-1-metoxietil)-bifenilo

Foi dissolvido 4-vinil-bifenilo, 1,70 g (9,4 mmol), em metanol (10 mL) e diclorometano (15 mL). Foi adicionado, durante

30 minutos, bromo, 0,48 mL (9,4 mmol), dissolvido em metanol (10 mL) e a análise por TLC apresentou reacção completa. A mistura foi diluída com diclorometano e adicionada a uma solução aquosa de hidrogenossulfito de sódio e a mistura foi vigorosamente agitada. A fase de diclorometano foi lavada com hidrogenocarbonato de sódio aquoso e água e evaporada para dar 2,81 g de produto. O produto foi purificado por cromatografia em sílica gel (200 mL) com heptano/acetato de etilo (95 + 5) para dar 1,00 g (39%) de 4-(2-bromo-1-metoxi-etil)-bifenilo puro. Foi dissolvido, em etanol (20 mL), 4-(2-bromo-1-metoxietil)-bifenilo, 1,00 g (3,64 mmol), e adicionado a um grande excesso de amoníaco concentrado (20 mL). A mistura foi aquecida a 100 °C, num vaso selado, durante 16 horas e evaporada. A cromatografia em sílica gel (180 mL) com diclorometano seguido por diclorometano/metanol/amónia concentrada (90 + 10 + 1) deu 0,47 g (61%) do composto em sub-epígrafe.

b) N-[2-(1,1'-Bifenil-4-il)-2-metoxietil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

O composto em epígrafe foi preparado por um método análogo ao descrito no Exemplo 42e).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,56 (s, 1H), 8,16 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,70-7,64 (m, 4H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,42-7,34 (m, 3H), 4,29 (dt, J = 7,8, 5,0 Hz, 1H), 4,23-4,19 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,61-2,53 (m, 2H), 2,50-2,39 (m, 2H).

APCI-MS m/z : 368,2 [MH^+]

Exemplo 126

N-[2-(1,1'-Bifenil-4-il)-etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-N-metilacetamida

a) (4-Fenilfenetil)-N-metilamina

Foi adicionada 4-fenilfenetilamina, 0,48 g (2,4 mmol), a um excesso de formato de metilo (5 mL) e foi adicionado diclorometano (5 mL) para melhorar a solubilidade. A mistura reaccional heterogénea foi refluxada para dar uma solução em 20 horas. A análise por RMN de uma amostra apresentou conversão praticamente completa em N-formilamina. A mistura reaccional foi evaporada para dar 0,47 g (87%). O composto formilo, 0,47 g (2,09 mmol), foi dissolvido em THF e foi adicionado 2,1 mL de hidreto de alumínio e lítio (2,1 mmol) a 1,0 M em THF. A análise por TLC, após 20 horas, apresentou apenas material de partida e foi adicionado 2 mL (2 mmol) de solução de hidreto de alumínio e lítio. A análise após 1 hora apresentou material de partida e a mistura foi aquecida ao refluxo. Após 1,5 horas, um precipitado foi formado, o material de partida consumido e foi adicionado tetra-hidrofurano (15 mL). A mistura foi parada por adição sucessiva de água (0,15 g), hidróxido de sódio aquoso a 15% (0,15 g) e água (0,45 g). A mistura foi filtrada e evaporada para dar 0,33 g de produto em bruto. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (100 mL) utilizando diclorometano/metanol/ amónia concentrada (90 + 10 + 1) como eluente. A evaporação de fracções puras deu 78 mg (18%) do composto em sub-epígrafe.

b) N-[2-(1,1'-Bifenil-4-il)-etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-N-metilacetamida

O composto em epígrafe foi preparado por um método análogo ao descrito no Exemplo 42e).

APCI-MS m/z: 352,3 [MH⁺]

