

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

(21) **PI 0713320-0 A2**

(22) Data de Depósito: 19/06/2007
(43) Data da Publicação: 07/02/2012
(RPI 2144)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 233/38
A61K 31/4166
A61P 9/06

(54) **Título:** INIBIDORES DE CANAL DE POTÁSSIO
IMIDAZOLA KVL.5

(30) **Prioridade Unionista:** 20/06/2006 US 60/815,091

(73) **Titular(es):** Wyeth

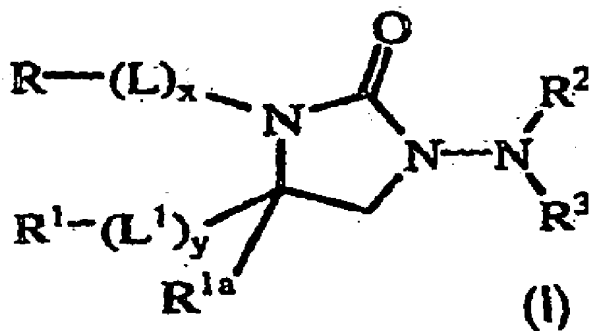
(72) **Inventor(es):** Benjamin E. Blass, Christopher M. Jackson,
Gregory Kent Bosch, John Michael Janusz, Neil T. Fairweather, Ronald
Eugene White, Stephen Joseph Hodson

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007071587 de
19/06/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/149874de
27/12/2007

(57) **Resumo:** INIBIDORES DE CANAL DE POTÁSSIO
IMIDAZOLA KVL.5. A presente invenção se refere a 1-N-amino-2-
imidazolidinonas e derivados da mesma os quais são eficazes como
inibidores de canal de potássio Kv1.5 proporcionando agentes
antiarrítmicos atrial seletivos. A presente invenção adicionalmente se
refere a composições que compreendem os referidos inibidores de
canal de cálcio Kv1.5, e a métodos para o tratamento das arritmias
cardíacas.



copie

PRO 713 320-0

PEJ.020090016534/09.

"INIBIDORES DE CANAL DE POTÁSSIO IMIDAZOLA KVL.5"

REFERÊNCIA A PEDIDOS RELACIONADOS

Este pedido reivindica o benefício do pedido provisório nº U.S. 60/815.091, depositado em 20 de junho de 5 2006, que se encontra aqui integralmente incorporado por referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se, *inter alia*, a compostos eficazes, como inibidores do canal de potássio 10 Kvl.5. A presente invenção também se refere a, *inter alia*, composições compreendendo os ditos inibidores do canal de potássio Kvl.5 e a métodos para o tratamento de arritmia cardíaca.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

15 A fibrilação atrial (AF) é a arritmia cardíaca mais freqüentemente encontrada clinicamente. Afeta quase 3 milhões de pessoas nos Estados Unidos, e sua prevalência aumenta com o envelhecimento da população. A AF é mais freqüentemente tratada com agentes antiarrítmicos da classe 20 III, que agem tanto no nível atrial, quanto no ventricular. Fármacos antiarrítmicos comumente usados ou receitados inibem vários canais de potássio e prolongam a repolarização ventricular. Esse prolongamento pode, por sua vez, precipitar a ocorrência de arritmias ventriculares com risco 25 de morte, principalmente a de Torsades de Pointes (TdP).

Os agentes antiarrítmicos seletivos para o átrio oferecem a possibilidade de maior eficácia e segurança

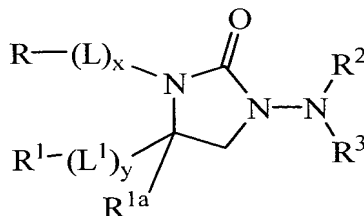
terapêutica, minimizando a pró-arritmia inerente a terapias antiarrítmicas tradicionais.

Conseqüentemente, há uma necessidade há muito sentida de agentes antiarrítmicos seletivos para átrio que não afetem o ritmo ventricular. Além disso, há uma necessidade há muito sentida de agentes antiarrítmicos seletivos para átrio que sejam compatíveis com outros dispositivos, protocolos, terapias e medicações cardíacas. A presente invenção atende a essas e a outras necessidades.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

As 1-N-amino-2-imidazolidinonas da presente invenção são uma nova classe de compostos. Descobriu-se que compostos dessa classe inibem a função de canais de potássio Kv1.5.

Compostos exemplificativos da presente invenção têm a fórmula (I):



Fórmula (I)

em que R é fenila opcionalmente substituída;

R¹ é fenila opcionalmente substituída, C₁-C₆ alquila linear ou ramificada opcionalmente substituída, C₃-C₇ cicloalquila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída;

R^{1a} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila linear ou ramificada;

R^2 é hidrogênio ou é selecionado de

i) $-SO_2[C(R^{5a}R^{5b})]_jR^4$;

5 ii) $-C(O)[C(R^{5a}R^{5b})]_kR^4$; ou

iii) $-[C(R^{5a}R^{5b})]_nR^4$;

R^3 é hidrogênio ou é selecionado de:

i) C_1-C_4 alquila linear ou ramificada, ou C_3-C_7 cicloalquila;

10 ii) $-SO_2[C(R^{5a}R^{5b})]_jR^4$; ou

iii) $-[C(R^{5a}R^{5b})]_nR^4$; ou

R^2 e R^3 são tomados juntamente com o átomo ao qual estão ligados para formar um anel opcionalmente substituído com 3 a 7 átomos de anel, opcionalmente contendo um ou mais átomos de anel heteroatômicos adicionais selecionados de N, O ou S;

R^{5a} e R^{5b} são, cada um independentemente, hidrogênio ou C_1-C_4 alquila linear;

R^4 é selecionado de;

20 i) hidrogênio

ii) $-N(R^{6a}R^{6b})$;

iii) $-SO_2R^7$;

iv) $-C(O)N(R^{8a}R^{8b})$;

v) C_1-C_6 alquila linear ou ramificada
25 opcionalmente substituída, ou C_3-C_6 cicloalquila opcionalmente substituída;

vi) C_2-C_6 alcenila linear ou ramificada
opcionalmente substituída;

vii) C_1-C_6 alcóxi linear ou ramificado
opcionalmente substituído;

viii) C_6 ou C_{10} arila opcionalmente substituída;

ix) C_6 ou C_{10} arilóxi opcionalmente substituído;

5 x) heteroarila opcionalmente substituída;

xi) heterociclo opcionalmente substituído; ou

xii) $C(O)O$ (arilalquila) opcionalmente substituída;

R^{6a} e R^{6b} são, cada um independentemente,
hidrogênio, C_1-C_6 alquila linear ou ramificada opcionalmente
10 substituída, C_3-C_6 cicloalquila opcionalmente substituída,
benzila opcionalmente substituída, fenila opcionalmente
substituída, ou $-C(O)OR^{7a}$, ou R^{6a} e R^{6b} são tomados juntamente
com o átomo ao qual estão ligados para formar um anel com 3
a 7 átomos de anel opcionalmente contendo um ou mais átomos
15 de anel heteroatômicos adicionais selecionados de N, O, ou
S;

R^7 é hidrogênio, C_1-C_6 alquila linear ou ramificada
opcionalmente substituída, C_3-C_6 cicloalquila opcionalmente
substituída, ou $N(R^{7a})_2$;

20 R^{7a} em cada ocorrência é, independentemente,
hidrogênio, C_1-C_6 alquila linear ou ramificada opcionalmente
substituída, ou C_3-C_6 cicloalquila opcionalmente substituída;

R^{8a} e R^{8b} são, cada um independentemente,
hidrogênio, C_1-C_6 alquila linear ou ramificada opcionalmente
25 substituída, C_3-C_6 cicloalquila opcionalmente substituída,
ou R^{8a} e R^{8b} são tomados juntamente com o átomo ao qual estão
ligados para formar um anel com 3 a 7 átomos de anel

opcionalmente contendo um ou mais átomos de anel heteroatômicos adicionais selecionados de N, O, ou S;

L e L¹ são, independentemente, $-[C(R^{9a}R^{9b})]_m-$;

R^{9a} e R^{9b} são, em cada ocorrência, cada um independentemente, hidrogênio ou metila, ou R^{9a} e R^{9b} são tomados juntamente com o átomo ao qual estão ligados para formar um anel ciclopropila;

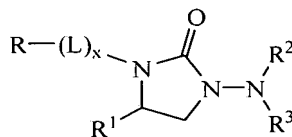
x e y são independentemente 0 ou 1;

m, em cada ocorrência, é independentemente de 0 a 4;

j, em cada ocorrência, é independentemente de 0 a 4; e

k e n, em cada ocorrência, são independentemente de 0 a 3; ou sua forma de sal farmaceuticamente aceitável.

Os compostos da presente invenção incluem compostos com a fórmula (II):



(II)

em que R é fenila ou fenila substituída;

R¹ é fenila ou fenila substituída;

R² é hidrogênio ou é selecionado de:

ii) $-SO_2[C(R^{5a}R^{5b})]_jR^4$;

ii) $-C(O)[C(R^{5a}R^{5b})]_kR^4$; ou

iii) $-[C(R^{5a}R^{5b})]_nR^4$;

R³ é hidrogênio ou é selecionado de:

i) C_1-C_4 alquila linear ou ramificada, ou C_3-C_4 cicloalquila;

ii) $-SO_2[C(R^{5a}R^{5b})]_jR^4$; ou

iii) $-[C(R^{5a}R^{5b})]_nR^4$; ou

5 R^2 e R^3 são tomados juntamente com o átomo ao qual estão ligados para formar um anel opcionalmente substituído com 3 a 7 átomos de anel, opcionalmente contendo um ou mais átomos de anel heteroatômicos adicionais selecionados de N, O ou S;

10 R^{5a} e R^{5b} são, cada um independentemente, hidrogênio ou C_1-C_4 alquila linear;

R^4 é selecionado de;

i) hidrogênio

ii) $-N(R^{6a}R^{6b})$;

15 iii) $-SO_2R^7$;

iv) $-C(O)N(R^{8a}R^{8b})$;

v) C_1-C_6 alquila linear ou ramificada opcionalmente substituída, ou C_3-C_6 cicloalquila opcionalmente substituída;

20 vi) C_2-C_6 alcenila linear ou ramificada opcionalmente substituída;

vii) C_1-C_6 alcóxi linear ou ramificado opcionalmente substituído ou C_3-C_6 alcóxi cíclico opcionalmente substituído;

25 viii) C_6 ou C_{10} arila opcionalmente substituída;

ix) C_6 ou C_{10} arilóxi opcionalmente substituído;

x) C_1-C_{10} heteroarila opcionalmente substituída;

ou

xi) C_1-C_{10} heterociclo opcionalmente substituído;

ou

R^{6a} e R^{6b} são, cada um independentemente, hidrogênio, C_1-C_6 alquila linear ou ramificada opcionalmente substituída, C_3-C_6 cicloalquila opcionalmente substituída, benzila opcionalmente substituída, ou $-C(O)OR^7$, ou R^{6a} e R^{6b} são tomados juntamente com o átomo ao qual estão ligados para formar um anel com 3 a 7 átomos de anel opcionalmente contendo um ou mais átomos de anel heteroatômicos adicionais selecionados de N, O, ou S;

R^7 é hidrogênio, C_1-C_6 alquila linear ou ramificada opcionalmente substituída, C_3-C_6 cicloalquila opcionalmente substituída, NH_2 , $-NH(C_1-C_4 \text{ alquila})$, ou $-N(C_1-C_4 \text{ alquila})_2$;

R^{8a} e R^{8b} são, cada um independentemente, hidrogênio, C_1-C_6 alquila linear ou ramificada opcionalmente substituída, C_3-C_6 cicloalquila opcionalmente substituída, ou R^{8a} e R^{8b} são tomados juntamente com o átomo ao qual estão ligados para formar um anel com 3 a 7 átomos de anel opcionalmente contendo um ou mais átomos de anel heteroatômicos adicionais selecionados de N, O, ou S;

L é $-[C(R^{9a}R^{9b})]_m^-$;

R^{9a} e R^{9b} são, cada um independentemente, hidrogênio ou metila;

x e y são independentemente 0 ou 1;

m é de 0 a 4;

j é de 1 a 4; e

k e n são independentemente de 0 a 3; ou sua forma de sal farmaceuticamente aceitável.

A presente invenção também se refere a composições compreendendo: uma quantidade eficaz de um ou mais compostos de acordo com a presente invenção e um excipiente.

A presente invenção também se refere a um método
5 para o tratamento ou prevenção de arritmias cardíacas, incluindo, por exemplo, fibrilação atrial e flutter atrial, o dito método compreendendo a administração a um sujeito de uma quantidade eficaz de um composto ou composição de acordo com a presente invenção.

10 A presente invenção ainda se refere a um método para o tratamento ou prevenção de arritmias cardíacas, incluindo, por exemplo, fibrilação atrial e flutter atrial, em que o dito método compreende a administração a um sujeito de uma composição compreendendo uma quantidade eficaz de um
15 ou mais compostos de acordo com a presente invenção e um excipiente.

A presente invenção também se refere a um método para o tratamento ou prevenção de uma doença ou condições associadas a arritmias cardíacas, incluindo, por exemplo,
20 tromboembolismo, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca. Os ditos métodos compreendem a administração a um sujeito de uma quantidade eficaz de um composto ou composição de acordo com a presente invenção.

A presente invenção ainda se refere a um método
25 para o tratamento ou prevenção de uma doença ou condições associadas a arritmias cardíacas, incluindo, por exemplo, tromboembolismo, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca, em que o dito método compreende a administração a

um sujeito de uma composição compreendendo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos de acordo com a presente invenção e um excipiente.

A presente invenção também se refere a um composto da presente invenção para uso em terapia e ao uso de um composto da presente invenção para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção das condições aqui mencionadas.

A presente invenção também se refere a um processo para a preparação dos inibidores do canal de potássio Kv1.5 da presente invenção.

Esses e outros objetos, características e vantagens ficarão claros para aqueles versados na técnica com a leitura da descrição detalhada a seguir e reivindicações anexas. Todas as porcentagens, razões e proporções aqui estão em peso, a menos que especificado de outra forma. Todas as temperaturas estão em graus Celsius (°C), a menos que especificado de outra forma. Todos os documentos citados estão, na parte relevante, aqui incorporados por referência; a citação de qualquer documento não deve ser tomada como uma admissão de que é técnica anterior com relação à presente invenção.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Os inibidores do canal de potássio Kv1.5 da presente invenção são capazes de tratar e prevenir seletivamente arritmia na parte atrial do coração humano ou no coração de certos animais. Descobriu-se que canais de potássio Kv1.5 funcionais são encontrados no tecido atrial

humano, mas não em miócitos ventriculares humanos. Sem nos limitarmos a uma teoria, acredita-se que a inibição do canal de íons potássio (K^+) do tipo Shaker de abertura dependente da tensão Kv1.5 possa melhorar, aliviar ou de outra forma controlar a fibrilação/flutter atrial sem prolongar a repolarização ventricular.

Nesta descrição, quando se descrevem composições como possuindo, incluindo ou compreendendo componentes específicos, ou quando se descrevem processos como possuindo, incluindo ou compreendendo etapas específicas, considera-se que as composições dos presentes ensinamentos também consistam essencialmente, ou consistam, nos componentes mencionados, e que os processos dos presentes ensinamentos também consistam essencialmente, ou consistam, nas etapas de processamento mencionadas.

No pedido, quando se diz que um elemento ou componente está incluído em e/ou selecionado de uma lista de elementos ou componentes mencionados, deve-se entender que o elemento ou componente pode ser qualquer um dos elementos ou componentes mencionados e pode ser selecionado de um grupo consistindo em dois ou mais dos elementos ou componentes mencionados.

O uso do singular aqui inclui o plural (e vice-versa), a menos que especificamente declarado de outra forma. Além disso, quando o uso do termo "cerca de" é antes de um valor quantitativo, os presentes ensinamentos também incluem o próprio valor quantitativo específico, a menos que especificamente declarado de outra forma.

Deve-se entender que a ordem das etapas ou a ordem de realização de certas ações é imaterial, contanto que os presentes ensinamentos permaneçam operacionais. Além disso, duas ou mais etapas ou ações podem ser conduzidas
5 simultaneamente.

Conforme aqui usado, a menos que indicado de outra forma, "alquila", usado isoladamente ou como parte de um grupo substituinte, refere-se a cadeias de carbonos lineares e ramificadas, com 1 a 20 átomos de carbono ou qualquer
10 número dentro dessa faixa, por exemplo, 1 a 6 átomos de carbono ou 1 a 4 átomos de carbono. Os números designados de átomos de carbono (por exemplo, C₁₋₆) devem se referir independentemente ao número de átomos de carbono em uma fração alquila ou à parte alquila de um substituinte maior
15 contendo alquila. Exemplos não limitativos de grupos alquila incluem metila, etila, n-propila, iso-propila, n-butila, sec-butila, iso-butila, terc-butila e outros. Os grupos alquila podem ser opcionalmente substituídos. Exemplos não limitativos de grupos alquila substituídos incluem
20 hidroximetila, clorometila, trifluorometila, aminometila, 1-cloroetila, 2-hidroxietila, 1,2-difluoroetila, 3-carboxipropila e outros. Em grupos substituintes com múltiplos grupos alquila, como (C₁₋₆ alquil)₂amino, os grupos alquila podem ser iguais ou diferentes.

25 Conforme aqui usados, os termos grupos "alcenila" e "alcinila", quer usados isoladamente ou como parte de um grupo substituinte, referem-se a cadeias de carbonos lineares e ramificadas com 2 ou mais átomos de carbono, de

preferência de 2 a 20, em que uma cadeia alcenila tem pelo menos uma dupla ligação na cadeia, e uma cadeia alcinila tem pelo menos uma tripla ligação na cadeia. Grupos alcenila e alcinila podem ser opcionalmente substituídos. Exemplos não
5 limitativos de grupos alcenila incluem etenila, 3-propenila, 1-propenila (também 2-metiletetenila), isopropenila (também 2-metileteten-2-ila), buten-4-ila e outros. Exemplos não limitativos de grupos alcenila substituídos incluem 2-cloroetenila (também 2-clorovinila), 4-hidroxibuten-1-ila,
10 7-hidróxi-7-metiloct-4-en-2-ila, 7-hidróxi-7-metiloct-3,5-dien-2-ila e outros. Exemplos não limitativos de grupos alcinila incluem etinila, prop-2-inila (também propargila), propin-1-ila, e 2-metil-hex-4-in-1-ila. Grupos alcenila e alcinila podem ser opcionalmente substituídos. Exemplos não
15 limitativos de grupos alcinila substituídos incluem 5-hidróxi-5-metilex-3-inila, 6-hidróxi-6-metilept-3-in-2-ila, 5-hidróxi-5-etilept-3-inila e outros.