Exemplo 127

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-feniletinil-piperidin-1-il)etil]-acetamida

a) 4-(Feniletinil)piperidina

Foram dissolvidos, em trietilamina (9 mL), N-BOC-4-etinilpiperidina, 0,5 g (2,40 mmol) e iodobenzeno, 0,29 mL (2,64 mmol) e fez-se passar árgon durante alguns minutos. Foram adicionados iodeto de cobre(I), 0,087 g (0,5 mmol) e dicloreto de bis[trifenilfosfina]paládio, 0,070 g (0,1 mmol), e a mistura foi aquecida a 82 °C, num vaso selado, durante 17 horas. A análise por TLC indicou reacção completa. A trietilamina foi evaporada e a mistura foi purificada por cromatografia em sílica gel (75 mL) utilizando heptano/acetato de etilo (4 + 1) como eluente. A evaporação de fracções puras deu 0,497 g (73%) de N-BOC-4-(feniletinil)piperidina. A piperidina protegida, 0,497 g (1,74 mmol), foi dissolvida em diclorometano e foi adicionado ácido trifluoroacético (1 mL). A reacção estava completa em 20 horas e a mistura foi evaporada para dar um óleo. A análise por RMN apresentou trifluoroacetato de amónio puro, contaminado com ácido trifluoroacético. O produto foi dissolvido em

diclorometano e extraído com hidrogenocarbonato de sódio aquoso e água. A evaporação de solvente deu 0,284 g (88%) do composto em sub-epígrafe.

b) 2-[4-(Feniletinil)piperidin-1-il]etanamina

Foi dissolvida 4-(feniletinil)piperidina (0,5 mmol, 92 mg) em acetonitrilo (4 Å anidro, 4 mL) em conjunto com bromoetilftalimida (0,5 mmol, 128 mg) e K₂CO₃ (2 mmol, 276 mg). A mistura reaccional foi aquecida ao refluxo durante 3 horas, diluída com acetato de etilo (50 mL) e lavada com HCl/aq (1 M, 50 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e evaporada à secura. O grupo protector foi removido por agitação do composto em metilamina (33% em etanol, 5 mL) durante mais 3 horas. A mistura foi evaporada, diluída com acetato de etilo (50 mL) e lavada com NaOH (1 M, 50 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e evaporada à secura. O produto em bruto foi utilizado sem mais purificação.

c) 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-feniletinil-piperidin-1-il)etil]-acetamida

O composto em epígrafe foi preparado por um método análogo ao descrito no Exemplo 42e).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,96 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,34 (dd, *J* = 66,3, 28,1 Hz, 5H), 4,35 (s, 1H), 3,82-1,88 (m, 15H).

APCI-MS *m/z*: 369,3 [MH⁺]

Exemplo 128

***N*-{2-[(4-Bromobenzil)oxi]etil}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida**

a) Cloridrato de 2-(4-bromo-benziloxi)-etilamina

Foi adicionado, em pequenas porções, durante 5 minutos, hidreto de sódio (60% em óleo, 0,613 g, 15 mmol) a uma solução de *N*-(2-hidroxietil)-carbamato de terc-butilo (1,771 g, 10,99 mmol), brometo de 4-bromobenzilo (2,676 g, 10,708 mmol) em dimetilformamida (50 mL). A mistura foi agitada durante 2 horas, à temperatura ambiente, sob árgon. A mistura foi dividida entre água (250 mL), acetato de etilo (50 mL) e heptano (50 mL). A fase orgânica foi lavada duas vezes com água (30 mL). A evaporação proporcionou 3,13 g de um óleo límpido. O óleo foi agitado em HCl a 2,5 M em acetato de etilo (50 mL) durante 2 horas. A filtração e lavagem com acetato de etilo proporcionou o composto em sub-epígrafe (2,256 g, rendimento de 98,1%). RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,16 (3H, sl); 7,55 (2H, d); 7,36 (2H, d); 4,51 (2H, s); 3,64 (2H, t); 2,99 (2H, t).

APCI-MS m/z : 229,9; 231,9 [MH^+]

b) *N*-{2-[(4-bromobenzil)oxi]etil}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

O composto em epígrafe foi preparado por um método análogo ao descrito no Exemplo 42e).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,56 (1H, s); 8,08 (1H, t); 7,81 (1H, s); 7,54 (1H, d); 7,30 (1H, d); 4,45 (2H, s); 4,20 (1H, m); 3,25 (2H, q); 2,50 (2H, p); 2,50 (2H, m).

APCI-MS m/z: 370; 372 [MH^+]

Exemplo 129

2-(1,1'-Bifenil-4-il)-2-oxoetil(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetato

Foram agitados a 50 °C, em dimetilformamida (5,0 mL), durante 3 horas, ácido hidantoinacético (109 mg, 0,69 mmol), 2-bromo-4'-fenilacetofenona (191 mg, 0,69 mmol) e N-etil-diisopropilamina (120 μL , 0,70 mmol). A evaporação e cromatografia em sílica (diclorometano/metanol: 100/3) proporcionou 123 mg do composto em epígrafe, com rendimento de 50,1%. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,68 (1H, s); 8,06 (2H, d); 7,90 (1H, s); 7,87 (2H, d); 7,77 (2H, d); 7,55-7,42 (3H, m); 5,55 (2H, d); 4,32 (1H, dt); 2,90 (2H, d).