Conforme aqui usado, "cicloalquila", quer usado isoladamente ou como parte de outro grupo, refere-se a um
20 anel contendo carbono não aromático, incluindo grupos alquila, alcenila e alcinila ciclicizados, por exemplo, com 3 a 14 átomos de carbono no anel, de preferência de 3 a 7 ou 3 a 6 átomos de carbono no anel, ou mesmo 3 a 4 átomos de carbono no anel, e opcionalmente contendo uma ou mais (por
25 exemplo, 1, 2 ou 3) duplas ou triplas ligações. Grupos cicloalquila podem ser monocíclicos (por exemplo, cicloexila) ou policíclicos (por exemplo, contendo sistemas de anéis fusionados, em ponte e/ou espiro), em que os átomos

de carbono estão localizados dentro ou fora do sistema de
 anel. Qualquer posição de anel adequada do grupo
 cicloalquila pode estar ligada covalentemente a uma
 estrutura química definida. Anéis cicloalquila podem ser
 5 opcionalmente substituídos. Exemplos não limitativos de
 grupos cicloalquila incluem: ciclopropila, 2-metil-
 ciclopropila, ciclopropenila, ciclobutila, 2,3-diidrox-
 ciclobutila, ciclobutenila, ciclopentila, ciclopentenila,
 ciclopentadienila, cicloexila, cicloexenila, cicloeptila,
 10 ciclooctanila, decalinila, 2,5-dimetilciclopentila, 3,5-
 diclorocicloexila, 4-hidroxicicloexila, 3,3,5-trimetil-
 cicloex-1-ila, octaidropentalenila, octaidro-1H-indenila,
 3a,4,5,6,7,7a-hexaidro-3H-inden-4-ila, decaidroazule-nila,
 biciclo[6.2.0]decanila, decaidronaftalenila e dodecaidro-1H-
 15 fluorenila. O termo "cicloalquila" também inclui anéis
 carbocíclicos que sejam anéis de hidrocarboneto bicíclicos,
 cujos exemplos não limitativos incluem biciclo-
 [2.1.1]hexanila, biciclo[2.2.1]heptanila, biciclo[3.1.1]
 heptanila, 1,3-dimetil[2.2.1]heptan-2-ila, biciclo[2.2.2]
 20 octanila, e biciclo[3.3.3]undecanila.

"Haloalquila" pretende incluir tanto grupos
 hidrocarbonetos alifáticos saturados ramificados, quanto de
 cadeia linear, com o número especificado de átomos de
 carbono, substituídos com 1 ou mais halogênios. Grupos
 25 haloalquila incluem grupos peraloalquila, em que todos os
 hidrogênios de um grupo alquila tenham sido substituídos com
 halogênios (por exemplo, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$). Grupos haloalquila
 podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais

substituintes, além do halogênio. Exemplos de grupos haloalquila incluem, mas não se limitam a, grupos fluorometila, dicloroetila, trifluorometila, triclorometila, pentafluoroetila e pentacloroetila.

5 O termo "alcóxi" se refere ao grupo -O-alquila, em que o grupo alquila é conforme acima definido. Grupos alcóxi podem ser opcionalmente substituídos. O termo C₃-C₆ alcóxi cíclico se refere a um anel contendo de 3 a 6 átomos de carbono e pelo menos um átomo de oxigênio (por exemplo, 10 tetraidrofurano, tetraidro-2H-pirano). Grupos C₃-C₆ alcóxi cíclico podem ser opcionalmente substituídos.

O termo "arila", quer usado isoladamente ou como parte de outro grupo, é aqui definido como um anel monocíclico aromático não saturado de 6 elementos de carbono ou um anel policíclico aromático insaturado de 10 a 14 15 elementos de carbono. Anéis arila podem ser, por exemplo, anéis fenila ou naftila, cada um opcionalmente substituído com uma ou mais frações capazes de substituir um ou mais átomos de hidrogênio. Exemplos não limitativos de grupos 20 arila incluem: fenila, naftilen-1-ila, naftilen-2-ila, 4-fluorofenila, 2-hidroxifenila, 3-metilfenila, 2-amino-4-fluorofenila, 2-(N,N-dietilamino) fenila, 2-cianofenila, 2,6-di-terc-butilfenila, 3-metoxifenila, 8-hidroxi-naftilen-2-ila 4,5-dimetoxinaftilen-1-ila e 6-ciano-naftilen-1-ila. 25 Grupos arila também incluem, por exemplo, anéis fenila ou naftila fusionados com um ou mais anéis de carbonos saturados ou parcialmente saturados (por exemplo, biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trienila, indanila), que podem ser

substituídos em um ou mais átomos de carbono dos anéis aromáticos e/ou saturados ou parcialmente saturados.

O termo "arilalquila" ou "aralquila" se refere ao grupo -alquil-arila, em que os grupos alquila e arila são
5 conforme aqui definidos. Grupos aralquila da presente invenção são opcionalmente substituídos. Exemplos de grupos arilalquila incluem, por exemplo, benzila, 1-feniletila, 2-feniletila, 3-fenilpropila, 2-fenilpropila, fluorenilmetila e outros.

10 Os termos "heterocíclico" e/ou "heterociclo", quer usados isoladamente ou como parte de outro grupo, são aqui definidos como um ou mais anéis (por exemplo, 2 ou 3 anéis) com 3 a 20 átomos, em que pelo menos um átomo em pelo menos um anel é um heteroátomo selecionado de nitrogênio (N),
15 oxigênio (O) ou enxofre (S), e em que, além disso, o anel que inclui o heteroátomo é não aromáticos. Em grupos heterocíclicos que incluam 2 ou mais anéis fusionados, o anel portador de não heteroátomos pode ser arila (por exemplo, indolinila, tetraidroquinolinila, cromanila).
20 Grupos heterocíclicos exemplificativos têm de 3 a 14 átomos de anel, dos quais de 1 a 5 são heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio (N), oxigênio (O) ou enxofre (S). Um ou mais átomos de N ou S em um grupo heterocíclico podem estar oxidados. Os grupos heterocíclicos
25 podem ser opcionalmente substituídos.

Exemplos não limitativos de unidades heterocíclicas com um único anel incluem: diazirinila, aziridinila, urazolila, azetidinila, pirazolidinila, imidazolidinila,

oxazolidinila, isoxazolinila, isoxazolila, tiazolidinila, isotiazolila, isotiazolinila oxatiazolidinonila, oxazolidinonila, hidantoinila, tetraidrofuranila, pirrolidinila, morfolinila, piperazinila, piperidinila, diidropiranila, 5 tetraidropiranila, piperidin-2-onila (valerolactamo), 2,3,4,5-tetraidro-1H-azepinila, 2,3-diidro-1H-indol e 1,2,3,4-tetraidro-quinolina. Exemplos não limitativos de unidades heterocíclicas com 2 ou mais anéis incluem: hexaidro-1H-pirrolizinila, 3a,4,5,6,7,7a-hexaidro-1H-benzo 10 [d]imidazolila, 3a,4,5,6,7,7a-hexaidro-1H-indolila, 1,2,3,4-tetraidroquinolinila, cromanila, isocromanila, indolinila, isoindolinila e decaidro-1H-cicloocta[b]pirrolila.

Exemplos não limitativos de unidades heterocíclicas com um único anel incluem: diazirinila, aziridinila, 15 urazolila, azetidinila, pirazolidinila, imidazolidinila, oxazolidinila, isoxazolinila, isoxazolila, tiazolidinila, isotiazolila, isotiazolinila oxatiazolidinonila, oxazolidinonila, hidantoinila, tetraidrofuranila, pirrolidinila, morfolinila, piperazinila, piperidinila, diidropiranila, 20 tetraidropiranila, piperidin-2-onila (valerolactamo), 2,3,4,5-tetraidro-1H-azepinila, 2,3-diidro-1H-indol e 1,2,3,4-tetraidro-quinolina. Exemplos não limitativos de unidades heterocíclicas com 2 ou mais anéis incluem: hexaidro-1H-pirrolizinila, 3a,4,5,6,7,7a-hexaidro-1H-benzo 25 [d]imidazolila, 3a,4,5,6,7,7a-hexaidro-1H-indolila, 1,2,3,4-tetraidroquinolinila, cromanila, isocromanila, indolinila, isoindolinila e decaidro-1H-cicloocta[b]pirrolila.

Um exemplo não limitativo de um grupo heteroarila conforme acima descrito é C₁-C₅ heteroarila, que tem 1 a 5 átomos de carbono no anel e pelo menos um átomo de anel adicional que seja um heteroátomo (de preferência 1 a 4 átomos de anel adicionais que sejam heteroátomos), independentemente selecionados de nitrogênio (N), oxigênio (O) ou enxofre (S). Exemplos de C₁-C₅ heteroarila incluem, mas não se limitam a, triazinila, tiazol-2-ila, tiazol-4-ila, imidazol-1-ila, 1H-imidazol-2-ila, 1H-imidazol-4-ila, isoxazolin-5-ila, furan-2-ila, furan-3-ila, tiofen-2-ila, tiofen-4-ila, pirimidin-2-ila, pirimidin-4-ila, pirimidin-5-ila, piridin-2-ila, piridin-3-ila e piridin-4-ila.

A menos que indicado de outra forma, quando dois substituintes são tomados juntos para formar um anel com um número especificado de átomos de anel (por exemplo, R² e R³ tomados juntamente com o N ao qual estão ligados para formar um anel com 3 a 7 elementos de anel), o anel pode ter átomos de carbono e opcionalmente um ou mais (por exemplo, 1 a 3) heteroátomos adicionais independentemente selecionados de nitrogênio (N), oxigênio (O) ou enxofre (S). O anel pode ser saturado ou parcialmente saturado e pode estar opcionalmente substituído.

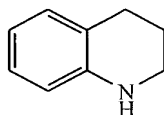
Os termos "tratar" e "tratamento", conforme aqui usados, referem-se a aliviar, inibir, melhorar e/ou abrandar parcial ou completamente uma condição de que se suspeite que um paciente sofra.

Conforme aqui usado, "terapeuticamente eficaz" se refere a uma substância ou a uma quantidade que provoque uma atividade ou efeito biológico desejável.

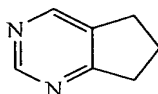
Exceto quando indicado, os termos "sujeito" ou "paciente" são usados de maneira intercambiável e se referem a mamíferos, como pacientes humanos e primatas não humanos, assim como animais experimentais, como coelhos, ratos e camundongos e outros animais. Portanto, o termo "sujeito" ou "paciente", conforme aqui usado, significa qualquer paciente ou sujeito mamífero ao qual os compostos da invenção possam ser administrados. Em uma modalidade exemplificativa da presente invenção, para identificar os presentes pacientes para tratamento de acordo com os métodos da invenção, empregam-se métodos de triagem aceitos para determinar fatores de risco associados à doença ou condição alvo ou suspeita, ou para determinar o status de uma doença ou condição existente em um sujeito. Esses métodos de triagem incluem, por exemplo, trabalhos convencionais para determinar fatores de risco que possam estar associados à doença ou condição alvo ou suspeita. Esses e outros métodos de rotina permitem que o clínico selecione pacientes necessitados de terapia usando os métodos e compostos da presente invenção.

Para os fins da presente invenção, unidades de anel fusionado, assim como anéis espirocíclicos, anéis bicíclicos e outros, que compreendem um único heteroátomo devem ser considerados como pertencentes à família cíclica

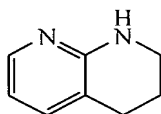
correspondente ao anel que contém o heteroátomo. Por exemplo, 1,2,3,4-tetraidroquinolina com a fórmula:



é, para os fins da presente invenção, considerada uma unidade heterocíclica. 6,7-Diidro-5H-ciclopentapirimidina
5 com a fórmula:



é, para os fins da presente invenção, considerada uma unidade heteroarila. Quando uma unidade de anel fusionado contém heteroátomos tanto em um anel saturado, quanto em um arila, o anel arila predominará e determinará o
10 tipo de categoria ao qual pertence o anel. Por exemplo, 1,2,3,4-tetraidro-[1,8]naftiridina com a fórmula:



é, para os fins da presente invenção, considerada uma unidade heteroarila.

Sempre que um termo ou suas raízes de prefixo
15 aparecerem no nome de um substituinte, o nome deve ser interpretado como incluindo as limitações aqui apresentadas. Por exemplo, sempre que o termo "alquila" ou "arila" ou qualquer de suas raízes de prefixo aparecerem no nome de um substituinte (por exemplo, arilalquila, alquilamino), o nome

deve ser interpretado como incluindo as limitações dadas acima para "alquila" e "arila."

O termo "substituído" é usado em todo o relatório. O termo "substituído" é aqui definido como uma fração, acíclica ou cíclica, que tenha um ou mais átomos de hidrogênio substituídos por um substituinte ou vários (por exemplo, 1 a 10) substituintes conforme definidos abaixo. Os substituintes são capazes de substituir um ou dois átomos de hidrogênio de uma única fração de cada vez. Além disso, esses substituintes podem substituir dois átomos de hidrogênio em dois carbonos adjacentes, para formar o dito substituinte, nova fração ou unidade. Por exemplo, uma unidade substituída que requeira uma única substituição de átomo de hidrogênio inclui halogênio, hidroxila e outras. Uma substituição de dois átomos de hidrogênio inclui carbonila, oximino e outros. Uma substituição de dois átomos de hidrogênio de átomos de carbono adjacentes inclui epóxi e outras. O termo "substituído" é usado em todo o presente relatório para indicar que uma fração pode ter um ou mais átomos de hidrogênio substituídos por um substituinte. Quando uma fração é descrita como "substituída", qualquer número dos átomos de hidrogênio pode ser substituído. Por exemplo, difluorometila é uma C_1 alquila substituída; trifluorometila é uma C_1 alquila substituída; 4-hidroxifenila é um anel aromático substituído; (N,N-dimetil-5-amino) octanila é uma C_8 alquila substituída; 3-guanidinopropila é uma C_3 alquila substituída; e 2-carboxipiridinila é uma heteroarila substituída.

Os grupos variáveis aqui definidos, por exemplo, grupos alquila, alcenila, cicloalquila, heterociclo, arila e heteroarila aqui definidos, quer usados isoladamente ou como parte de outro grupo, podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes. Grupos opcionalmente substituídos também são assim indicados.

Os seguintes são exemplos não limitativos de substituintes que podem substituir átomos de hidrogênio em uma fração: halogênio (F, Cl, Br, I), -CN, -NO₂, oxo (=O),
 10 -OR¹⁵, -SR¹⁵, -N(R¹⁵)₂, -NR¹⁵C(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵, -SO₂OR¹⁵,
 -SO₂N(R¹⁵)₂, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -C(O)N(R¹⁵)₂, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ alcóxi, C₂₋₈ alcenila, C₂₋₈ alcinila, C₃₋₁₄ cicloalquila, arila, heterociclo ou heteroarila, em que cada um dos grupos alquila, alcenila, alcinila, haloalquila,
 15 alcóxi, cicloalquila, arila, heterociclo e heteroarila é opcionalmente substituído com 1 a 10 (por exemplo, 1 a 6 ou 1 a 4) grupos selecionados de halogênio, -CN, -NO₂, oxo e R¹⁵; em que R¹⁵, em cada ocorrência, é independentemente hidrogênio, -OR¹⁶, -SR¹⁶, -C(O)R¹⁶, -C(O)OR¹⁶, -C(O)N(R¹⁶)₂, -
 20 SO₂R¹⁶, -S(O)₂OR¹⁶, -N(R¹⁶)₂, -NR¹⁶C(O)R¹⁶, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₈ alcenila, C₂₋₈ alcinila, cicloalquila (por exemplo, C₃₋₆ cicloalquila), arila, heterociclo ou heteroarila, ou duas unidades R¹⁵ tomadas juntamente com o(s) átomo(s) ao(s) qual(ais) estão ligadas formam um
 25 carbociclo ou heterociclo opcionalmente substituído, em que o dito carbociclo ou heterociclo tem de 3 a 7 átomos de anel; em que R¹⁶, em cada ocorrência, é independentemente hidrogênio, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, grupos C₂₋₈

alcenila, grupo C₂₋₈ alcinila, cicloalquila (por exemplo, C₃₋₆ cicloalquila), arila, heterociclo ou heteroarila, ou duas unidades R¹⁶ tomadas juntamente com o(s) átomo(s) ao(s) qual(ais) estão ligadas formam um carbociclo ou heterociclo
 5 opcionalmente substituído, em que o dito carbociclo ou heterociclo tem, de preferência, de 3 a 7 átomos de anel.

Em algumas modalidades, os substituintes são selecionados de:

- i) -OR¹⁷; por exemplo, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃,
 10 -OCH₂CH₂CH₃;
- ii) -C(O)R¹⁷; por exemplo, -COCH₃, -COCH₂CH₃,
 -COCH₂CH₂CH₃;
- iii) -C(O)OR¹⁷; por exemplo, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃,
 -CO₂CH₂CH₂CH₃;
- 15 iv) -C(O)N(R¹⁷)₂; por exemplo, -CONH₂, -CONHCH₃,
 -CON(CH₃)₂;
- v) -N(R¹⁷)₂; por exemplo, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂,
 -NH(CH₂CH₃);
- vi) halogênio: -F, -Cl, -Br, e -I;
- 20 vii) -CH_mX_n; em que X é halogênio, m é de 0 a 2,
 m+n = 3; por exemplo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CCl₃, ou -CBr₃;
- viii) -SO₂R¹⁷; por exemplo, -SO₂H; -SO₂CH₃; -SO₂C₆H₅;
- ix) C₁-C₆ alquila linear, ramificada ou cíclica;
- x) Ciano
- 25 xi) Nitro;
- xii) N(R¹⁷)C(O)R¹⁷;
- xiii) Oxo (=O);
- xiv) Heterociclo; e

xv) Heteroarila.

em que cada R^{17} é independentemente hidrogênio, C_1 - C_6 alquila linear ou ramificada opcionalmente substituída (por exemplo, C_1 - C_4 alquila linear ou ramificada
5 opcionalmente substituída) ou C_3 - C_6 cicloalquila opcionalmente substituída (por exemplo, C_3 - C_4 cicloalquila opcionalmente substituída); ou duas unidades R^{17} podem ser tomadas juntas para formar um anel compreendendo de 3 a 7 átomos de anel. Em certos aspectos, cada R^{17} é
10 independentemente hidrogênio, C_1 - C_6 alquila linear ou ramificada opcionalmente substituída com halogênio ou C_3 - C_6 cicloalquila ou C_3 - C_6 cicloalquila.

Em vários locais no presente relatório, os substituintes dos compostos são apresentados em grupos ou em
15 faixas. Pretende-se especificamente que a descrição inclua cada e todas as subcombinações individuais de membros desses grupos e faixas. Por exemplo, o termo " C_{1-6} alquila" pretende especificamente apresentar individualmente C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_1 - C_6 , C_1 - C_5 , C_1 - C_4 , C_1 - C_3 , C_1 - C_2 , C_2 - C_6 , C_2 - C_5 , C_2 - C_4 ,
20 C_2 - C_3 , C_3 - C_6 , C_3 - C_5 , C_3 - C_4 , C_4 - C_6 , C_4 - C_5 e C_5 - C_6 alquila.