APCI-MS m/z: 353,1 [NM^+]

Exemplo Farmacológico

Ensaio de Enzima Isolada

O domínio catalítico da MMP12 humana recombinante pode ser expresso e purificado como descrito por Parkar A.A. et al., (2000), Protein Expression and Purification, 20: 152. A enzima

purificada pode ser utilizada para monitorizar inibidores da actividade, como se segue: MMP12 (concentração final de 50 ng/mL) é incubada durante 60 minutos à temperatura ambiente com o substrato de síntese Mac-Pro-Cha-Gly-Nva-His-Ala-Dpa-NH₂ em tampão de ensaio (tampão "Tris-HCl" (marca registada) a 0,1 M, pH 7,3 contendo NaCl a 0,1 M, CaCl₂ a 20 mM, ZnCl 0,020 mM e detergente "Brij 35" (marca registada) a 0,05% (p/v)) na presença (5 concentrações) ou ausência de inibidores. A actividade é determinada por medição da fluorescência a λ_{ex} 320 nm e λ_{em} 405 nm. A percentagem de inibição é calculada como se segue:

$$\% \text{ de Inibição} = \frac{[\text{Fluorescência}_{\text{mais inibidor}} - \text{Fluorescência}_{\text{ruído}}]}{[\text{Fluorescência}_{\text{menos inibidor}} - \text{Fluorescência}_{\text{ruído}}]}$$

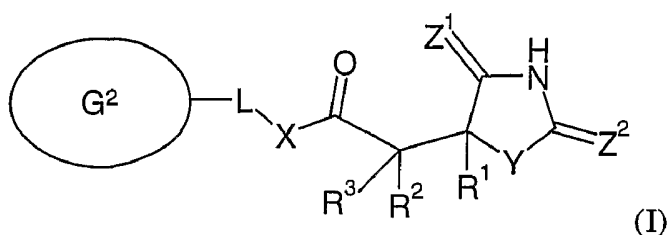
Por exemplo, a seguinte tabela apresenta os valores de IC₅₀ para uma selecção representativa de compostos de acordo com a invenção, quando ensaiados no ensaio da enzima MMP12.

Composto do Exemplo N°	IC ₅₀ (µM) de MMP12 humano
1	0,022
2	0,007
5	0,032
14	0,006
21	0,008
22	0,015
23	0,006
24	0,004
26	0,017
27	0,005

Lisboa, 13 de Fevereiro de 2007

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I) ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável



em que

X representa um átomo de oxigénio ou um grupo NR^4 ;

Y representa NH ;

Z^1 e Z^2 representam, cada um, um átomo de oxigénio;

R^1 representa hidrogénio ou um grupo seleccionado de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ e um sistema anelar de 3 a 10 membros, saturado ou insaturado, que pode compreender, pelo menos, um heteroátomo anelar seleccionado de azoto, oxigénio e enxofre, estando cada grupo opcionalmente substituído com, pelo menos, um substituinte seleccionado de halogéneo, hidroxilo, ciano, carboxilo, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{CONR}^7\text{R}^8$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcóxido $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ carboniloxido, $-\text{S}(\text{O})_m$ alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, em que m é 0, 1 ou 2, alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ sulfonilamino, alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ carbonilamino, benziloxido e um anel de 5 a 6 membros, saturado ou insaturado, que pode

compreender, pelo menos, um heteroátomo anelar seleccionado de azoto, oxigénio e enxofre, estando o anel, por sua vez, opcionalmente substituído com, pelo menos, um substituinte seleccionado de halogéneo, hidroxilo, oxo, carboxilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ carbonilo e hidroxialquilo C₁-C₆,

R² representa hidrogénio ou alquilo C₁-C₆, e

R³ representa hidrogénio ou alquilo C₁-C₆,

ou

R¹ e R², em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um anel saturado de 5 a 6 membros compreendendo, opcionalmente, um heteroátomo anelar seleccionado de azoto, oxigénio e enxofre, e R³ é como definido acima,

ou

R² e R³, em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um anel saturado de 5 a 6 membros compreendendo, opcionalmente, um heteroátomo anelar seleccionado de azoto, oxigénio e enxofre, e R¹ é como definido acima;

R⁴ representa hidrogénio ou alquilo C₁-C₆;

R⁵, R⁶, R⁷ e R⁸ representam, cada um, independentemente, hidrogénio ou alquilo C₁-C₆ opcionalmente substituído

por, pelo menos, um substituinte seleccionado de hidroxilo, halogéneo e alcóxilo C_1-C_6 ;

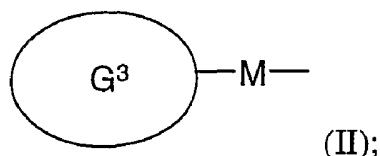
L representa $-CH_2C(O)-$ ou $-C(O)CH_2-$, ou

L representa um grupo alquilenos C_2-C_6 ou alcinileno C_2-C_6 , opcionalmente interrompido ou terminado por, pelo menos, uma unidade seleccionada de O, NH, S, SO, SO_2 e $C(O)$, ou L representa um grupo cicloalquilenos C_3-C_6 , metilcicloalquilenos C_3-C_6 ou cicloalquil C_3-C_6 metileno, estando cada um dos referidos grupos opcionalmente substituído com, pelo menos, um substituinte seleccionado de hidroxilo, halogéneo, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcóxilo C_1-C_4 e haloalcóxilo C_1-C_4 , ou

L representa uma cadeia alcanotriilo C_3-C_4 , cujas extremidades estão ligadas aos átomos de carbono do anel adjacente no sistema anelar, de 5 a 10 membros, de G^2 para formar um anel;

G^2 representa um sistema anelar de 5 a 10 membros, saturado ou insaturado, que pode compreender, pelo menos, um heteroátomo anelar seleccionado de azoto, oxigénio e enxofre, estando o sistema anelar opcionalmente substituído com, pelo menos, um substituinte seleccionado de halogéneo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C_1-C_6 (opcionalmente substituído por um ou mais de ciano, halogéneo, hidroxilo e metóxilo), alcenilo C_2-C_6 , alcóxilo C_1-C_6 (opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogéneo), $-S(O)_n$ alquilo C_1-C_6 , em que n é 0, 1 ou 2,

alquil C₁-C₆ carbonilamino, alquil C₁-C₆ carboniloxilo, fenilo, benziloxilo, -NR⁹R¹⁰ e um grupo de fórmula



R⁹ e R¹⁰ representam, cada um, independentemente, hidrogénio ou alquilo C₁-C₆ opcionalmente substituído por, pelo menos, um substituinte seleccionado de hidroxilo, halogéneo e alcoxilo C₁-C₆;

M representa uma ligação ou -O-, -S-, -C≡C-, -CH₂O- ou -OCH₂-;

G³ representa um sistema anelar insaturado de 5 a 10 membros que pode compreender, pelo menos, um heteroátomo anelar seleccionado de azoto, oxigénio e enxofre, estando o sistema anelar opcionalmente substituído com, pelo menos, um substituinte seleccionado de halogéneo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆ (opcionalmente substituído por um ou mais de ciano, halogéneo, hidroxilo e metoxilo), alcenilo C₂-C₆, alcoxilo C₁-C₆ (opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogéneo), -S(O)_talquilo C₁-C₆, em que t é 0, 1 ou 2, alquil C₁-C₆ carbonilamino, alquil C₁-C₆ carboniloxilo, fenilo, benziloxilo e -NR¹¹R¹²; e

R¹¹ e R¹² representam, cada um, independentemente, hidrogénio ou alquilo C₁-C₆ opcionalmente substituído