Para os fins da presente invenção, os termos "composto", "análogo" e "composição de matéria" significam igualmente os inibidores do canal de potássio Kv1.5 aqui descritos, incluindo todas as formas enantioméricas, formas
25 diastereoméricas, sais e outras, e os termos "composto", "análogo" e "composição de matéria" são usados de maneira intercambiável em todo o presente relatório.

Os compostos aqui descritos podem conter um átomo assimétrico (também chamado de centro quirál), e alguns dos compostos podem conter um ou mais átomos ou centros assimétricos, que podem, dessa forma, dar origem a isômeros ópticos (enantiômeros) e diastereômeros. Os presentes ensinamentos e os compostos aqui apresentados incluem esses enantiômeros e diastereômeros, assim como estereoisômeros R e S enantiomericamente puros racêmicos e resolvidos, assim como outras misturas dos estereoisômeros R e S e seus sais farmacêuticamente aceitáveis. Isômeros ópticos podem ser obtidos em forma pura por procedimentos padronizados conhecidos por aqueles versados na técnica, que incluem, mas não se limitam a, formação de sal diastereomérico, resolução cinética e síntese assimétrica. Os presentes ensinamentos também englobam isômeros cis e trans de compostos contendo frações alcenila (por exemplo, alcenos e iminas). Também se entende que os presentes ensinamentos englobam todos os regioisômeros possíveis, e suas misturas, que possam ser obtidos em forma pura por procedimentos de separação padronizados conhecidos por aqueles versados na técnica, e incluem, mas não se limitam a, cromatografia em coluna, cromatografia de camada fina e cromatografia líquida de alto desempenho.

Sais farmacêuticamente aceitáveis de compostos dos presentes ensinamentos, que podem ter uma fração ácida, podem ser formados usando-se bases orgânicas e inorgânicas. Consideram-se tanto sais mono, quanto polianiônicos, dependendo do número de hidrogênios ácidos disponíveis para

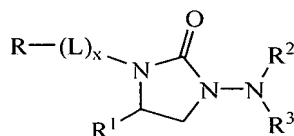
desprotonação. Sais adequados formados com bases incluem sais de metais, como sais de metais alcalinos ou de metais alcalino-terrosos, por exemplo, sais de sódio, potássio ou magnésio; sais de amônia e sais de amina orgânica, como aqueles formados com morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, uma mono-, di- ou tri-alquilamina inferior (por exemplo, etil-terc-butil-, dietil-, diisopropil-, trietil-, tributil- ou dimetilpropilamina), ou uma mono-, di- ou triidroxialquilamina inferior (por exemplo, mono-, di- ou trietanolamina). Exemplos não limitativos específicos de bases inorgânicas incluem NaHCO_3 , Na_2CO_3 , KHCO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , LiOH , NaOH , KOH , NaH_2PO_4 , Na_2HPO_4 e Na_3PO_4 . Também se podem formar sais internos. Da mesma forma, quando um composto aqui exposto contém uma fração básica, podem-se formar sais usando-se ácidos orgânicos e inorgânicos. Por exemplo, os sais podem ser formados com os seguintes ácidos: acético, propiônico, láctico, benzenossulfônico, benzóico, canforsulfônico, cítrico, tartárico, succínico, dicloroacético, etenossulfônico, fórmico, fumárico, glucônico, glutâmico, hipúrico, bromídrico, clorídrico, isetiônico, láctico, maléico, málico, malônico, mandélico, metanossulfônico, mícico, naftalenossulfônico, nítrico, oxálico, pamóico, pantotênico, fosfórico, ftálico, propiônico, succínico, sulfúrico, tartárico, toluenossulfônico e canforsulfônico, assim como outros ácidos farmaceuticamente aceitáveis conhecidos.

Quando qualquer variável ocorre mais de uma vez em qualquer constituinte ou em qualquer fórmula, sua definição,

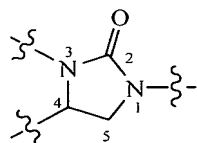
em cada ocorrência, é independente de sua definição em cada outra ocorrência (por exemplo, em $N(R^{15})_2$, cada R^{15} pode ser igual ou diferente dos outros). Combinações de substituintes e/ou variáveis somente são permissíveis se essas combinações resultarem em compostos estáveis.

Inibidores do Canal de Potássio Kv1.5

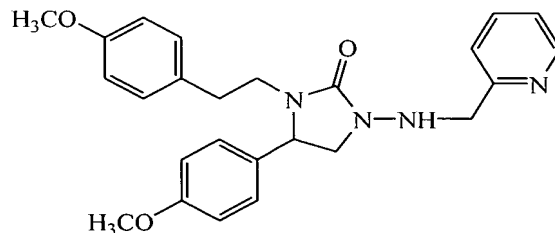
Os inibidores do canal de potássio Kv1.5 da presente invenção são 2-imidazolidinonas, e incluem todas as formas enantioméricas e diastereoméricas e seus sais com a fórmula:



em que a armação de núcleo é numerada da seguinte maneira:

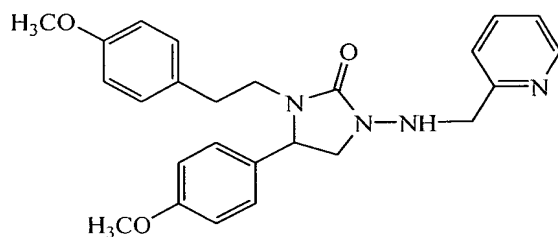


Para fins de demonstrar a maneira pela qual os compostos da presente invenção são aqui nomeados e citados, o composto com a fórmula:

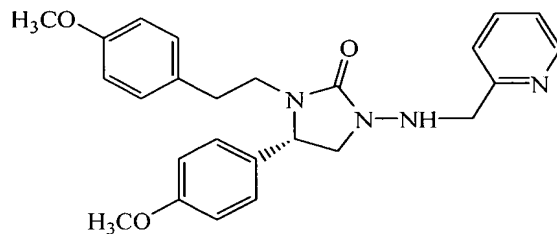


tem o nome químico 4-(4-metoxifenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-1-[(piridin-2-ilmetil)amino]-imidazolidin-2-ona.

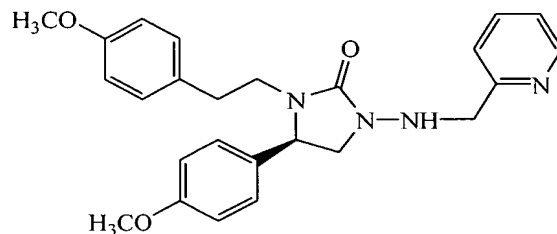
Para os fins da presente invenção, um composto
5 representado pela fórmula racêmica, por exemplo:



também representará qualquer um dos dois enantiômeros com a fórmula:



ou a fórmula:



ou, no caso de um segundo centro quiral estar
10 presentes, todos os diastereômeros. Entretanto, o termo 1-*N*-amino-2-imidazolidinonas é usado genericamente para se referir ao gênero, que engloba os compostos da presente invenção, em todo o relatório.

As presentes modalidades e ilustrações particulares referentes a aspectos particulares da presente invenção podem ser combinados nos compostos da presente invenção.

5 Na presente invenção, R é fenila opcionalmente substituída. O grupo fenila pode ser substituído com qualquer um dos substituintes aqui apresentados. Exemplos de substituintes adequados incluem, mas não se limitam a, halogênio, C₁-C₆ alquila linear ou ramificada opcionalmente
10 substituída, C₁-C₆ haloalquila linear ou ramificada opcionalmente substituída, C₃-C₆ cicloalquila opcionalmente substituída, -OR¹³, -CN, -N(R¹³)₂, -CO₂R¹³, -C(O)N(R¹³)₂, -NR¹³C(O)R¹³, -NO₂ e -SO₂R¹³; cada R¹³ é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ (por exemplo, C₁-C₄) alquila linear ou
15 ramificada opcionalmente substituída, C₁-C₆ haloalquila linear ou ramificada opcionalmente substituída, C₃-C₆ cicloalquila opcionalmente substituída (por exemplo, C₃-C₄ cicloalquila), arila opcionalmente substituída, heterociclo opcionalmente substituído ou heteroarila opcionalmente
20 substituída; ou duas unidades R¹³ podem ser tomadas juntas para formar um anel compreendendo de 3 a 7 átomos de anel. Quando duas unidades R¹³ são tomadas juntas para formar um anel, o anel pode compreender heteroátomos adicionais independentemente selecionados de oxigênio, nitrogênio ou
25 enxofre; e o anel pode ser opcionalmente substituído. Exemplos não limitativos de anéis formados quando duas unidades R¹³ são tomadas juntas incluem: piperidinila, piperazinila, morfolinila e pirrolidinila. Em certos

aspectos, os substituintes no grupo alquila linear ou ramificado opcionalmente substituído é uma C₃-C₆ cicloalquila. O grupo fenila pode ser substituído em qualquer posição no anel, por exemplo, posições meta, para
 5 e/ou orto.

Modalidades exemplificativas da presente invenção incluem um composto de Fórmulas (I) - (XIX), ou sua forma de sal farmacêuticamente aceitável, em que R é fenila opcionalmente substituída com -OCH₃ e -OCHF₂, por exemplo,
 10 4-metoxifenila ou 4-difluoro-metoxifenila.

Modalidades exemplificativas da presente invenção incluem um composto de Fórmulas (I) - (XIX), ou sua forma de sal farmacêuticamente aceitável, em que R é fenila, 2-fluorofenila, 3-fluorofenila, 4-fluorofenila, 2,3-difluorofenila, 2,4-difluorofenila, 2,5-difluorofenila, 2,6-difluorofenila, 3,4-difluorofenila, 3,5-difluorofenila, 2,3,4-trifluorofenila, 2,3,5-trifluorofenila, 2,3,6-trifluorofenila, 2,4,5-trifluorofenila, 3,4,5-trifluorofenila, 2,4,6-trifluorofenila, 2-clorofenila, 3-clorofenila, 4-clorofenila, 2,3-diclorofenila, 2,4-diclorofenila, 2,5-diclorofenila, 2,6-diclorofenila, 3,4-diclorofenila, 2,3,4-triclorofenila, 2,3,5-triclorofenila, 2,3,6-triclorofenila, 2,4,5-triclorofenila, 3,4,5-triclorofenila, ou 2,4,6-triclorofenila.

25 Modalidades exemplificativas da presente invenção incluem um composto de Fórmulas (I) - (XIX), ou sua forma de sal farmacêuticamente aceitável, em que R é fenila opcionalmente substituída com unidades alcóxi halogênio

substituídas, cujos exemplos não limitativos incluem 2-fluorometoxifenila, 3-fluorometoxifenila, 4-fluorometoxifenila, 2-difluorometoxifenila, 3-difluorometoxifenila, 4-difluorometoxifenila, 2-trifluorometoxifenila, 3-tri-
 5 fluorometoxifenila, ou 4-trifluorometoxifenila.

Modalidades exemplificativas da presente invenção incluem um composto de Fórmulas (I) - (XIX), ou sua forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que R é 2-metilfenila, 3-metilfenila, 4-metilfenila, 2,3-dimetilfenila, 2,4-
 10 dimetilfenila, 2,5-dimetilfenila, 2,6-dimetilfenila, 3,4-dimetilfenila, 3,5-dimetilfenila, 2,3,4-trimetilfenila, 2,3,5-trimetilfenila, 2,3,6-trimetilfenila, 2,4,5-trimetilfenila, 2,4,6-trimetilfenila, 3,4,5-trimetilfenila, 2-etilfenila, 3-etilfenila, 4-etilfenila, 2,3-dietilfenila,
 15 2,4-dietilfenila, 2,5-dietilfenila, 2,6-dietilfenila, 3,4-dietilfenila, 2,3,4-trietilfenila, 2,3,5-trietilfenila, 2,3,6-trietilfenila, 2,4,5-trietilfenila, 3,4,5-trietilfenila, ou 2,4,6-trietilfenila.

Modalidades exemplificativas da presente invenção
 20 incluem um composto de Fórmulas (I) - (XIX), ou sua forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que R é 2-metoxifenila, 3-metoxifenila, 4-metoxifenila, 2,3-dimetoxifenila, 2,4-dimetoxifenila, 2,5-dimetoxifenila, 2,6-dimetoxifenila, 3,4-dimetoxifenila, 3,5-dimetoxifenila, 2,3,4-trimetoxifenila,
 25 2,3,5-trimetoxifenila, 2,3,6-trimetoxifenila, 2,4,5-trimetoxifenila, 2,4,6-trimetoxifenila, 2-hidroxifenila, 3-hidroxifenila, 4-hidroxifenila, 2,3-diidroxifenila, 2,4-diidroxifenila, 2,5-diidroxifenila, 2,6-diidroxifenila,

3,4-diidroxifenila, 2,3,4-triidroxifenila, 2,3,5-triidroxifenila, 2,3,6-triidroxifenila, 2,4,5-triidroxifenila, 3,4,5-triidroxifenila, ou 2,4,6-triidroxi-fenila.

Modalidades exemplificativas da presente invenção
 5 incluem um composto de Fórmulas (I) - (XIX), ou sua forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que R é 2-cianofenila, 3-cianofenila, 4-cianofenila, 2,3-dicianofenila, 2,4-dicianofenila, 2,5-dicianofenila, 2,6-dicianofenila, 3,4-dicianofenila, 3,5-dicianofenila, 2,3,4-tricianofenila,
 10 2,3,5-tricianofenila, 2,3,6-tricianofenila, 2,4,5-tricianofenila, 3,4,5-tricianofenila, ou 2,4,6-tricianofenila.

Modalidades exemplificativas da presente invenção
 incluem um composto de Fórmulas (I) - (XIX), ou sua forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que R é 2-nitrofenila,
 15 3-nitrofenila, 4-nitrofenila, 2,3-dinitrofenila, 2,4-dinitrofenila, 2,5-dinitrofenila, 2,6-dinitrofenila, 3,4-dinitrofenila, 3,5-dinitrofenila, 2,3,4-trinitrofenila, 2,3,5-trinitrofenila, 2,3,6-trinitrofenila, 2,4,5-trinitrofenila, 3,4,5-trinitrofenila, ou 2,4,6-trinitrofenila.

20 Modalidades exemplificativas da presente invenção incluem um composto de Fórmulas (I) - (XIX), ou sua forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que R é 2,6-dimetil-4-fluorofenila, 2,6-dimetil-3-fluorofenila, 2,6-dimetil-4-clorofenila, 2,6-di-terc-butil-4-hidroxifenila, 2,6-difluoro-4-clorofenila,
 25 2,6-difluoro-3-clorofenila, 2-hidróxi-4-metilfenila, 2-hidróxi-5-metilfenila, 2,6-diidróxi-4-terc-butilfenila, ou 2,6-difluoro-4-cianofenila.

Modalidades exemplificativas da presente invenção incluem um composto de Fórmulas (I) - (XIX), ou sua forma de sal farmacêuticamente aceitável, em que R é 3-dimetilaminofenila, 4-dimetilaminofenila, 3-dietilaminofenila, 4-dietilaminofenila, 3-metilsulfanilfenila, 4-metilsulfanilfenila, 3-etilsulfanilfenila, 4-etilsulfanilfenila, 3-propilsulfanilfenila, ou 4-propilsulfanilfenila.

Modalidades exemplificativas da presente invenção incluem um composto de Fórmulas (I) - (XIX), ou sua forma de sal farmacêuticamente aceitável, em que R é 2-aminofenila, 2-(N-metilamino)fenila, 2-(N,N-dimetilamino)fenila, 2-(N-etilamino)fenila, 2-(N,N-dietilamino)fenila, 3-aminofenila, 3-(N-metilamino)fenila, 3-(N,N-dimetilamino)fenila, 3-(N-etilamino)fenila, 3-(N,N-dietilamino)fenila, 4-aminofenila, 4-(N-metilamino)fenila, 4-(N,N-dimetilamino)fenila, 4-(N-etilamino)fenila, ou 4-(N,N-dietilamino)fenila.

Na presente invenção, R^1 é fenila opcionalmente substituída, C_1-C_6 alquila linear ou ramificada opcionalmente substituída, C_3-C_7 alquila cíclica opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída.

Em certos aspectos, R^1 é fenila opcionalmente substituída. O grupo fenila pode ser substituído com qualquer um dos substituintes aqui apresentados. Exemplos de substituintes adequados incluem, mas não se limitam a, halogênio, C_1-C_6 alquila linear ou ramificada opcionalmente substituída, C_1-C_6 haloalquila linear ou ramificada opcionalmente substituída, C_3-C_6 cicloalquila opcionalmente substituída, $-OR^{13}$, $-CN$, $-N(R^{13})_2$, $-CO_2R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$,

-NR¹³C(O)R¹³, -NO₂, e -SO₂R¹³; cada R¹³ é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ (por exemplo, C₁-C₄) alquila linear ou ramificada opcionalmente substituída, C₁-C₆ (por exemplo, C₁-C₄) haloalquila linear ou ramificada opcionalmente substituída, C₃-C₆ cicloalquila opcionalmente substituída (por exemplo, C₃-C₄ cicloalquila), arila opcionalmente substituída, heterociclo opcionalmente substituído, ou heteroarila opcionalmente substituída, ou duas unidades R¹³ podem ser tomadas juntas para formar um anel compreendendo de 3 a 7 átomos de anel. Quanto duas unidades R¹³ são tomadas juntas para formar um anel, o anel pode compreender heteroátomos adicionais independentemente selecionados de oxigênio, nitrogênio ou enxofre e pode ser opcionalmente substituído. Exemplos não limitativos de anéis derivados de duas unidades R¹³ incluem piperidinila, piperazinila, morfolinila, e pirrolidinila. Em certos aspectos, o substituinte no grupo alquila linear ou ramificado opcionalmente substituído é uma C₃-C₆ cicloalquila. O grupo fenila pode ser substituído em qualquer posição no anel, por exemplo, nas posições meta, para, e/ou orto.

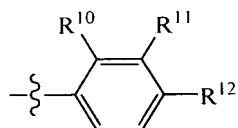
Modalidades exemplificativas da presente invenção incluem um composto de Fórmulas (I) - (XIX), ou sua forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que R¹ é 4-metil-fenila, 4-fluorofenila, 4-clorofenila, 4-(fluorometil)fenila, 4-(difluorometóxi)-fenila, 4-(trifluorometil)fenila, 4-metoxifenila, 3-metil-4-metoxifenila, 3-metóxi-4-metil-fenila, 3,4-di-metoxifenila, 3,4-dimetilfenila, 4-

ciclopropil-fenila, 4-terc-butilfenila, ou 4-(2-metoxi-etóxi)fenila.

Modalidades exemplificativas da presente invenção incluem um composto de Fórmulas (I) - (XIX), ou sua forma de sal farmacêuticamente aceitável, em que R¹ é fenila
 5 opcionalmente substituída, 2-fluorofenila, 3-fluorofenila, 4-fluorofenila, 2,3-difluorofenila, 2,4-difluorofenila, 2,5-difluorofenila, 2,6-difluorofenila, 3,4-difluorofenila, 2,3,4-trifluorofenila, 2,3,5-trifluorofenila, 2,3,6-tri-
 10 fluorofenila, 2,4,5-trifluorofenila, 2,4,6-trifluorofenila, 2-clorofenila, 3-clorofenila, 4-clorofenila, 2,3-diclorofenila, 2,4-diclorofenila, 2,5-diclorofenila, 2,6-diclorofenila, 3,4-diclorofenila, 2,3,4-triclorofenila, 2,3,5-triclorofenila, 2,3,6-triclorofenila, 2,4,5-tri-
 15 clorofenila, 3,4,5-triclorofenila, ou 2,4,6-triclorofenila.