por, pelo menos, um substituinte seleccionado de hidroxilo, halogéneo e alcoxilo C₁-C₆.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que X representa um grupo NR⁴.
3. Composto de acordo com a reivindicação 2, em que R⁴ representa hidrogénio.
4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que L representa um grupo alquileno C₂-C₄ opcionalmente interrompido ou terminado por uma ou duas unidades independentemente seleccionadas de O, NH, S, SO, SO₂ e C(O), ou L representa um grupo cicloalquileno C₃-C₆, metilcicloalquileno C₃-C₆ ou cicloalquil C₃-C₆ metileno, estando cada um dos referidos grupos opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente seleccionados de hidroxilo, halogéneo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄ e haloalcoxilo C₁-C₄.
5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que L representa uma cadeia alcanotriilo C₃-C₄, cujas extremidades estão ligadas aos átomos de carbono do anel adjacente no sistema anelar de 5 a 10 membros de G² para formar um anel.
6. Composto de acordo com a reivindicação 5, em que o sistema anelar de 5 a 10 membros de G² é fenilo.
7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que, em G², o sistema anelar de 5 a 10 membros, saturado ou insaturado, é seleccionado de ciclopentilo,

ciclo-hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, ciclopentenilo,
ciclo-hexenilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo,
piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo,
diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo, naftilo, benzofuranilo,
benzotienilo, benzodioxolilo, quinolinilo,
2,3-di-hidrobenzofuranilo, tetra-hidropiranilo, pirazolilo,
pirazinilo, tiazolidinilo, indanilo, tienilo, isoxazolilo,
piridazinilo, tiadiazolilo, pirrolilo, furanilo, tiazolilo,
indolilo, imidazolilo, pirimidinilo, benzimidazolilo,
triazolilo, tetrazolilo e piridinilo.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que, em G³, o sistema anelar de 5 a 10 membros, saturado ou insaturado, é seleccionado de ciclopentenilo, ciclo-hexenilo, fenilo, naftilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzodioxolilo, quinolinilo, 2,3-di-hidrobenzofuranilo, pirazolilo, pirazinilo, tiazolidinilo, indanilo, tienilo, isoxazolilo, piridazinilo, tiadiazolilo, pirrolilo, furanilo, tiazolilo, indolilo, imidazolilo, pirimidinilo, benzimidazolilo, triazolilo, tetrazolilo e piridinilo.
9. Composto de fórmula (I) de acordo com a Reivindicação 1, em que:

X representa -NH- ou -N(CH₃)-;

Y representa NH;

Z¹ e Z² representam ambos um átomo de oxigénio;

R¹ representa hidrogénio ou metilo;

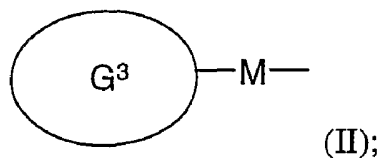
R^2 representa hidrogénio;

R^3 representa hidrogénio;

L representa $-C(O)CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-CH(CH_3)-$,
 $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH(OH)-CH(CH_3)-$, $-CH(OH)CH_2-$,
 $-CH(OCH_3)CH_2-$, $-CH_2-O-(CH_2)_2$, ciclopropileno,
ciclopropilmetileno, ou

L representa uma cadeia alcanotriilo C_3 , cujas extremidades estão ligadas aos átomos de carbono do anel adjacente no sistema anelar de 5 a 9 membros de G^2 para formar um anel;

G^2 representa um sistema anelar de 5 a 9 membros, saturado ou insaturado, que pode compreender um heteroátomo anelar seleccionado de azoto e enxofre, estando o sistema anelar opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente seleccionados de halogéneo, alquilo C_1-C_4 e um grupo de fórmula



M representa uma ligação, $-O-$ ou $-C\equiv C-$; e

G^3 representa um sistema anelar insaturado de 5 a 10 membros que pode compreender um ou dois

heteroátomos anelares, independentemente, seleccionados de azoto, oxigénio e enxofre, estando o sistema anelar opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente seleccionados de flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, cianometilo, trifluorometilo, metoxilo, trifluorometoxilo, metiltio, metilcarbonilo, metilcarbonilamino, fenilo e benziloxilo.

10. Composto de acordo com a reivindicação 1 que é seleccionado do grupo consistindo em:

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-etil]-acetamida,

N-[2-(4'-Ciano-bifenil-4-il)-etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-fenil-ciclopropil)-acetamida,

N-[2-(4-Clorofenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-(2-Bifenil-4-il-etil)-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(7-metil-1H-indol-3-il)etil]-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-fenoxifenil)etil]-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-fluorofenil)etil]-acetamida,

N-[2-(4-Bromofenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(2,4-Diclorofenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(4'-Benziloxi-bifenil-4-il)-etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-tiofen-3-il-fenil)etil]-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-tiofen-2-il-fenil)etil]-acetamida,