Modalidades exemplificativas da presente invenção incluem um composto de Fórmulas (I) - (XIX), ou sua forma de sal farmacêuticamente aceitável, em que R¹ é 2-metilfenila, 3-metilfenila, 4-metilfenila, 2,3-dimetilfenila, 2,4-
 20 dimetilfenila, 2,5-dimetilfenila, 2,6-dimetilfenila, 3,4-dimetilfenila, 2,3,4-trimetilfenila, 2,3,5-trimetilfenila, 2,3,6-trimetilfenila, 2,4,5-trimetilfenila, 2,4,6-trime-
 tilfenila, 2-etilfenila, 3-etil-fenila, 4-etilfenila, 2,3-dietilfenila, 2,4-dietilfenila, 2,5-dietilfenila, 2,6-
 25 dietilfenila, 3,4-dietilfenila, 2,3,4-trietilfenila, 2,3,5-trietilfenila, 2,3,6-trietilfenila, 2,4,5-trietilfenila, 2,4,6-trietilfenila, 2-isopropilfenila, 3-isopropilfenila, ou 4-isopropilfenila.

Modalidades exemplificativas da presente invenção incluem um composto de Fórmulas (I) - (XIX), ou sua forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que R^1 tem a fórmula:



em que R^{10} e R^{11} ou R^{11} e R^{12} são tomados juntamente
 5 com o átomo ao qual estão ligados para formar um anel
 opcionalmente substituído com 5 a 7 átomos de anel,
 opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos
 independentemente selecionados de N, O, ou S. Exemplos não
 limitativos de unidades R^1 de acordo com este aspecto
 10 incluem benzo[1,3]-dioxol-4-ila, 2-metilbenzo[1,3]dioxol-4-
 ila, 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-4-ila, 2-metilbenzo
 [1,3]dioxol-5-ila, 2,2-dimetilbenzo[1,3]dioxol-5-ila, 2,2-
 difluorobenzo[1,3]-dioxol-5-ila, 2-metil-2,3-diidrobenzo
 [1,4]-dioxin-5-ila, 2-hidroximetil-2,3-diidrobenzo[1,4]
 15 dioxin-5-ila, 2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, 2-metil-
 2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-ila, e 2-hidroximetil-2,3-
 diidrobenzo-[1,4]dioxin-6-ila.

Modalidades exemplificativas da presente invenção
 incluem um composto de Fórmulas (I) - (XIX), ou sua forma de
 20 sal farmaceuticamente aceitável, em que R^1 é 2-aminofenila,
 2-(*N*-metilamino)fenila, 2-(*N,N*-dimetilamino)fenila, 2-(*N*-
 etilamino)fenila, 2-(*N,N*-dietilamino)fenila, 3-aminofenila,
 3-(*N*-metilamino)fenila, 3-(*N,N*-dimetilamino)fenila, 3-(*N*-
 etilamino)fenila, 3-(*N,N*-dietilamino)fenila, 4-aminofenila,

4-(*N*-metilamino)fenila, 4-(*N,N*-dimetilamino)fenila, 4-(*N*-etilamino)fenila, e 4-(*N,N*-dietilamino)fenila.

Compostos da presente invenção incluem um composto de Fórmulas (I) - (XIX), ou sua forma de sal farmaceuticamente
5 aceitável, em que R^1 é butila, cicloexila, quinolinila, pirrolidinila, ou 6-metoxipirridin-3-ila.

Compostos da presente invenção incluem aqueles em que o substituinte na C_1 - C_6 alquila linear ou ramificada opcionalmente substituída de R^{8a} e R^{8b} é C_3 - C_6 cicloalquila.

10 Compostos da presente invenção incluem aqueles em que R^{1a} é hidrogênio.

Compostos da presente invenção incluem aqueles em que a heteroarila de R^4 é uma C_{1-10} heteroarila, e o heterociclo de R^4 é um C_{1-10} heterociclo.

15 Compostos da presente invenção incluem aqueles em que R^2 e R^3 são ambos hidrogênio. Também estão incluídos na presente invenção compostos em que R^2 e R^3 não são ambos hidrogênio. Também estão incluídos na presente invenção compostos em que, quando um de R^2 e R^3 é hidrogênio ou
20 alquila opcionalmente substituída, o outro de R^2 e R^3 não é hidrogênio ou alquila opcionalmente substituída.

Compostos da presente invenção incluem aqueles em que R^2 e R^3 podem ser tomados juntos para formar dioxidoisotiazolidinila ou piperazinila opcionalmente
25 substituída com $-C(O)NH_2$, ou $-C(O)CH_3$.

Compostos da presente invenção incluem aqueles em que os grupos heteroarila e heterociclo da presente invenção são independentemente selecionados de piridinila, furanila,

isoxazolila, quinolinila, imidazolila, morfolinila, piperidinila, piperazinila, ou pirazinila.

Compostos da presente invenção incluem aqueles em que R^2 é $-\text{SO}_2[\text{C}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})]_j\text{R}^4$ e j é 0 (isto é, R^2 é $-\text{SO}_2\text{R}^4$) e R^4 é $-\text{N}(\text{R}^{6a}\text{R}^{6b})$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila linear ou ramificada opcionalmente substituída, ou $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquila opcionalmente substituída. Exemplos não limitativos de R^4 incluem $-\text{NH}_2$, metila, fluorometila, difluorometila, clorometila, diclorometila, triclorometila, etila, 2,2,2-trifluoroetila, 2,2,2-tricloroetila, n-propila, iso-propila, ciclopropila, n-butila, iso-butila, terc-butila, e ciclobutila.

Compostos da presente invenção incluem aqueles em que R^2 é $\text{SO}_2[\text{C}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})]_j\text{R}^4$; em que R^4 é fenila opcionalmente substituída, $\text{C}_4\text{-C}_5$ heterociclo opcionalmente substituído, ou $\text{C}_3\text{-C}_5$ heteroarila opcionalmente substituída; e j é 0, 1, 2 ou 3. Exemplos não limitativos de R^4 incluem fenila, furan-2-ila, isoxazol-5-ila, imidazol-1-ila, piridin-2-ila, piridin-3-ila, piridin-4-ila, pirazin-2-ila, piperidin-1-ila, 4-metilpiperidin-1-ila, piperazin-1-ila, 4-metilpiperazin-1-ila, e morfolin-4-ila. Em certas modalidades, j é 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, R^{5a} e R^{5b} são, cada um, hidrogênio (isto é R^2 é $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_j\text{R}^4$).

Compostos da presente invenção incluem aqueles em que R^2 é (piperidin-1-il-etil)sulfonila, (4-metilpiperidin-1-il-etil)sulfonila, (piperazin-1-il-etil)sulfonila, (4-metilpiperazin-1-il-etil)sulfonila, ou (morfolin-4-il-etil)sulfonila.

Compostos da presente invenção incluem aqueles em que R^2 é $-\text{SO}_2[\text{C}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})]_j\text{R}^4$ e j é 0 (isto é, R^2 é $-\text{SO}_2\text{R}^4$) em que R^4 é $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila linear ou ramificada opcionalmente substituída, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquila opcionalmente substituída,
 5 ou $\text{C}_2\text{-C}_6$ alcenila linear ou ramificada opcionalmente substituída. Exemplos não limitativos de R^4 incluem metila, etila, *n*-propila, *iso*-propila, *n*-butila, *sec*-butila, *iso*-butila, *terc*-butila, fluorometila, clorometila, cianometila, trifluorometila, CH_2CF_3 , ciclopropila, ciclobutila, ciclo-
 10 pentila, cicloexila e alcenila. Compostos da presente invenção incluem aqueles em que R^2 é metanossulfonila.

Compostos da presente invenção incluem aqueles em que R^2 é metanossulfonila e R^3 é hidrogênio.

Compostos da presente invenção incluem aqueles em
 15 que R^2 é $\text{C}(\text{O})[\text{C}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})]_k\text{R}^4$ e k é 0 (isto é, R^2 é $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$) e R^4 é $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila linear ou ramificada opcionalmente substituída ou $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquila opcionalmente substituída. Exemplos não limitativos de R^4 incluem metila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, (*N*-metil-*N*-benzil)amino-
 20 metila, (*N*-metil-*N*-*terc*-butoxicarbonil)aminometila, etila, 2,2,2-trifluoroetila, 2,2,2-tricloroetila, *n*-propila, *iso*-propila, ciclopropila, *n*-butila, *iso*-butila, *terc*-butila, ciclopropilmetila, e ciclobutila.

Compostos da presente invenção incluem aqueles em
 25 que R^2 é $-\text{C}(\text{O})[\text{C}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})]_k\text{R}^4$ e R^4 é fenila opcionalmente substituída ou naftila. Em algumas modalidades R^{5a} e R^{5b} são, cada um, hidrogênio (isto é R^2 é $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_k\text{R}^4$). Exemplos não limitativos de R^4 incluem fenila, 4-fluoro-fenila, 4-

clorofenila, 4-(trifluorometil)fenila, 4-metoxifenila, e 4-(trifluorometóxi)fenila.

Compostos da presente invenção incluem aqueles em que R^2 é $-C(O)[C(R^{5a}R^{5b})]_kR^4$; R^4 é C_1-C_{10} heteroarila
 5 opcionalmente substituída, ou C_1-C_{10} heterociclo opcionalmente substituído; e k é de 0 a 2. Em algumas modalidades R^{5a} e R^{5b} são, cada um, hidrogênio (isto é R^2 é $-C(O)(CH_2)_kR^4$). Exemplos não limitativos de R^4 incluem furan-2-ila,
 10 ila, piridin-4-ila, pirazin-2-ila, piperidin-1-ila, 4-metilpiperidin-1-ila, piperazin-1-ila, 4-metilpiperazin-1-ila, e morfolin-4-ila.

Compostos da presente invenção incluem aqueles em que R^2 é $-C(O)[C(R^{5a}R^{5b})]_kR^4$; R^4 é metóxi opcionalmente
 15 substituído, etóxi opcionalmente substituído, n-propóxi opcionalmente substituído, iso-propóxi opcionalmente substituído, n-butóxi opcionalmente substituído, iso-butóxi opcionalmente substituído, ou terc-butóxi opcionalmente substituído; e k é 1 ou 2. Em algumas modalidades R^{5a} e R^{5b}
 20 são, cada um, hidrogênio (isto é R^2 é $-C(O)(CH_2)_kR^4$).

Compostos da presente invenção incluem aqueles em que R^2 é $-[C(R^{5a}R^{5b})]_nR^4$; R^4 é arila opcionalmente substituída, arilóxi
 25 opcionalmente substituído, ou C_3-C_9 heterociclo opcionalmente substituído, ou C_3-C_9 heteroarila opcionalmente substituída; e n é 1 ou 2. Em algumas modalidades R^{5a} e R^{5b} são, cada um, hidrogênio (isto é R^2 é $-(CH_2)_nR^4$). Exemplos não limitativos de R^4 incluem fenila, quinolin-2-ila, piridin-2-ila, piridin-3-ila, piridin-4-ila,

4-dimetilaminofenila, 4-dietilaminofenila, 4-fluorofenila, 4-clorofenila, 4-(imidazol-1-il)fenila, e 4-cianofenila.

Compostos da presente invenção incluem aqueles em que R^2 é $-C(O)[C(R^{5a}R^{5b})]_kN(R^{6a}R^{6b})$ em que R^{6b} é hidrogênio ou metila; R^{6b} é $-C(O)OR^{7a}$; e R^{7a} é metila, etila, ou *terc*-butila. Exemplos não limitativos de R^2 incluem $-C(O)CH_2NHC(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)CH_2N(CH_3)C(O)OC(CH_3)_3$ e $-C(O)CH_2N(CH_3)C(O)OCH_3$.

Compostos da presente invenção incluem aqueles em que R^2 é $-C(O)[C(R^{5a}R^{5b})]_kN(R^{6a}R^{6b})$ em que R^{6b} é hidrogênio ou metila, e R^{6a} é benzila opcionalmente substituída.

Compostos da presente invenção incluem aqueles em que R^2 é $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, $-C(O)$ ciclopropila, $C(O)OC(CH_3)_3$, $C(O)CH_2N(CH_3)$ benzila, $C(O)CH_2N(CH_3)C(O)OR^{7a}$, $-C(O)$ furan-2-ila, $C(O)C_6H_5$, $C(O)CH_2C_6H_5$, $C(O)CH_2OC_6H_5$, $-C(O)$ isoxazol-5-ila, $-C(O)$ pirazin-2-ila, $-CH_2$ (ciclopropila), $CH_2C_6H_5$, $CH_2CH_2C_6H_5$, $CH_2C_6H_4(4-CN)$, $CH_2C_6H_4(4-F)$, $-CH_2C_6H_4[4-N(CH_3)_2]$, $-CH_2C_6H_4[4-N(C_2H_5)_2]$, $-CH_2C_6H_4[4-imidazolila]$, $-CH_2$ (imidazol-1-ila), $-CH_2$ (piridina-2-ila), CH_2 (piridina-3-ila), ou CH_2 (piridina-4-il) e R^{7a} é *terc*-butila.

Compostos da presente invenção incluem aqueles em que R^2 é SO_2R^4 , $SO_2CH_2C(O)N(R^{8a}R^{8b})$, $SO_2[C(R^{5a}R^{5b})]_jSO_2-R^7$, ou $SO_2[C(R^{5a}R^{5b})]_jR^4$.

Compostos da presente invenção incluem aqueles em que R^3 é hidrogênio, C_1 - C_4 alquila linear ou ramificada opcionalmente substituída, ou C_3 - C_4 cicloalquila opcionalmente substituída. Exemplos não limitativos incluem metila, etila, *n*-propila, isopropila, e ciclopropila.

Compostos da presente invenção incluem aqueles em que R^2 é hidrogênio, SO_2R_4 , $SO_2CH_2C(O)N(R^{8a}R^{8b})$, $SO_2[C(R^{5a}R^{5b})]_jSO_2-R^7$, ou $SO_2[C(R^{5a}R^{5b})]_jR^4$; R^4 é $-NH_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2$, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $-CCl_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-ciclopropila$, $-CH=CH_2$, CHF_2 , $CHCl_2$, $-CH_2CN$, $-(piridin-2-ila)$, $-(piridin-3-ila)$, $-(piridin-4-ila)$, ou $-C_6H_5$; R^{8a} é hidrogênio, $-CH_3$, $-ciclopropila$, ou $-CH_2(ciclopropila)$; R^{8b} é hidrogênio, $-CH_3$, $-ciclopropila$, ou $-CH_2(ciclopropila)$; R^{5a} é hidrogênio R^{5b} é hidrogênio R^7 é $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, ou $-ciclopropila$, e j é 0, 1 ou 2

Compostos da presente invenção incluem aqueles em que, quando R^2 ou R^3 é $-[C(R^{5a}R^{5b})]_n$ R^4 , então, R^4 não é arilóxi.

Compostos da presente invenção incluem aqueles em que, quando R^2 e R^3 são tomados juntos para formar um anel opcionalmente substituído com de 3 a 7 átomos de anel, então, R é fenila opcionalmente substituída por pelo menos um substituinte alcóxi.

Compostos da presente invenção incluem aqueles em que j é zero.

Compostos da presente invenção incluem aqueles em que j é de 1 a 4.

Compostos da presente invenção incluem aqueles em que, quando R^2 é $-C(O)[C(R^{5a}R^{5b})]_kR^4$, em que R^4 é alcóxi linear ou ramificado opcionalmente substituído, então, R^3 não é $-[C(R^{5a}R^{5b})]_nR^4$ em que R^4 é quinolinila opcionalmente substituída.

Compostos da presente invenção incluem aqueles em que, quando R^2 é $-C(O)[C(R^{5a}R^{5b})]_kR^4$ em que R^4 é alcóxi linear ou ramificado opcionalmente substituído, então, R^3 não é $-[C(R^{5a}R^{5b})]_nR^4$ em que R^4 é heteroarila opcionalmente substituída.

Compostos da presente invenção incluem aqueles em que, quando R^3 é hidrogênio, então, R^2 não é $-C(O)[C(R^{5a}R^{5b})]_kR^4$ em que R^4 é arilóxi opcionalmente substituído.

Compostos da presente invenção incluem aqueles em que, quando R^3 é hidrogênio, então, R^2 não é $-SO_2[C(R^{5a}R^{5b})]_jR^4$ em que R^4 é $-N(R^{6a}R^{6b})$ e um de R^{6a} e R^{6b} é hidrogênio, e o outro é $-C(O)OR^{7a}$ quando R^{7a} é alquila linear ou ramificada opcionalmente substituída.

Compostos da presente invenção incluem aqueles em que, quando R^2 e R^3 são hidrogênio, então, R é fenila substituída.

Compostos da presente invenção incluem aqueles em que, quando R^2 é $-SO_2[C(R^{5a}R^{5b})]_jR^4$ em que R^4 é fenila ou naftila, então, R^3 não é $SO_2[C(R^{5a}R^{5b})]_jR^4$ em que R^4 é fenila ou naftila.

Compostos da presente invenção incluem aqueles em que, quando R^3 é $-C(O)[C(R^{5a}R^{5b})]_kR^4$ em que R^4 é fenila ou naftila, então, R^2 não é hidrogênio.

Compostos da presente invenção incluem aqueles em que, quando R^3 é $-C(O)[C(R^{5a}R^{5b})]_kR^4$ em que R^4 é $-N(R^{6a}R^{6b})$ e um de R^{6a} e R^{6b} é hidrogênio, e o outro é fenila, então, R^2 não é hidrogênio.

Compostos da presente invenção incluem aqueles em que, quando R^2 é $-\text{SO}_2[\text{C}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})]_j\text{R}^4$ em que R^4 é hidrogênio ou alquila linear ou ramificada, então, R^3 não é $-\text{C}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})_n\text{R}^4$ em que R^4 é imidazolila opcionalmente substituída.

5 Compostos da presente invenção incluem aqueles em que, quando R^2 é $-\text{SO}_2[\text{C}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})]_j\text{R}^4$ em que R^4 é hidrogênio ou alquila linear ou ramificada, então, R^3 não é $-\text{C}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})_n\text{R}^4$ em que R^4 é heteroarila opcionalmente substituída.

10 Compostos da presente invenção incluem aqueles em que, quando R^2 é $-\text{SO}_2[\text{C}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})]_j\text{R}^4$ em que R^4 é piridinila, então, R^3 não é hidrogênio.

Compostos da presente invenção incluem aqueles em que, quando R^2 é $-\text{SO}_2[\text{C}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})]_j\text{R}^4$ em que R^4 é heteroarila opcionalmente substituída, então, R^3 não é hidrogênio.

15 Compostos da presente invenção incluem aqueles em que, quando R^2 é $\text{C}(\text{O})[\text{C}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})]_k\text{R}^4$ em que R^4 é hidrogênio ou alquila linear ou ramificada, então, R^3 não é hidrogênio.

20 Compostos da presente invenção incluem aqueles em que, quando R^2 é $-\text{SO}_2[\text{C}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})]_j\text{R}^4$ em que R^4 é $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ e $\text{R}^{8a}\text{R}^{8b}$ formam um anel piperazinila substituído com acetila, então, R^3 não é hidrogênio.

25 Compostos da presente invenção incluem aqueles em que, quando R^2 é $-\text{SO}_2[\text{C}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})]_j\text{R}^4$ em que R^4 é $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ e $\text{R}^{8a}\text{R}^{8b}$ formam um anel com 3 a 7 átomos de anel, então, R^3 não é hidrogênio.

Em todas as modalidades aqui apresentadas, exemplos de substituintes opcionais não pretendem limitar o âmbito da invenção reivindicada. Os compostos da invenção

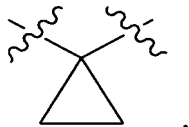
podem conter qualquer um dos substituintes, ou combinações de substituintes, aqui apresentados.

Compostos da presente invenção incluem aqueles em que R^7 é hidrogênio, C_1-C_6 alquila linear ou ramificada
5 opcionalmente substituída, C_3-C_6 cicloalquila opcionalmente substituída, NH_2 , $-NH(C_1-C_4 \text{ alquila})$, ou $-N(C_1-C_4 \text{ alquila})_2$.

Compostos da presente invenção incluem aqueles em que R^{9a} e R^{9b} são, em cada ocorrência, cada um independentemente, hidrogênio ou metila, ou, quando m é 1,
10 R^{9a} e R^{9b} podem ser tomados juntamente com o átomo ao qual estão ligados para formar um anel ciclopropila.

Compostos da presente invenção incluem aqueles em que L e L^1 são, independentemente, $-[C(R^{9a}R^{9b})]_m-$ e R^{9a} e R^{9b} são em cada ocorrência, cada um independentemente,
15 hidrogênio ou metila, ou R^{9a} e R^{9b} podem ser tomados juntos para formar um anel ciclopropila.

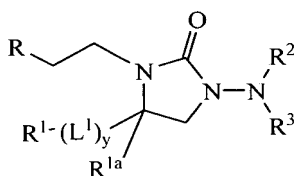
Em algumas modalidades, y é 0 (isto é, L^1 está ausente). Em outras modalidades, y é 1, e L^1 é $-CH_2-$. Em ainda outras modalidades, y é 1, e L^1 é:



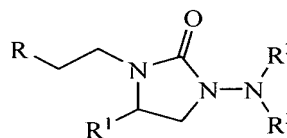
20 Em certos aspectos, L é $-[C(R^{9a}R^{9b})]_m-$ em que R^{9a} e R^{9b} são, em cada ocorrência, cada um independentemente, hidrogênio ou metila; x é 0 ou 1; e m é de 0 a 4. Quando x é igual a 0, o grupo de ligação L está ausente, quando x é igual a 1, o grupo de ligação L está presente.

Compostos da presente invenção incluem aqueles em que L é $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (etileno) (isto é, R^{9a} e R^{9b} são, cada um, hidrogênio e m é 2).

Compostos da presente invenção incluem compostos com as Fórmulas III ou IV, ou sua forma de sal farmacêuticamente aceitável:



Fórmula III

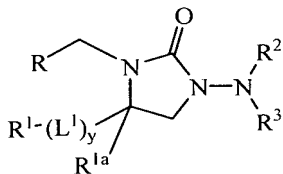


Fórmula IV

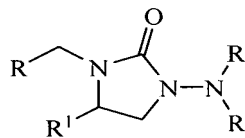
em que R, R^1 , R^{1a} , R^2 , e R^3 são iguais aos aqui definidos.

Compostos da presente invenção incluem aqueles em que L é $-\text{CH}_2-$ (metileno) (isto é, R^{9a} e R^{9b} são cada um hidrogênio e m é 1).

Compostos da presente invenção incluem aqueles com as Fórmulas V ou VI ou sua forma de sal farmacêuticamente aceitável:



Fórmula V

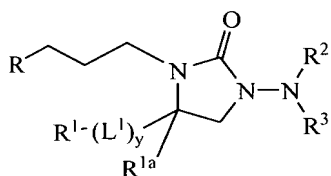


Fórmula VI

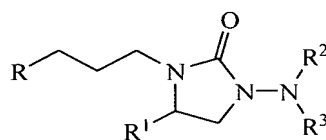
em que R, R^1 , R^{1a} , R^2 , e R^3 são iguais aos aqui definidos.

Compostos da presente invenção incluem aqueles em que L é $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (propileno) (isto é, R^{9a} e R^{9b} são, cada um, um hidrogênio e m é 3).

Compostos da presente invenção incluem compostos com as Fórmulas VII ou VIII ou sua forma de sal farmacêuticamente aceitável:



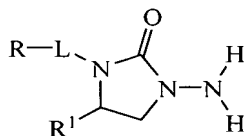
Fórmula VII



Fórmula VIII

em que R, R^1 , R^{1a} , R^2 , e R^3 são iguais aos aqui definidos.

Compostos da presente invenção incluem compostos com a Fórmula IX, ou sua forma de sal farmacêuticamente aceitável:



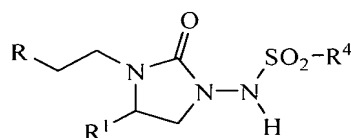
Fórmula IX

em que R^2 e R^3 são, cada um, hidrogênio, e exemplos não limitativos de R, R^1 e L são descritos na Tabela I e nos exemplos abaixo.

15

TABELA I

R	R^1	L
4-metóxi-fenila	4-terc-butila-fenila	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$



Fórmula XI

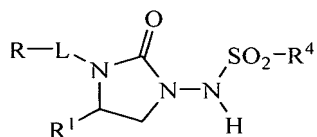
em que os exemplos não limitantes de R, R¹ e R⁴ são ora definidos abaixo na Tabela II.

TABELA II

R	R ¹	R ⁴
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-NH ₂
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CH ₃
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CH ₂ F
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CHF ₂
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CH ₂ Cl
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CHCl ₂
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CCl ₃
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CH ₂ CH ₂ F
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CH ₂ CHF ₂
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CH ₂ CF ₃
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-ciclopropila
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CH=CH ₂
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-NH ₂
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₃
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ F
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CHF ₂
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ Cl
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CHCl ₂
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CCl ₃
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ CH ₂ F

R	R ¹	R ⁴
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ CHF ₂
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ CF ₃
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-ciclopropila
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH=CH ₂
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-NH ₂
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CH ₃
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CH ₂ F
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CHF ₂
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CH ₂ Cl
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CHCl ₂
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CCl ₃
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CH ₂ CH ₂ F
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CH ₂ CHF ₂
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CH ₂ CF ₃
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-ciclopropila
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CH=CH ₂
4-metóxi-fenila	4-metóxi-fenila	-NH ₂
4-metóxi-fenila	4-metóxi-fenila	-CH ₃
4-metóxi-fenila	4-metóxi-fenila	-CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	4-metóxi-fenila	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	4-metóxi-fenila	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	4-metóxi-fenila	-CH ₂ F
4-metóxi-fenila	4-metóxi-fenila	-CHF ₂
4-metóxi-fenila	4-metóxi-fenila	-CH ₂ Cl
4-metóxi-fenila	4-metóxi-fenila	-CHCl ₂
4-metóxi-fenila	4-metóxi-fenila	-CCl ₃
4-metóxi-fenila	4-metóxi-fenila	-CH ₂ CH ₂ F
4-metóxi-fenila	4-metóxi-fenila	-CH ₂ CHF ₂
4-metóxi-fenila	4-metóxi-fenila	-CH ₂ CF ₃
4-metóxi-fenila	4-metóxi-fenila	-ciclopropila
4-metóxi-fenila	4-metóxi-fenila	-CH=CH ₂

Os compostos da presente invenção incluem compostos dotados da Fórmula XII, ou uma forma de sal farmacêuticamente aceitável da mesma:



Fórmula XII

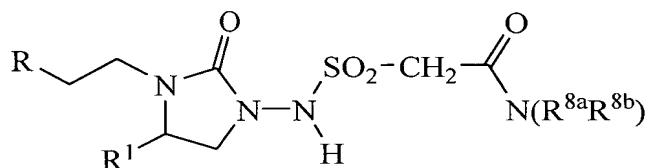
em que os exemplos não limitantes de R, R¹, R⁴ e L
5 são ora definidos abaixo na Tabela III.

TABELA III

R	L	R ¹	R ⁴
fenila	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-NH ₂
fenila	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₃
fenila	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ CH ₃
fenila	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
fenila	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
fenila	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ F
fenila	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CHF ₂
fenila	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ Cl
fenila	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CHCl ₂
fenila	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CCl ₃
fenila	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ CN
fenila	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ CH ₂ F
fenila	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ CHF ₂
fenila	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ CF ₃
4-metóxi-fenila	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-NH ₂
4-metóxi-fenila	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₃
4-metóxi-fenila	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ F
4-metóxi-fenila	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CHF ₂

R	L	R ¹	R ⁴
4-metóxi-fenila	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CF ₃
4-metóxi-fenila	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ Cl
4-metóxi-fenila	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CHCl ₂
4-metóxi-fenila	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CCl ₃
4-metóxi-fenila	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ CN
4-metóxi-fenila	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ CH ₂ F
4-metóxi-fenila	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ CHF ₂
4-metóxi-fenila	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ CF ₃

Os compostos da presente invenção incluem compostos dotados da Fórmula XIII, ou uma forma de sal farmacêuticamente aceitável da mesma:



Fórmula XIII

em que os exemplos não limitantes de R, R¹ e R⁴ são ora definidos abaixo na Tabela IV.

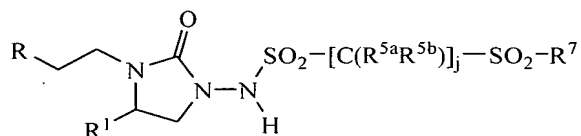
TABELA IV

R	R ¹	N (R ^{8a} R ^{8b})
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-NH ₂
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-NH ₂
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-NH ₂
4-metóxi-fenila	4-metóxi-fenila	-NH ₂
4-metóxi-fenila	4-difluor-metila-fenila	-NH ₂
4-metóxi-fenila	4-isopropoxi-fenila	-NH ₂
4-metóxi-fenila	4-(dietilamino) fenila	-NH ₂
4-metóxi-fenila	benzo[1,3]dioxol-5-ila	-NH ₂
4-metóxi-fenila	2,2-difluor-benzo[1,3]-dioxol-5-ila	-NH ₂

R	R ¹	N (R ^{8a} R ^{8b})
4-metóxi-fenila	2,2-dimetila-benzo[1,3]dioxol-5-ila	-NH ₂
4-metóxi-fenila	2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila	-NH ₂
fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-NHCH ₃
fenila	4-ciclopropila-fenila	-NHCH ₃
fenila	3,4-dimetila-fenila	-NHCH ₃
fenila	4-metóxi-fenila	-NHCH ₃
fenila	4-difluor-metila-fenila	-NHCH ₃
fenila	4-isopropoxi-fenila	-NHCH ₃
fenila	4-(dietilamino) fenila	-NHCH ₃
fenila	benzo[1,3]dioxol-5-ila	-NHCH ₃
fenila	2,2-difluor-benzo[1,3]-dioxol-5-ila	-NHCH ₃
fenila	2,2-dimetila-benzo[1,3]dioxol-5-ila	-NHCH ₃
fenila	2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila	-NHCH ₃
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-N(CH ₃) ₂
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-N(CH ₃) ₂
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-N(CH ₃) ₂
4-metóxi-fenila	4-metóxi-fenila	-N(CH ₃) ₂
4-metóxi-fenila	4-difluor-metila-fenila	-N(CH ₃) ₂
4-metóxi-fenila	4-isopropoxi-fenila	-N(CH ₃) ₂
4-metóxi-fenila	4-(dietilamino) fenila	-N(CH ₃) ₂
4-metóxi-fenila	benzo[1,3]dioxol-5-ila	-N(CH ₃) ₂
4-metóxi-fenila	2,2-difluor-benzo[1,3]-dioxol-5-ila	-N(CH ₃) ₂
4-metóxi-fenila	2,2-dimetila-benzo[1,3]dioxol-5-ila	-N(CH ₃) ₂
4-metóxi-fenila	2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila	-N(CH ₃) ₂
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-NH(ciclopropila)
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-NH(ciclopropila)
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-NH(ciclopropila)
4-metóxi-fenila	4-metóxi-fenila	-NH(ciclopropila)
4-metóxi-fenila	4-difluor-metila-fenila	-NH(ciclopropila)
4-metóxi-fenila	4-isopropoxi-fenila	-NH(ciclopropila)

R	R ¹	N(R ^{8a} R ^{8b})
4-metóxi-fenila	4-(dietilamino) fenila	-NH(ciclopropila)
4-metóxi-fenila	benzo[1,3]dioxol-5-ila	-NH(ciclopropila)
4-metóxi-fenila	2,2-difluor-benzo[1,3]- dioxol-5-ila	-NH(ciclopropila)
4-metóxi-fenila	2,2-dimetila- benzo[1,3]dioxol-5-ila	-NH(ciclopropila)
4-metóxi-fenila	2,3-diidro- benzo[1,4]dioxin-6-ila	-NH(ciclopropila)
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-NHCH ₂ (ciclopropila)
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-NHCH ₂ (ciclopropila)
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-NHCH ₂ (ciclopropila)
4-metóxi-fenila	4-metóxi-fenila	-NHCH ₂ (ciclopropila)
4-metóxi-fenila	4-difluor-metila-fenila	-NHCH ₂ (ciclopropila)
4-metóxi-fenila	4-isopropoxi-fenila	-NHCH ₂ (ciclopropila)
4-metóxi-fenila	4-(dietilamino) fenila	-NHCH ₂ (ciclopropila)
4-metóxi-fenila	benzo[1,3]dioxol-5-ila	-NHCH ₂ (ciclopropila)
4-metóxi-fenila	2,2-difluor-benzo[1,3]- dioxol-5-ila	-NHCH ₂ (ciclopropila)
4-metóxi-fenila	2,2-dimetila- benzo[1,3]dioxol-5-ila	-NHCH ₂ (ciclopropila)
4-metóxi-fenila	2,3-diidro- benzo[1,4]dioxin-6-ila	-NHCH ₂ (ciclopropila)

Os compostos da presente invenção incluem compostos dotados da Fórmula XIV, ou uma forma de sal farmaceuticamente aceitável da mesma:



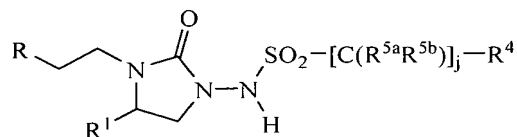
Fórmula XIV

em que os exemplos não limitantes de R, R¹, R^{5a}, R^{5b} e R⁷ são ora definidos abaixo na Tabela V.

TABELA V

R	R ¹	C(R ^{5a} R ^{5b}) _j	R ⁷
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CH ₂ -	-CH ₃
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ -	-CH ₃
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CH ₂ -	-CH ₃
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	4-metóxi-fenila	-CH ₂ -	-CH ₃
4-metóxi-fenila	4-metóxi-fenila	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	4-metóxi-fenila	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	4-metóxi-fenila	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	4-metóxi-fenila	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃
4-metóxi-fenila	4-metóxi-fenila	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	4-metóxi-fenila	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	4-metóxi-fenila	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃

Os compostos da presente invenção incluem compostos dotados da Fórmula XV, ou uma forma de sal farmaceuticamente aceitável da mesma:



Fórmula XV

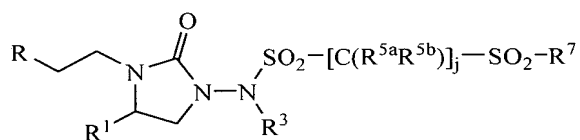
em que os exemplos não limitantes de R, R¹, R⁵ᵃ, R⁵ᵇ e R⁴ são ora definidos abaixo na Tabela VI.

TABELA VI

R	R¹	C(R⁵ᵃR⁵ᵇ)ᵢ	R⁴
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-	-(piridin-2-ila)
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-	-(piridin-3-ila)
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-	-(piridin-4-ila)
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-	-C₆H₅
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CH₂-	-(piridin-2-ila)
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CH₂-	-(piridin-3-ila)
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CH₂-	-(piridin-4-ila)
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CH₂-	-C₆H₅
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-	-(piridin-2-ila)
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-	-(piridin-3-ila)
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-	-(piridin-4-ila)
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-	-C₆H₅
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH₂-	-(piridin-2-ila)
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH₂-	-(piridin-3-ila)
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH₂-	-(piridin-4-ila)
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH₂-	-C₆H₅

R	R ¹	C(R ^{5a} R ^{5b}) _j	R ⁴
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-	-(piridin-2-ila)
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-	-(piridin-3-ila)
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-	-(piridin-4-ila)
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-	-C ₆ H ₅
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CH ₂ -	-(piridin-2-ila)
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CH ₂ -	-(piridin-3-ila)
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CH ₂ -	-(piridin-4-ila)
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CH ₂ -	-C ₆ H ₅
4-metóxi-fenila	4-metóxi-fenila	-	-(piridin-2-ila)
4-metóxi-fenila	4-metóxi-fenila	-	-(piridin-3-ila)
4-metóxi-fenila	4-metóxi-fenila	-	-(piridin-4-ila)
4-metóxi-fenila	4-metóxi-fenila	-	-C ₆ H ₅
4-metóxi-fenila	4-metóxi-fenila	-CH ₂ -	-(piridin-2-ila)
4-metóxi-fenila	4-metóxi-fenila	-CH ₂ -	-(piridin-3-ila)
4-metóxi-fenila	4-metóxi-fenila	-CH ₂ -	-(piridin-4-ila)
4-metóxi-fenila	4-metóxi-fenila	-CH ₂ -	-C ₆ H ₅

Os compostos da presente invenção incluem compostos dotados da Fórmula XVI, ou uma forma de sal farmaceuticamente aceitável da mesma:



Fórmula XVI

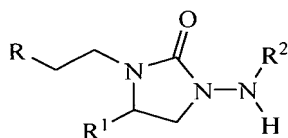
em que os exemplos não limitantes de R, R¹, R^{5a}, R^{5b} e R⁷ são ora definidos abaixo na Tabela VII.