N-[2-(4'-Cloro-bifenil-4-il)-etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4'-metilsulfanil-bifenil-4-il)etil]-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(3'-nitro-bifenil-4-il)etil]-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4'-metil-bifenil-4-il)etil]-acetamida,

N-[2-(3'-Acetilamino-bifenil-4-il)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-naftalen-2-il-fenil)etil]-acetamida,

N-[2-(3',5'-Dicloro-bifenil-4-il)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(3'-metil-bifenil-4-il)etil]-acetamida,

N-[2-(4-Benzofuran-2-il-fenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(3'-metoksi-bifenil-4-il)etil]-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-[1,1';4',1'']terfenil-4-iletil)-acetamida,

N-[2-(4'-Acetil-bifenil-4-il)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(4-Benzo[b]tiofen-2-il-fenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(4'-Cianometil-bifenil-4-il)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-piridin-3-il-fenil)etil]-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-{2-[4-(1H-pirrol-2-il)fenil]etil}-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-furan-3-il-fenil)etil]-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-furan-2-il-fenil)etil]-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-tiofen-2-il-etil)-acetamida,

N-[2-(4-terc-Butilfenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(4-Clorofenil)-1-metiletil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]metil}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamida,

N-2,3-Di-hidro-1H-inden-2-il-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamida,

N-[2-(4-Clorofenil)etil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(4-Clorofenil)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamida,

N-[2-(4'-Ciano-1,1'-bifenil-4-il)etil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamida,

N-[2-(4'-Fluoro-1,1'-bifenil-4-il)etil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-[2-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)propil]-acetamida,

N-[(1*S*,2*R*)-2-(4'-Metoxibifenil-4-il)ciclopropil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[(1*S*,2*R*)-2-(4'-Cianobifenil-4-il)ciclopropil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[(1*S*,2*R*)-2-(4'-Acetilbifenil-4-il)ciclopropil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-{[(1*S*,2*R*)-2-[4'-(Acetilamino)bifenil-4-il]ciclopropil}-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(4'-Cianobifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-[2-(3'-metoxibifenil-4-il)etil]-acetamida,

N-[2-(4'-Ciano-3'-metilbifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-metil-*N*-(2-feniletil)-acetamida,

N-[1-(4-Clorofenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-(2-hidroxi-1-metil-2-feniletil)-acetamida,

N-{2-[4-(1,3-Benzodioxol-5-il)fenil]propil}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-[2-(3'-metosibifenil-4-il)propil]-acetamida,

N-{2-[3'-(Acetilamino)bifenil-4-il]propil}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(3'-Acetilbifenil-4-il)propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(4'-Acetilbifenil-4-il)propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-{2-[4-(1-Benzotien-2-il)fenil]propil}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(3'-Cianobifenil-4-il)propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(4'-Cianobifenil-4-il)propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-[2-(4'-fluoro-3'-metilbifenil-4-il)propil]-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-{2-[3'-(metiltio)bifenil-4-il]propil}-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-{2-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]propil}-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-[2-(4'-metoksi-3'-metilbifenil-4-il)propil]-acetamida,

N-{2-[4-(2,3-Di-hidro-1-benzofuran-5-il)fenil]propil}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-{2-[3'-(trifluorometoksi)bifenil-4-il]propil}-acetamida,

N-[2-(3',4'-Dimetoxibifenil-4-il)propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-[2-(4-quinolin-3-ilfenil)propil]-acetamida,

N-[2-(4'-Ciano-3'-metilbifenil-4-il)propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(1,3-Benzodioxol-5-il)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-[5-(3-metoxifenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-acetamida,

N-{5-[3-(Acetilamino)fenil]-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(3-Acetilfenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(4-Acetilfenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(1-Benzotien-2-il)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(3-Cianofenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(4-Cianofenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-[5-(4-fluoro-3-metilfenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-{5-[3-(metiltio)fenil]-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il}-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[5-(6-metoxipiridin-3-il)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[5-(4-metoxi-3-metilfenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-acetamida,

N-[5-(2,3-Di-hidro-1-benzofuran-5-il)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamida,

N-[5-(3,4-Dimetoxifenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(4'-Fluorobifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-{2-[4-(1,3-Benzodioxol-5-il)fenil]propil}-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(3'-Metoxibifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-{2-[4-(1-Benzotien-2-il)fenil]propil}-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(3'-Cianobifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(4'-Fluoro-3'-metilbifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(4-Metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-N-{2-[3'-(metiltio)bifenil-4-il]propil}-acetamida,