TABELA VII

R	R ¹	R ³	C(R ^{5a} R ^{5b}) _j	R ⁷
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CH ₃	-CH ₂ -	-CH ₃
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CH ₃	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CH ₃	-CH ₂ -	-ciclopropila
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	-ciclopropila
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₃	-CH ₂ -	-CH ₃
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₃	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₃	-CH ₂ -	-ciclopropila
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	-ciclopropila
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CH ₃	-CH ₂ -	-CH ₃
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CH ₃	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CH ₃	-CH ₂ -	-ciclopropila
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	-ciclopropila
4-metóxi-fenila	4-metóxi-fenila	-CH ₃	-CH ₂ -	-CH ₃
4-metóxi-fenila	4-metóxi-fenila	-CH ₃	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	4-metóxi-fenila	-CH ₃	-CH ₂ -	-ciclopropila

R	R ¹	R ³	C(R ^{5a} R ^{5b}) _j	R ⁷
4-metóxi-fenila	4-metóxi-fenila	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃
4-metóxi-fenila	4-metóxi-fenila	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4-metóxi-fenila	4-metóxi-fenila	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	-ciclopropila

Os compostos da presente invenção incluem compostos dotados da Fórmula XVII, ou uma forma de sal farmaceuticamente aceitável da mesma:



Fórmula XVII

em que os exemplos não limitantes de R, R¹ e R² são ora definidos abaixo na Tabela VIII.

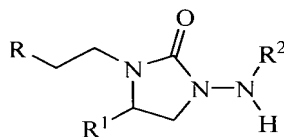
TABELA VIII

R	R ¹	R ²
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-C(O)CH ₃
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-C(O)OCH ₃
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-C(O)(ciclopropila)
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-C(O)OC(CH ₃) ₃
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-C(O)CH ₂ N(CH ₃)benzila
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-C(O)CH ₂ N(CH ₃)Boc
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-C(O)furan-2-ila
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-C(O)C ₆ H ₅
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-C(O)CH ₂ C ₆ H ₅
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-C(O)CH ₂ OC ₆ H ₅
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-C(O)isoxazol-5-ila
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-C(O)pirazin-2-ila
4-metóxi-fenila	4-terc-butila-fenila	-C(O)CH ₃
4-metóxi-fenila	4-terc-butila-fenila	-C(O)OCH ₃
4-metóxi-fenila	4-terc-butila-fenila	-C(O)(ciclopropila)
4-metóxi-fenila	4-terc-butila-fenila	-C(O)OC(CH ₃) ₃

R	R ¹	R ²
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-C(O)CH ₂ N(CH ₃)benzila
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-C(O)CH ₂ N(CH ₃)Boc
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-C(O)furan-2-ila
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-C(O)C ₆ H ₅
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-C(O)CH ₂ C ₆ H ₅
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-C(O)CH ₂ OC ₆ H ₅
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-C(O)isoxazol-5-ila
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-C(O)pirazin-2-ila
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-C(O)CH ₃
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-C(O)OCH ₃
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-C(O)(ciclopropila)
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-C(O)OC(CH ₃) ₃
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-C(O)CH ₂ N(CH ₃)benzila
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-C(O)CH ₂ N(CH ₃)Boc
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-C(O)furan-2-ila
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-C(O)C ₆ H ₅
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-C(O)CH ₂ C ₆ H ₅
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-C(O)CH ₂ OC ₆ H ₅
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-C(O)isoxazol-5-ila
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-C(O)pirazin-2-ila
4-metóxi-fenila	4-(CHF ₂ O)fenila	-C(O)CH ₃
4-metóxi-fenila	4-(CHF ₂ O)fenila	-C(O)OCH ₃
4-metóxi-fenila	4-(CHF ₂ O)fenila	-C(O)(ciclopropila)
4-metóxi-fenila	4-(CHF ₂ O)fenila	-C(O)OC(CH ₃) ₃
4-metóxi-fenila	4-(CHF ₂ O)fenila	-C(O)CH ₂ N(CH ₃)benzila
4-metóxi-fenila	4-(CHF ₂ O)fenila	-C(O)CH ₂ N(CH ₃)Boc
4-metóxi-fenila	4-(CHF ₂ O)fenila	-C(O)furan-2-ila
4-metóxi-fenila	4-(CHF ₂ O)fenila	-C(O)C ₆ H ₅
4-metóxi-fenila	4-(CHF ₂ O)fenila	-C(O)CH ₂ C ₆ H ₅
4-metóxi-fenila	4-(CHF ₂ O)fenila	-C(O)CH ₂ OC ₆ H ₅
4-metóxi-fenila	4-(CHF ₂ O)fenila	-C(O)isoxazol-5-ila
4-metóxi-fenila	4-(CHF ₂ O)fenila	-C(O)pirazin-2-ila
4-metóxi-fenila	4-(CH ₃ O)fenila	-C(O)CH ₃
4-metóxi-fenila	4-(CH ₃ O)fenila	-C(O)OCH ₃
4-metóxi-fenila	4-(CH ₃ O)fenila	-C(O)(ciclopropila)

R	R ¹	R ²
4-metóxi-fenila	4-(CH ₃ O) fenila	-C(O)OC(CH ₃) ₃
4-metóxi-fenila	4-(CH ₃ O) fenila	-C(O)CH ₂ N(CH ₃) benzila
4-metóxi-fenila	4-(CH ₃ O) fenila	-C(O)CH ₂ N(CH ₃) Boc
4-metóxi-fenila	4-(CH ₃ O) fenila	-C(O)furan-2-ila
4-metóxi-fenila	4-(CH ₃ O) fenila	-C(O)C ₆ H ₅
4-metóxi-fenila	4-(CH ₃ O) fenila	-C(O)CH ₂ C ₆ H ₅
4-metóxi-fenila	4-(CH ₃ O) fenila	-C(O)CH ₂ OC ₆ H ₅
4-metóxi-fenila	4-(CH ₃ O) fenila	-C(O)isoxazol-5-ila
4-metóxi-fenila	4-(CH ₃ O) fenila	-C(O)pirazin-2-ila

Os compostos da presente invenção incluem compostos dotados da Fórmula XVII, ou uma forma de sal farmaceuticamente aceitável da mesma:



Fórmula XVII

em que os exemplos não limitantes de R, R¹ e R² são ora definidos abaixo na Tabela IX.

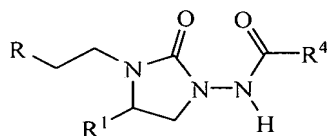
TABELA IX

R	R ¹	R ²
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CH ₂ (ciclopropila)
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CH ₂ C ₆ H ₅
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CH ₂ C ₆ H ₄ (4-CN)
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CH ₂ C ₆ H ₄ (4-F)
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CH ₂ C ₆ H ₄ [4-N(CH ₃) ₂]
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CH ₂ C ₆ H ₄ [4-N(C ₂ H ₅) ₂]
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CH ₂ C ₆ H ₄ (4-imidazolila)
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CH ₂ (imidazol-1-ila)
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CH ₂ (piridina-2-ila)

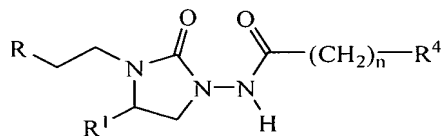
R	R ¹	R ²
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CH ₂ (piridina-3-ila)
4-metóxi-fenila	3,4-dimetila-fenila	-CH ₂ (piridina-4-ila)
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ (ciclopropila)
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ C ₆ H ₅
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ C ₆ H ₄ (4-CN)
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ C ₆ H ₄ (4-F)
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ C ₆ H ₄ [4-N (CH ₃) ₂]
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ C ₆ H ₄ [4-N (C ₂ H ₅) ₂]
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ C ₆ H ₄ (4-imidazolila)
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ (imidazol-1-ila)
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ (piridina-2-ila)
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ (piridina-3-ila)
4-metóxi-fenila	4- <i>terc</i> -butila-fenila	-CH ₂ (piridina-4-ila)
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CH ₂ (ciclopropila)
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CH ₂ C ₆ H ₅
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CH ₂ C ₆ H ₄ (4-CN)
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CH ₂ C ₆ H ₄ (4-F)
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CH ₂ C ₆ H ₄ [4-N (CH ₃) ₂]
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CH ₂ C ₆ H ₄ [4-N (C ₂ H ₅) ₂]
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CH ₂ C ₆ H ₄ (4-imidazolila)
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CH ₂ (imidazol-1-ila)
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CH ₂ (piridina-2-ila)
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CH ₂ (piridina-3-ila)
4-metóxi-fenila	4-ciclopropila-fenila	-CH ₂ (piridina-4-ila)
4-metóxi-fenila	4-(CHF ₂ O) fenila	-CH ₂ (ciclopropila)
4-metóxi-fenila	4-(CHF ₂ O) fenila	-CH ₂ C ₆ H ₅
4-metóxi-fenila	4-(CHF ₂ O) fenila	-CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅
4-metóxi-fenila	4-(CHF ₂ O) fenila	-CH ₂ C ₆ H ₄ (4-CN)
4-metóxi-fenila	4-(CHF ₂ O) fenila	-CH ₂ C ₆ H ₄ (4-F)
4-metóxi-fenila	4-(CHF ₂ O) fenila	-CH ₂ C ₆ H ₄ [4-N (CH ₃) ₂]
4-metóxi-fenila	4-(CHF ₂ O) fenila	-CH ₂ C ₆ H ₄ [4-N (C ₂ H ₅) ₂]
4-metóxi-fenila	4-(CHF ₂ O) fenila	-CH ₂ C ₆ H ₄ (4-imidazolila)
4-metóxi-fenila	4-(CHF ₂ O) fenila	-CH ₂ (imidazol-1-ila)

R	R ¹	R ²
4-metóxi-fenila	4-(CHF ₂ O) fenila	-CH ₂ (piridina-2-ila)
4-metóxi-fenila	4-(CHF ₂ O) fenila	-CH ₂ (piridina-3-ila)
4-metóxi-fenila	4-(CHF ₂ O) fenila	-CH ₂ (piridina-4-ila)
4-metóxi-fenila	4-(CH ₃ O) fenila	-CH ₂ (ciclopropila)
4-metóxi-fenila	4-(CH ₃ O) fenila	-CH ₂ C ₆ H ₅
4-metóxi-fenila	4-(CH ₃ O) fenila	-CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅
4-metóxi-fenila	4-(CH ₃ O) fenila	-CH ₂ C ₆ H ₄ (4-CN)
4-metóxi-fenila	4-(CH ₃ O) fenila	-CH ₂ C ₆ H ₄ (4-F)
4-metóxi-fenila	4-(CH ₃ O) fenila	-CH ₂ C ₆ H ₄ [4-N(CH ₃) ₂]
4-metóxi-fenila	4-(CH ₃ O) fenila	-CH ₂ C ₆ H ₄ [4-N(C ₂ H ₅) ₂]
4-metóxi-fenila	4-(CH ₃ O) fenila	-CH ₂ C ₆ H ₄ (4-imidazolila)
4-metóxi-fenila	4-(CH ₃ O) fenila	-CH ₂ (imidazol-1-ila)
4-metóxi-fenila	4-(CH ₃ O) fenila	-CH ₂ (piridina-2-ila)
4-metóxi-fenila	4-(CH ₃ O) fenila	-CH ₂ (piridina-3-ila)
4-metóxi-fenila	4-(CH ₃ O) fenila	-CH ₂ (piridina-4-ila)

Os compostos da presente invenção incluem compostos que têm a Fórmula XVIII ou XIX, ou uma sua forma de sal farmaceuticamente aceitável:



Fórmula (XVIII)



Fórmula (XIX)

5

onde R, R¹, n, e R⁴ são aqui definidos.

Os compostos da Fórmula IX representativos podem ser preparados pelos procedimentos delineados no Exemplo 1 abaixo. Os versados nessas técnicas devem saber como substituir os reagentes, materiais de partida e métodos de purificação apropriados conhecidos pelos versados nessas técnicas, para preparar compostos adicionais da presente invenção.

10

EXEMPLO 1

Composto 1: 1-Amino-3-[2-(4-metóxi-fenil)etil]-
4-(3,4-dimetilfenil)-2-imidazolidinona

Etapa A: Preparação de 3,4-dimetil-[(1E)-2-nitro-
5 etenil]-benzeno: Uma solução de 3,4-dimetil-benzaldeído (20
mL, 0,15 mol), acetato de amônio (12,5 g, 0,16 mol), ácido
acético glacial (65 mL), nitro-metano (34 mL, 0,63 mol), e
anidrido acético (3,0 mL, 0,032 mol) é refluxada por 2
horas. A reação é concentrada para dar um óleo, e depois
10 adiciona-se dicloro-metano (100 mL), e a solução é lavada
com água (2x) e salmoura. A fase orgânica é secada (MgSO₄),
e concentrada para dar um sólido verde-escuro. Este material
é recristalizado (tratado com Darco) em 50% ciclo-
hexano/hexanos para produzir 17,6 g (66% de rendimento) do
15 composto desejado. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,08 (dd, J = 2,4 Hz,
13,5 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 2,4 Hz, 13,5 Hz, 1H), 7,31-7,36
(m, 2H), 7,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,35 (s,
3H); MS 329 (MH⁺).

Etapa B: Preparação de cloridrato de N-[2-(4-
20 metóxi-fenil)-etil]-3,4-dimetil-(α-nitro-metil)-benzeno-meta-
namina: Adiciona-se 4-metóxi-fenil-etil-amina (3,0 mL, 0,055
mol) a uma solução de 3,4-dimetil-[(1E)-2-nitro-etenil]-
benzeno (10,1 g, 0,057 mol) em THF (28 mL) a 21°C, sob a
forma de gotas, durante 6 minutos, mantendo a temperatura
25 abaixo de 30°C com um banho de água. A reação é agitada por
24 minutos à temperatura ambiente, resfriada em banho de
gelo, diluída com éter (80 mL), e adiciona-se lentamente HCl
2 N/éter (34 mL, 0,1068 mol), mantendo a temperatura abaixo

de 15°C. A mistura é agitada no frio por 30 minutos e o sólido esbranquiçado que se forma é coletado por filtração, para produzir 18,4 g (89% de rendimento) do composto desejado. ¹H NMR (CDCl₃) δ 10,7 (m, 1H), 10,3 (m, 1H), 7,39-
 5 7,44 (m, 2H), 7,25 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,82 (m, 2H), 5,77 (m, 1H), 5,23 (m, 1H), 4,87 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,30 (s, 3H); MS 329 (MH⁺).

Etapa C: Preparação de N¹-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-1-(3,4-dimetil-fenil)-1,2-etanodiamina: Adiciona-se
 10 lentamente HCl concentrado (76 mL) a uma mistura de N-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-3,4-dimetil-(α-nitro-metil)-benzenometamina em etanol absoluto (76 mL) à temperatura ambiente, mantendo a temperatura abaixo de 37°C com um banho de água.
 15 A mistura é resfriada em um banho de gelo até 5°C e adiciona-se pó de zinco (11 g, 0,17 mol) em parcelas (partindo com uma adição de 0,5 g) durante 50 minutos a menos do que 12°C. A reação é agitada por 5 minutos e o banho de gelo é removido. A temperatura da reação sobe
 20 rapidamente até cerca de 20°C e a reação é mantida abaixo de cerca de 32°C com um banho de gelo. A reação é agitada por 70 minutos a 20°C a 27°C e qualquer zinco não-reagido é removido por filtração. O volume do filtrado é reduzido sob vácuo, e depois diluído com água (25 mL) e dicloro-metano
 25 (150 mL). Adiciona-se hidróxido de amônio concentrado (140 mL) à mistura, sob agitação, mantendo a temperatura abaixo de 32°C com um banho de gelo. A fase orgânica é separada,

lavada com salmoura, secada (Na_2SO_4), e concentrada para produzir o composto desejado como um óleo. MS 299 (MH^+).

Etapa D: Preparação de 1-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-5-(3,4-dimetil-fenil)-2-imidazolidinona: Adiciona-se
 5 1,1'-carbonildiimidazol (6,4 g, 0,0395 mol) a uma solução de N^1 -[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-1-(3,4-dimetil-fenil)-1,2-etano-
 diamina (10,6 g, 0,0356 mol) em DMF anidra (55 mL). A reação
 é agitada a 50°C por 30 minutos, resfriada, diluída com
 acetato de etila (300 mL), e lavada com HCl 0,5 N e
 10 salmoura. A fase orgânica é secada (MgSO_4), e concentrada. O
 resíduo é recristalizado em acetato de etila (70 mL) para
 produzir 7,5 g (65% de rendimento) do composto desejado. ^1H
 NMR (CDCl_3) δ 7,16 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,05 (m, 4H), 6,84
 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,50 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H),
 15 3,73-3,65 (m, 2H), 3,27 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,91 (m, 1H),
 2,78 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,30 (s, 6H). MS 325 (MH^+).
 Análise Calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \frac{1}{4} \text{H}_2\text{O}$: C, 73,03; H, 7,51; N, 8,52.
 Encontrado: C, 73,29; H, 7,19; N, 8,32.

Etapa E: Preparação de cloridrato de 1-amino-3-
 20 [2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(3,4-dimetil-fenil)-2-imidazoli-
 dinona: Adiciona-se uma solução de nitrito de sódio (0,58 g,
 0,0084 mol) em H_2O (2,8 mL) a uma solução de 1-[2-(4-metóxi-
 fenil)-etil]-5-(3,4-dimetil-fenil)-2-imidazolidinona (2,0 g,
 0,0062 mol) em ácido acético glacial (21 mL) à temperatura
 25 ambiente durante 2 minutos. A solução é agitada por 30
 minutos e depois resfriada até 8°C . Adiciona-se pós de zinco
 (0,84 g, 0,013 mol) a 8°C a 18°C em parcelas e a mistura é
 agitada por duas horas a 12°C a 18°C . A reação é resfriada

em um banho de gelo e adiciona-se dicloro-metano (20 mL) e H₂O (20 mL). Depois, adiciona-se lentamente hidróxido de amônio (34 mL), mantendo a temperatura abaixo de 25°C. A camada orgânica é separada, lavada com salmoura, secada
 5 (Na₂SO₄), tratada com HCl 2 M/éter (3,3 mL) e concentrada. O resíduo é aquecido em acetato de etila (8 mL) e diluído lentamente com hexanos (30 mL). O sólido resultante é coletado e triturado com 20 % de éter/hexanos (50 mL). O sólido é coletado e recristalizado em acetato de etila (8
 10 mL) para produzir 1,88 g (81% de rendimento) do composto desejado. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,06 (m, 3H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,42 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,20 (s, 3H). MS 340
 15 (MH⁺). Análise calculada para C₂₀H₂₅N₃O₂ HCl: C, 63,91, H, 6,97, N, 11,18. Encontrado: C, 63,71, H, 6,67, N, 11,18.

Os compostos exemplificativos da presente invenção podem ser preparados utilizando o procedimento que se segue descrito no Exemplo 2 para preparar intermediários tais como
 20 N¹-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-1-(4-metóxi-fenil)-1,2-etanodi-
 amina que pode ser usada adequadamente para preparar os compostos de acordo com a presente invenção. Este procedimento pode ser acoplado às etapas (D) e (E) do Exemplo 1 para preparar os compostos de 1-N-amino-2-
 25 imidazolidinona exemplificativos da presente invenção.

EXEMPLO 2

N¹-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-1-(4-metóxi-fenil)-1,2-
etanodiamina

Preparação de (4-metóxi-fenil)-trimetil-silaniloxi-acetonitrila: Adiciona-se iodeto de zinco (50 mg, 0,15 mmol) a uma solução de 4-metóxi-benzaldeído (1 mL, 8,2 mmol) e cianeto de trimetil-silila (1,3 mL, 10,25 mmol). A reação exotérmica resultante é controlada usando um banho de gelo. A temperatura é mantida abaixo de 65°C. A reação é deixada resfriar e o material bruto é usado sem isolamento.

Preparação de (4-metóxi-fenil)-[2-(4-metóxi-fenil)-etil-amino]-acetonitrila: 4-Metóxifenetil-amina (1,2 mL, 8,2 mmol) e metanol (0,5 mL) são adicionados ao material bruto obtido acima. A solução é aquecida até 125°C por 15 minutos em um vaso de reação com micro-ondas, após o que a solução é concentrada sob vácuo e o produto bruto obtido é usado sem purificação adicional.

Preparação de N¹-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-1-(4-metóxi-fenil)-1,2-etanodiamina: (4-metóxi-fenil)-[2-(4-metóxi-fenil)-etil-amino]-acetonitrila bruta obtida no procedimento acima é dissolvida em etóxi-etano (20 mL) e esta solução é adicionada lentamente a uma solução gelada de hidróxido de lítio e alumínio (1,0M, 16 mL, 16 mmol) em etóxi-etano. O banho de resfriamento é removido e a solução é deixada agitando por 1 hora. A solução reativa é então resfriada novamente até 5°C e adiciona-se água (4 mL), e em seguida, NaOH 3 N (3 mL). O éter é então decantado do sólido resultante e o sólido é lavado novamente com etóxi-etano (20 mL). As lavagens etéreas são secadas (Na₂SO₄) e concentradas sob vácuo, para produzir 2,5 g (rendimento quantitativo) do composto desejado. MS (301) (MH⁺).

Seguem-se exemplos não-limitativos de compostos da
Fórmula IX.

Composto 2: 1-Amino-4-[4-(t-butil)-fenil]-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-2-imidazolidinona. Um nome alternativo
5 para este composto é 1-Amino-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-[4-(t-butil)-fenil]-2-imidazolidinona. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7,47 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,67 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,87 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,55 (m, 1H),
10 3,34 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 2,64 (m, 5H), 1,29 (s, 9H). MS m/z (ESI, positivo): 368 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Composto 3: 1-Amino-4-(4-metóxi-fenil)-3-[3-(4-metóxi-fenil)-propil]-2-imidazolidinona. Um nome alternativo
para este composto é 1-Amino-3-[3-(4-metóxi-fenil)-propil]-
15 4-(4-metóxi-fenil)-2-imidazolidinona: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,49 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,11 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,80 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,78 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,86 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,29
20 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,39 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,56 (m, 2H). MS 356 (MH^+). Análise calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$: C, 61,46; H, 6,30; N, 7,96. Encontrado: C, 61,92; H, 6,29; N, 7,86.

Composto 4: 1-Amino-4-(4-ciclo-propil-fenil)-3-[3-(4-metóxi-fenil)-propil]-2-imidazolidinona. Um nome alternativo para este composto é 1-Amino-3-[3-(4-metóxi-fenil)-propil]-4-(4-ciclo-propil-fenil)-2-imidazolidinona:
25 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J =$

8,1 Hz, 2H), 7,13 (m, 4H), 7,03 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,80 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,90 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,93 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 0,96 (m, 2H), 0,69 (m, 2H). MS 366 (MH⁺). Análise calculada para C₂₉H₃₅N₃O₅S: C, 64,78; H, 6,56; N, 7,82. Encontrado: C, 63,90; H, 6,43; N, 7,52.

Composto 5: Sal sódico do ácido 4-metil-benzenossulfônico de 1-Amino-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(4-difluór-metóxi-fenil)-2-imidazolidinona. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,06 (m, 4H), 6,91 (m, 4H), 6,75 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,49 (t, J = 73,5 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 8,1, 1H), 3,98 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,28 (s, 3H). MS 378 (MH⁺). Análise calculada para C₁₉H₂₁F₂N₃O₃ · C₇H₈O₃S: C, 56,82, H, 5,32, N, 7,65. Encontrado: C, 57,04, H, 5,22, N, 7,52.

Composto 6: Sal sódico do ácido 4-metil-benzenossulfônico de 1-Amino-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(4-ciclo-propil-fenil)-2-imidazolidinona. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,50 (m, 2H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,14 (m, 4H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,68 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,84 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,56 (m, 1H), 3,23 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,95 (m, 1H), 0,98 (m, 2H), 0,71 (m, 2H). MS 352 (MH⁺). Análise calculada para C₂₁H₂₅N₃O₂ · C₇H₈O₃S · ¼ H₂O: C, 63,68; H, 6,39; N, 7,96. Encontrado: C, 63,65; H, 6,35; N, 7,94.

Os compostos exemplificativos que têm a Fórmula XI podem ser preparados pelo procedimento descrito no Exemplo 3 abaixo. Os versados nessas técnicas devem saber como substituir os reagentes, materiais de partida, e métodos de purificação apropriados conhecidos pelos versados nessas técnicas, para preparar compostos adicionais da presente invenção.

EXEMPLO 3

Composto 7: 1-(Metil-sulfonil-amino)-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(3,4-dimetil-fenil)-2-imidazolidinona.

Preparação de 1-(metil-sulfonil-amino)-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(3,4-dimetil-fenil)-2-imidazolidinona: Uma solução de cloridrato de 1-amino-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(3,4-dimetil-fenil)-2-imidazolidinona (300 mg, 0,80 mmol) em dicloro-metano (3,0 mL) e base de Hunig (0,31 mL, 1,8 mmol) é resfriada em um banho de gelo e adiciona-se cloreto de metanossulfonila (0,068 mL, 0,88 mmol) sob a forma de gotas. A reação é agitada a frio por 45 minutos e lavada com HCl 0,1 N (2x) e H₂O. A fase orgânica é secada (Na₂SO₄), e concentrada para dar uma espuma branca. O material bruto é purificado sobre sílica (1,5% MeOH/dicloro-metano) para produzir 161 mg (48% de rendimento) do composto desejado. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,07 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 6,85 (m, 3H), 4,45 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,96 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 3,33 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,97 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,30 (s, 6H). MS 418 (MH⁺). Análise calculada para C₂₁H₂₇N₃O₄S ¼ H₂O: C, 59,77, H, 6,57, N, 9,96.

Encontrado: C, 59,82, H, 6,06, N, 9,85. FAB-HRMS: análise calculada para $C_{21}H_{27}N_3O_4S$: 418,18005. Encontrado: 418,17960.

Os exemplos não-limitativos que se seguem são exemplos de compostos da Fórmula XI.

5 Composto 8: 1-(Amino-sulfonil-amino)-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(3,4-dimetil-fenil)-2-imidazolidinona: 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7,59 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,06 (m, 4H), 6,84 (d, J = 9 Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,49 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,00 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H),
10 3,42 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,7 (m, 2H), 2,29 (d, J = 2,7 Hz, 6H). MS m/z (ESI, positivo): 418 $[M+H]^+$, 440 $[M+Na]^+$. Análise calculada para $C_{20}H_{26}N_4O_4S$: C, 57,40; H, 6,26; N, 13,39. Encontrado: C, 57,64; H, 6,40; N, 13,10.

15 Composto 9: 1-(Amino-sulfonil-amino)-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-[4-(*t*-butil)-fenil]-2-imidazolidinona: 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7,93 (s, 1H), 7,39 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 5,67 (s, 2H), 4,52 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,01 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,44
20 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 1,33 (s, 9H). MS m/z (ESI, positivo): 447 $[M+H]^+$. Análise calculada para $C_{22}H_{30}N_4O_4S$: C, 59,17; H, 6,77; N, 12,55. Encontrado: C, 59,52; H, 6,98; N, 12,46.

25 Composto 10: 1-(Amino-sulfonil-amino)-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-[(4-ciclo-propil)-fenil]-2-imidazolidinona: 1H NMR δ ($DMSO-d_6$) 8,6 (s, 1H), 7,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,0 (m, 4H), 6,85 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,55 (t, J = 7 Hz, 1H), 3,9 (t, J = 6 Hz, 1H), 3,75

(s, 3H), 3,4 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 1,0 (m, 2H), 0,75 (m, 2H). Análise calculada para $C_{21}H_{26}N_4O_4S \cdot 0,25H_2O$: C, 57,99; H, 6,13; N, 12,88; encontrado C, 53,11; H, 6,17; N, 12,52. FAB-HRMS calculada 431,1753; encontrado 431,1757 (MH^+).

Composto 11: 1-(Metil-sulfonil-amino)-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-[(4-t-butil)-benzil]-2-imidazolidinona: 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 9,4 (s, 1H) 7,35 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,2 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,1 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,8 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,5 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,25-3,1 (m, 2H), 3,0 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,8-2,5 (m, 3H), 1,25 (s, 9H). Análise calculada para $C_{24}H_{33}N_3O_4S$: C, 62,72; H, 7,24; N, 9,14; encontrado C, 62,49; H, 7,01; N, 8,91. FAB-HRMS calculado 460,2270; encontrado 460,2284 (MH^+).

Composto 12: 1-(Metil-sulfonil-amino)-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-[(3-metil-4-metóxi)-fenil]-2-imidazolidinona: 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 9,5 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H) 7,05 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,8 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,55 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 3,5 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,0 (s, 3H), 2,85-2,55 (m, 3H), 2,2 (s, 3H). FAB-HRMS calculado para $C_{21}H_{27}N_3O_5S$: 434,1750; encontrado 434,1751 (MH^+).

Composto 13: 1-(Metil-sulfonil-amino)-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-[(3-metóxi-4-metil)-fenil]-2-imidazolidinona: 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 9,5 (s, 1H), 7,2 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,1 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,85 (m, 3H),

4,6 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 3,5 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,0 (s, 3H), 2,85-2,55 (m, 3H), 2,2 (s, 3H). Análise calculada para $C_{21}H_{28}N_3O_5S$: C, 58,18; H, 6,28; N, 9,69; encontrado C, 57,94; H, 6,45; N, 9,32. FAB-HRMS calculado 434,1750; encontrado 434,1752 (MH^+).

Composto 14: 1-(Metil-sulfonil-amino)-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-[(4-isopropiloxi)-fenil]-2-imidazolidinona: 1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,5 (s, 1H), 7,3 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,1 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,0 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,9 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,6 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,4 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,0 (s, 3H), 2,8-2,5 (m, 3H), 1,3 (d, 6H). Análise calculada para $C_{22}H_{29}N_3O_5S \cdot 0,25 H_2O$: C, 58,46; H, 6,57; N, 9,29; encontrado C, 58,42; H, 6,56; N, 9,15. FAB-HRMS calculado 448,1906; encontrado 448,1912 (MH^+).

Composto 15: 1-(Metil-sulfonil-amino)-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-imidazolidinona: 1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,45 (s, 1H), 7,05 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,9-6,8 (m, 5H), 6,0 (s, 2H), 4,6 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 3,8 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,5 (m, 1H), 3,3 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 3,0 (s, 3H), 2,85-2,55 (m, 3H). Análise calculada para $C_{20}H_{23}N_3O_6S \cdot 0,5H_2O$: C, 54,29; H, 5,46; N, 9,49; encontrado C, 54,67; H, 5,31; N, 9,41. FAB-HRMS calculado 434,1386; encontrado 434,1365 (MH^+).

Composto 16: 1-(Metil-sulfonil-amino)-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(2,2-diflúor-benzo-[1,3]dioxol-5-il)-2-imidazolidinona: 1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,5 (s, 1H), 7,45 (d, J

= 7,8 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,1 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,8 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,7 (t, J = 6 Hz, 1H), 3,9 (t, J = 7 Hz, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,5 (m, 1H), 3,25 (t, J = 7 Hz, 1H), 3,0 (s, 3H), 2,9-2,55 (m, 3H).

5 Análise calculada para $C_{20}H_{21}F_2N_3O_6S$: C, 51,17; H, 4,51; N, 8,95; encontrado C, 51,20; H, 4,66; N, 8,63. FAB-HRMS calculado 470,1197; encontrado 470,1190 (MH^+).

Composto 17: 1-(Metil-sulfonil-amino)-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-[(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)]-
10 2-imidazolidinona: 1H NMR δ (DMSO- d_6) δ 9,5 (s, 1H), 7,1 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,9-6,8 (m, 5H), 4,55 (t, J = 8 Hz, 1H), 4,25 (s, 4H), 3,8 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,5 (m, 1H), 3,25 (t, J = 8 Hz, 1H), 2,8-2,55 (m, 3H). Análise calculada para $C_{21}H_{25}N_3O_6S \cdot 0,5H_2O$: C, 55,25; H, 5,73; N, 9,20; encontrado C, 55,58; H, 5,67; N, 9,22. FAB-HRMS
15 calculado 448,1542; encontrado 448,1538 (MH^+).

Composto 18: 1-(Metil-sulfonil-amino)-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(2,2-dimetil-benzo-[1,3]dioxol-5-il)-
2-imidazolidinona: 1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,45 (s, 1H), 7,1 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,9-6,8 (m, 5H), 4,6 (t, J = 6 Hz, 1H), 3,8 (t, J = 6 Hz, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,5 (m, 1H), 3,3 (t, J = 7 Hz, 1H), 3,0 (s, 3H), 2,85-2,55 (m, 3H), 1,8 (s, 6H). Análise calculada para $C_{22}H_{27}N_3O_6S \cdot 0,2H_2O$: C, 56,81; H, 5,93; N, 9,03; encontrado C, 57,14; H, 5,94; N, 8,68; FAB-
25 HRMS calculado 462,1699; encontrado 462,1718 (MH^+).

Composto 19: 1-(Metil-sulfonil-amino)-3-[(4-metóxi-fenil)-metil]-4-(4-ciclo-propil-fenil)-2-imidazolidinona. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,34 (s, 1H), 7,12 (q, J = 8,4 Hz, 6,3 Hz,

4H), 7,01 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 7,8 Hz, 2H),
 4,80 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,94
 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,58 (d, J = 14,7 Hz,
 1H), 3,40 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,18 (s, 3H), 1,93 (m, 1H),
 5 1,02 (m, 2H), 0,73 (m, 2H). (MS) 416 (MH⁺), 438 (MNa⁺). HRMS
 encontrado C₂₁H₂₆N₃O₄S.

Composto 20: 1-(Metil-sulfonil-amino)-3-[(4-me-
 tóxi-fenil)-etil]-4-(4-metilfenil)-2-imidazolidinona. ¹H NMR
 (CDCl₃) δ 7,31 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,17 (d, J
 10 = 8,4 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,7
 Hz, 2H), 4,47 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,97 (t, J = 8,4 Hz, 2H),
 3,79 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,36 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,08
 (s, 3H), 2,96 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,39 (s,
 3H). MS 404 (MH⁺). Análise calculada para for C₂₀H₂₅N₃O₄S: C,
 15 59,53; H, 6,25; N, 10,41. Encontrado: C, 59,91; H, 6,44; N,
 10,55.

Composto 21: 1-(Metil-sulfonil-amino)-3-[2-(4-
 metóxi-fenil)-etil]-4-(4-cloro-fenil)-2-imidazolidinona: ¹H
 NMR (CDCl₃) δ 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,19 (m, 3H), 7,04
 20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,44 (t, J =
 7,8 Hz, 1H), 3,95 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,72
 (m, 1H), 3,32 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,93 (m,
 1H), 2,69 (m, 2H). MS (424) (MH⁺), 446 (MNa⁺), 422 (M-H⁻).
 Análise calculada para C₁₉H₂₂ClN₃O₄S: C, 53,83; H, 5,23; N,
 25 9,91. Encontrado: C, 55,51; H, 5,56; N, 9,38.

Composto 22: 1-(Metil-sulfonil-amino)-3-[2-(4-
 metóxi-fenil)-etil]-4-(4-trifluór-metil-fenil)-2-imidazoli-
 dinona. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,37 (d,

J = 8,1 Hz, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,50 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,98 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,77 (m, 4H), 3,56 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,94 (m, 1H), 2,72 (m, 2H). (MS) 458 (MH⁺), 480 (MNa⁺). HRMS encontrado para C₂₀H₂₃N₃O₄SF₃.

Composto 23: 1-(Metil-sulfonil-amino)-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(4-metóxi-fenil)-2-imidazolidinona: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 3H), 7,05 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,45 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,96 (t, J = 8,25, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,69 (m, 1H), 3,35 (t, J = 8,55 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,96 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,65 (m, 1H). MS (m/z ESI): 420 (MH⁺), 418 [M-H]⁻. Análise calculada para C₂₀H₂₅N₃O₅S: C, 57,26; H, 6,01; N, 10,02. Encontrado: C, 57,18; H, 6,06; N, 9,98.

Composto 24: 1-(Metil-sulfonil-amino)-3-[(4-metóxi-fenil)-etil]-4-[4-(t-butil)-fenil]-imidazolidinona. Um nome alternativo para o composto 24 é 1-(Metil-sulfonil-amino)-3-[(4-metóxi-fenil)-etil]-4-[4-(t-butil)-fenil]-2-imidazolidinona. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,85 (d, J = 9 Hz, 2H), 4,49 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,97 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,89 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,99 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 1,36 (s, 9H). MS m/z (ESI, positive): 446 (MH⁺). Análise calculada para C₂₃H₃₁N₃O₄S: C, 62,00; H, 7,01; N, 9,43. Encontrado: C, 61,93, 61,77; H, 6,62, 6,83; N, 9,11, 9,13.

Composto 25: 1-(Metil-sulfonil-amino)-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-[(4-dietil-amino)-fenil]-2-imidazolidinona: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,45 (s, 1H), 7,1 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,0 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,8 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,65 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,5 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 3,75 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,35 (q, $J = 8$ Hz, 4H), 3,2 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 3,0 (s, 3H), 2,8-2,6 (m, 2H), 1,1 (t, $J = 8$ Hz, 6H). Análise calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$: C, 58,83; H, 7,07; N, 11,93; encontrado C, 58,85; H, 7,04; N, 11,80. FAB-HRMS calculado 461,2223; encontrado 461,2243 (MH^+).

Composto 26: 1-[(Metil-sulfonil)-amino]-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(4-diflúor-metóxi-fenil)-2-imidazolidinona. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,26 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 3H), 7,05 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,56 (t, $J = 73,5$ Hz, 1H), 4,76 (t, $J = 8,1$, 1H), 3,96 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,34 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,96 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,71 (m, 1H). MS 456 (MH^+). Análise calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot \frac{1}{4} \text{H}_2\text{O}$: C, 52,22, H, 5,15, N, 9,14. Encontrado: C, 52,12, H, 4,87, N, 8,92.

Composto 27: 1-[(Metil-sulfonil)-amino]-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(4-triflúor--metóxi-fenil)-2-imidazolidinona: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,28 (s, 4H), 7,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,72 (s, 1H), 4,47 (t, $J = 8,4$, 1H), 3,97 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,76 (m, 1H), 3,35 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,97 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,70 (m, 1H). MS 496 (MH^+). Análise calculada

para $C_{20}H_{22}F_3N_3O_5S$: C, 50,74, H, 4,68, N, 8,87. Encontrado: C, 50,74, H, 4,80, N, 8,46.