N-{2-[4-(6-Metoxipiridin-3-il) fenil]propil}-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(4'-Metoksi-3'-metilbifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-{2-[4-(2,3-Di-hidro-1-benzofuran-5-il) fenil]propil}-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(4-Metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-N-{2-[3'-(trifluorometoksi)bifenil-4-il]propil}-acetamida,

N-[2-(3',4'-Dimetoxibifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(4-Metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-quinolin-3-ilfenil)propil]-acetamida,

N-[5-(4-Fluorofenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(1,3-Benzodioxol-5-il)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(3-Metoxifenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-{5-[3-(Acetilamino) fenil]-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il}-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(3-Acetilfenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(4-Acetilfenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(1-Benzotien-2-il)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(3-Cianofenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(4-Cianofenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(4-Fluoro-3-metilfenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(4-Metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-{5-[3-(metiltio)fenil]-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il}-acetamida,

N-[5-(6-Metoxipiridin-3-il)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(4-Metoxi-3-metilfenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(2,3-Di-hidro-1-benzofuran-5-il)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(4-Metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-N-{5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il}-acetamida,

N-[5-(3,4-Dimetoxifenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(4-Ciano-3-metilfenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-{4-[4(trifluorometil)fenoxi]fenil}etil)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-{2-[4-(4-metoxifenoxi)fenil]etil}-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-{4-[4(trifluorometoxi)fenoxi]fenil}etil)-acetamida,

N-{2-[4-(4-Clorofenoxi)fenil]etil}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-{2-[4-(4-Acetilfenoxi)fenil]etil}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-{2-[4-(piridin-3-iloxi)fenil]etil}-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-(4-[(6-metoxipiridin-3-il)oxi]fenil}etil)-acetamida,

N-{2-[4-(4-Cianofenoxi)fenil]etil}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-{2-[4-(4-metilfenoxi)fenil]etil}-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-{2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]etil}-acetamida,

N-(2-Bifenil-4-il-2-hidroxi-etil)-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(1,1'-Bifenil-4-il)-2-metoxietil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(1,1'-Bifenil-4-il)-etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-metilacetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-[2-(4-feniletinil-piperidin-1-il)etil]-acetamida,

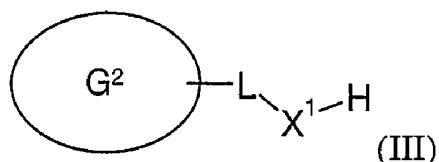
N-{2-[(4-Bromobenzil)oxi]etil}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(1,1'-Bifenil-4-il)-2-oxoetil(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetato,

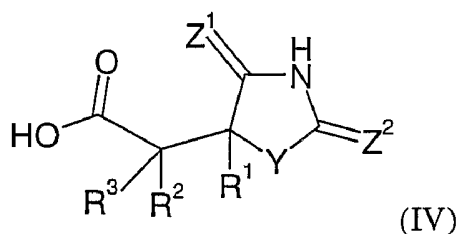
e os seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

11. Processo para a preparação de um composto de fórmula (I) ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável, como

definido na reivindicação 1, que compreende a reacção de um composto de fórmula



e em que X, L e G^2 são como definidos na fórmula (I), com um ácido carboxílico activado de fórmula



em que Y, Z^1 , Z^2 , R^1 , R^2 e R^3 são como definidos na fórmula (I); e formando, opcionalmente, um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável.

12. Composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I), ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável, como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, em associação com um adjuvante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.
13. Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, como reivindicado na reivindicação 12, que compreende a mistura de um composto de fórmula (I), ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, com um adjuvante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

14. Composto de fórmula (I), ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável, como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, para utilização em terapêutica.
15. Utilização de um composto de fórmula (I), ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável, como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, no fabrico de um medicamento para utilização no tratamento de uma doença obstrutiva das vias respiratórias.
16. Utilização de acordo com a reivindicação 15, em que a doença obstrutiva das vias respiratórias é asma ou doença pulmonar obstrutiva crónica.
17. Utilização de um composto de fórmula (I), ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável, como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, no fabrico de um medicamento para utilização no tratamento de uma doença ou condição mediada por MMP12.

Lisboa, 13 de Fevereiro de 2007