Composto 28: 1-[(Metil-sulfonil)-amino]-3-[(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(4-ciclo-propil-fenil)-2-imidazolidi-
 5 nona. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,11 (m, 7H), 6,83 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,45 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,95 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,34 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,97 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,02 (m, 2H), 0,74 (m, 2H). MS m/z (ESI, positivo): 430 (MH^+).

10 Análise calculada para $C_{22}H_{27}N_3O_4S$: C, 61,52; H, 6,34; N, 9,78. Encontrado: C, 61,74; H, 6,20; N, 9,91.

Composto 29: 1-(Ciclo-propil-sulfonil-amino)-3-[(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(4-metóxi-fenil)-2-imidazolidino-
 15 na. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,37 (s, 1H), 7,17 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,91 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,81 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,40 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,91 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,75 (m, 5H), 3,34 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 1,05 (m, 2H). MS 446 (MH^+).

20 Composto 30: 1-(Propil-sulfonil-amino)-3-[(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(4-ciclo-propil-fenil)-2-imidazolidi-
 nona: 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,11 (m, 6H), 6,84 (m, 3H), 4,45 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,96 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,34 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,16 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 1,99 (m, 3H), 1,12 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,02 (m, 2H), 0,75 (m, 2H). MS m/z (ESI, positivo): 458 (MH^+), (ESI negativo): 456 [$M-H$] $^-$. Análise

calculada para $C_{24}H_{31}N_3O_4S$: C, 63,00; H, 6,83; N, 9,18.
Encontrado: C, 62,84; H, 7,05; N, 9,31.

Composto 31: 1-(Butil-sulfonil-amino)-3-[(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(4-ciclo-propil-fenil)-2-imidazolidinona:

5 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,07 (m, 6H), 6,84 (m, 3H), 4,43 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,94 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,33 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,18 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 1,92 (m, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,00 (m, 5H), 0,72 (m, 2H). MS m/z (ESI, positivo): 472 (MH^+),
10 494 $[M+Na]^+$. Análise calculada para $C_{25}H_{33}N_3O_4S$: C, 63,67; H, 7,05; N, 8,91. Encontrado: C, 63,92; H, 6,80; N, 9,04.

Composto 32: 1-(Butil-sulfonil-amino)-3-[(4-metóxi-fenil)-etil]-4-[4-(t-butil)-fenil]-2-imidazolidinona: 1H

15 NMR ($CDCl_3$) δ 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,05 (m, 3H), 6,84 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,47 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,97 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,39 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,21 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,02 (t, J = 7,5 Hz, 3H). MS m/z (ESI, positive):
20 488 (MH^+), 510 $[M+Na]^+$, (ESI negativo): 486 $[M-H]^-$. Análise calculada para $C_{26}H_{37}N_3O_4S$: C, 64,04; H, 7,65; N, 8,62. Encontrado: C, 63,94; H, 7,48; N, 8,90.

Composto 33: 1-(Vinil-sulfonil-amino)-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-[(2,3-diidrobenczo-[1,4]dioxin-6-il)]-2
25 -imidazolidinona: 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 9,7 (s, 1H), 7,1 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,9-6,9 (m, 6H), 6,2 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,1 (d, J = 8Hz, 1H), 4,5 (m, 1H), 4,25 (s, 4H), 3,8 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,2 (m, 1H), 2,75 (m, 2H). FAB-HRMS

calculado para $C_{22}H_{25}N_3O_6S$: 460,1542; encontrado 460,1554 (MH^+).

Composto 34: 1-(Flúor-metil-sulfonil-amino)-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(4-ciclo-propil-fenil)-2-imidazolidina: 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 10,2 (s, 1H), 7,2 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,0 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,8 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 5,5 (m, 1H), 5,3 (m, 1H), 4,6 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 3,8 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,4 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,8-2,6 (m, 2H) 1,9 (m, 1H), 0,9 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 0,7 (d, $J = 4$ Hz, 2H). Análise calculada para $C_{22}H_{26}FN_3O_4S$: C, 59,04; H, 5,86; N, 9,39; encontrado C, 59,02; H, 5,62; N, 9,11. FAB-HRMS calculado 448,1706; encontrado 448,1710 (MH^+).

Composto 35: 1-(Flúor-metil-sulfonil-amino)-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(4-metóxi-fenil)-2-imidazolidina: 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 10,2 (s, 1H), 7,3 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,05 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,0 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,85 (s, $J = 7,8$ Hz, 2H), 5,5 (m, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,6 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 3,8 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 3,4 (m, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,2 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 2,8-2,6 (m, 2H). Análise calculada para $C_{20}H_{24}FN_3O_5S$: C, 54,91; H, 5,53; N, 9,60; encontrado C, 54,63; H, 5,43; N, 9,67. FAB-HRMS calculado 438,1449; encontrado 438,1509 (MH^+).

Composto 36: 1-(Flúor-metil-sulfonil-amino)-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(4-t-butil-fenil)-2-imidazolidina: 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 10,2 (s, 1H) 7,5 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,3 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,05 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,8 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 5,5 (m, 1H), 5,3 (m, 1H), 4,6 (t, $J = 8$ Hz,

1H), 3,85 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,5 (m, 1H), 3,3 (t, J = 8 Hz, 1H), 2,8-2,6 (m, 2H) 1,3 (s, 9H). Análise calculada para C₂₃H₃₀FN₃O₄S: C, 59,59; H, 6,52; N, 9,06; encontrado C, 59,61; H, 6,55; N, 8,89. FAB-HRMS calculado 464,2019; encontrado 464,2023 (MH⁺).

Composto 37: 1-(Flúor-metil-sulfonil-amino)-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-[(2,3 diidro-benzo[b][1,4]dioxin-6-il)]-2-imidazolidinona: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10,2 (s, 1H), 7,05 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,9 (d, J = 7,8 Hz 1H), 6,85 (m, 4H), 5,55 (m, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,55 (t, J = 7 Hz, 1H), 4,25 (s, 4H), 3,8 (t, J = 7 Hz, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,5 (m, 2H), 3,2 (t, J = 7 Hz, 1H), 2,8-2,55 (m, 2H). Análise calculada para C₂₁H₂₄FN₃O₆S: C, 54,18; H, 5,20; N, 9,03; encontrado C, 54,53; H, 5,24; N, 8,78. FAB-HRMS calculado 466,1448; encontrado 466,1458 (MH⁺).

Composto 38: 1-(2,2,2-Triflúor-etanossulfonil-amino)-4-[4-(t-butil)-fenil]-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-2-imidazolidinona. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,04 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,54 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,04 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 3,40 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 1,36 (s, 9H). MS m/z (ESI, positive): 514 (MH⁺), 536 [M+Na]⁺, (ESI negativo): 512 [M-H]⁻.

Composto 39: 1-(Cloro-metil-sulfonil-amino)-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(4-t-butil-fenil)-2-imidazolidinona: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,2 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,05 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,85 (d,

J = 7,8 Hz, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,45 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,95 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,4 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,0 (m, 1H), 2,8-2,6 (m, 2H) 1,5 (s, 9H). Análise calculada para C₂₃H₃₀ClN₃O₄S: C, 57,55; H, 6,30; N, 8,75; encontrado C, 57,71; H, 6,13; N, 8,50. FAB-HRMS calculado 480,1724; encontrado 480,1737 (MH⁺).

Composto 40: 1-(Ciano-metil-sulfonil-amino)-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-[(2,3-diidro-benzo[b][1,4]dioxin-6-il)]-2-imidazolidinona: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10,45 (s, 1H), 7,05 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,9 (m, 5H), 4,75 (d, J = 9 Hz, 2H), 4,6 (t, J = 7 Hz, 1H), 4,3 (s, 4H), 3,8 (t, J = 7 Hz, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,45 (m, 1H), 3,2 (t, J = 7 Hz, 1H), 2,7 (m, 2H), 2,55 (m, 1H). Análise calculada para C₂₂H₂₄N₄O₆S · 0,8 H₂O: C, 54,27; H, 5,29; N, 11,50; encontrado C, 54,45; H, 5,12; N, 11,25. FAB-HRMS calculado 473,1495; encontrado 473,1501 (MH⁺).

Composto 41: 1-(Ciano-metil-sulfonil-amino)-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-[(4-metóxi)-fenil]-2-imidazolidinona. Um nome alternativo para este composto é 1-ciano-N-{4-(4-metóxi-fenil)-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}-metanossulfonamida. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10,5 (s, 1H), 7,3 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,9 (m, 4H), 6,8 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,8 (d, J = 9 Hz, 2H), 4,6 (t, J = 7 Hz, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,5 (m, 2H), 3,3 (m, 1H), 2,75 (m, 2H). Análise calculada para C₂₁H₂₄N₄O₅S: C, 56,74; H, 5,44; N, 12,60; encontrado C, 56,91; H, 5,66; N, 12,42. FAB-HRMS calculado 445,1546; encontrado 445,1562 (MH⁺).

Composto 42: 1-[(N-3-Piridinil-metil-sulfonil)amino]-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(4-diflúor-metóxi-fenil)-2-imidazolidinona. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,84 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,10 (bs, 1H), 7,48 (m, 1H),
 5 7,29 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,56 (t, $J = 73,8$ Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,48 (m, 1H), 4,00 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,43 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,70 (m, 1H). MS 533 (MH^+).
 10 Análise calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$: C, 56,38, H, 4,92, N, 10,52. Encontrado: C, 56,08, H, 4,82, N, 10,28.

Composto 43: 1-[(Fenil-metil)-sulfonil-amino]-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(3,4-dimetil-fenil)-2-imidazolidinona. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,55 (m, 2H), 7,43 (m, 3H), 7,20
 15 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,04 (m, 2H), 6,86 (m, 3H), 4,48 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,99 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,36 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,32 (s, 6H). MS 494 (MH^+). Análise calculada para
 20 $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C, 65,70, H, 6,33, N, 8,51. Encontrado: C, 65,45, H, 6,19, N, 8,38.

O exemplo 4 descreve a síntese de compostos exemplificativos que têm a Fórmula XII. 1-[3-(4-metóxi-fenil)-propil]-5-[(4-metóxi)-fenil]-2-imidazolidinona pode
 25 ser preparada pelos procedimentos descritos nos Exemplos 1 e 2 acima substituindo 3-(4-metóxi-fenil)-propil-amina por 2-(4-metóxi-fenil)-etil-amina. Os versados nessas técnicas devem saber como substituir os reagentes, materiais de

partida e métodos de purificação apropriados conhecidos nessas técnicas, para preparar compostos adicionais da presente invenção.

EXEMPLO 4

5 Composto 44: 1-(Sulfamoil-amino)-3-[3-(4-metóxi-fenil)-propil]-4-[(4-metóxi)-fenil]-2-imidazolidinona. Um nome alternativo para este composto é 1-(amino-sulfonil-amino)-3-[3-(4-metóxi-fenil)-propil]-4-[(4-metóxi)-fenil]-2-imidazolidinona.

10 5-(4-Metóxi-fenil)-1-[3-(4-metóxi-fenil)-propil]-imidazolidin-2-ona e suas iterações podem ser preparados substituindo 3-(4-metóxi-fenil)-propil-amina da etapa (b) dos Exemplos 1 ou 2 como aqui descrito acima. O formulador pode, por exemplo, sem experimentação excessiva substituir
15 3-(4-metóxi-fenil)-etil-amina por outras 3-(aril-substituídas)-propil-aminas, para preparar análogos exemplificativos englobados dentro da fórmula XII, *inter alia*, 3-(4-t-butil-fenil)-propil-amina e 3-(4-metóxi-fenil)-1-metil-propil-amina.

20 Preparação de 1-amino-3-[3-(4-metóxi-fenil)-propil]-4-[(4-metóxi)-fenil]-2-imidazolidinona: Adiciona-se sob a forma de gotas uma solução de NaNO₂ (0,12 g, 1,8 mmol) em água (1 mL) a uma solução de 1-[3-(4-metóxi-fenil)-propil]-5-[(4-metóxi)-fenil]-2-imidazolidinona (0,6 g, 1,75
25 mmol) em ácido acético (15 mL). A mistura é resfriada em um banho de gelo até 5°C, e adiciona-se pós de zinco (0,6 g, 9 mmol) em parcelas (iniciando com adição de 0,5 g) durante 50 minutos a menos do que 12°C. A reação é agitada por 5

minutos e o banho de gelo é removido. A temperatura da reação sobe rapidamente até cerca de 20°C e a reação é mantida abaixo de cerca de 32°C com um banho de gelo. A reação é agitada por 70 minutos a 20°C a 27°C e qualquer
5 zinco não-reagido é removido por filtração. O volume do filtrado é reduzido sob vácuo e depois diluído com dicloro-
metano (15 mL). Adiciona-se hidróxido de amônio concentrado (2 mL) à mistura sob agitação, mantendo a temperatura abaixo de cerca de 32°C com um banho de gelo. A fase orgânica é
10 separada, lavada com salmoura, secada (Na_2SO_4), e concentrada, para produzir 0,68 g (rendimento quantitativo) do composto desejado, como um óleo incolor que é usado sem purificação adicional.

Preparação de 1-(sulfamoil-amino)-3-[3-(4-metóxi-
15 fenil)-propil]-4-[(4-metóxi)-fenil]-2-imidazolidinona: Adiciona-se sob a forma de gotas uma solução de t-butanol (150 mg, 2 mmol) em CH_2Cl_2 (1 mL) a uma solução de isocianato de cloro-sulfonila (0,175 mL, 2 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL) a -30°C. Esta solução é deixada aquecer até 0°C por 3 minutos e
20 depois resfriada novamente até -20°C. A 1-amino-3-[3-(4-metóxi-fenil)-propil]-4-[(4-metóxi)-fenil]-2-imidazolidinona preparada no procedimento acima e trietil-amina (0,28 mL, 2 mmol) são dissolvidos em CH_2Cl_2 (2 mL) e esta solução é adicionada ao vaso de reação que contém o intermediário
25 isocianato reativo. Os ingredientes combinados são então deixados aquecer até a temperatura ambiente, após o que o solvente é removido sob pressão reduzida, e o produto bruto é purificado sobre sílica (hexano/EtOAc), para produzir 0,67

g de um pó branco que é dissolvido em CH_2Cl_2 (3 mL), resfriado até 5°C , e adiciona-se ácido trifluór-acético (1 mL). A solução é deixada aquecer até a temperatura ambiente, e é agitada por cerca de 30 minutos, após o que a solução é concentrada até secar, dissolvida novamente em CH_2Cl_2 , lavada com solução aquosa saturada de NaHCO_3 , para produzir 0,27 g (32% de rendimento) do produto desejado. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,5 (s, 1H), 7,3 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,0 (s, 2H), 6,95 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,8 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,7 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 3,9 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 3,3 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 2,5 (m, 2H), 1,7 (m, 2H). Análise calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} \cdot 0,8\text{H}_2\text{O}$: C, 53,51; H, 6,19; N, 12,48; encontrado C, 53,86; H, 5,98; N, 12,08. FAB-HRMS calculado 435,1702; encontrado 435,1706 (MH^+).

Seguem-se exemplos não-limitativos de compostos que têm a Fórmula XII.

Composto 45: 1-(Metil-sulfonil-amino)-3-(3-fenil-propil)-4-(4-ciclo-propil-fenil)-2-imidazolidinona: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,23 (m, 6H), 7,11 (m, 3H), 4,56 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,94 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 2,56 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,03 (m, 2H), 0,75 (m, 2H). MS m/z (ESI, positivo): 414 (MH^+), 436 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, (ESI negativo): 412 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$. Análise calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C, 63,90; H, 6,58; N, 10,16. Encontrado: C, 64,07; H, 6,71; N, 10,22.

Composto 46: 1-(Metil-sulfonil-amino)-3-(3-fenil-propil)-4-(4-metóxi-fenil)-2-imidazolidinona: ^1H -NMR (CDCl_3)

δ 7,20 (m, 8H), 6,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,55 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,94 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,46 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 2,56 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 1,75 (m, 2H). (MS) 404 (MH^+), 402 ($M-H^-$). Análise calculada para $C_{20}H_{25}N_3O_4S$: C, 59,53; H, 6,25; N, 10,41. Encontrado: C, 59,90; H, 6,39; N, 10,50.

Composto 47: 1-(Metil-sulfonil-amino)-3-(3-fenil-propil)-4-[4-(t-butil)-fenil]-2-imidazolidinona: 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,26 (m, 5H), 7,13 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 4,59 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,94 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,58 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,37 (s, 9H). MS m/z (ESI, positivo): 430 (MH^+). Análise calculada para $C_{23}H_{31}N_3O_3S$: C, 64,31; H, 7,27; N, 9,78. Encontrado: C, 64,52; H, 7,56; N, 9,90.

Composto 48: 1-(Metil-sulfonil-amino)-3-[3-(4-metóxi-fenil)-propil]-4-[(4-ciclo-propil)-fenil]-2-imidazolidinona: 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 9,45 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,1 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,0 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,8 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,65 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 3,85 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,0 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,4 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,6 (m, 2H), 0,9 (m, 2H), 0,7 (m, 2H). Análise calculada para $C_{23}H_{29}N_3O_4S \cdot 0,25H_2O$: C, 61,65; H, 6,69; N, 9,37; encontrado C, 61,52; H, 6,49; N, 9,35. FAB-HRMS calculado 444,1957; encontrado 444,1955 (MH^+).

Composto 49: 1-(Metil-sulfonil-amino)-3-[3-(4-metóxi-fenil)-propil]-4-[(4-metóxi)-fenil]-2-imidazolidino-

na: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,5 (s, 1H), 7,3 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,05 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,8 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,65 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,85 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,7, (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,4 (m, 2H), 1,6 (m, 2H). Análise calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$: C, 57,58; H, 6,32; N, 9,59; encontrado C, 57,73; H, 6,26; N, 9,54. FAB-HRMS calculado 434,1750; encontrado 434,1763. (MH^+).

Composto 50: 1-(Metil-sulfonil-amino)-3-[3-(4-metóxi-fenil)-propil]-4-[(4-t-butil)-fenil]-2-imidazolidinona: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,2 (s, 1H) 7,5 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,3 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,05 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,8 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 5,5 (m, 1H), 5,3 (m, 1H), 4,6 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 3,8 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,5 (m, 1H), 3,3 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 2,8-2,6 (m, 2H) 1,3 (s, 9H). FAB-HRMS calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 460,2270; encontrado 460,2275 (MH^+).

O Exemplo 5 descreve a síntese de compostos exemplificativos que têm a Fórmula XIII. Os versados nessas técnicas devem saber como substituir os reagentes, materiais de partida e métodos de purificação apropriados conhecidos pelos versados nessas técnicas, para preparar compostos adicionais da presente invenção.

EXEMPLO 5

Composto 51: 1-[[2-(Ciclo-propil-amino)-2-oxo-etil]-sulfonil-amino]-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(4-ciclo-propil-fenil)-2-imidazolidinona

Preparação de cloro-sulfonil-acetato de 9H-fluoren-9-il-metila: uma solução de álcool 9-(fluorenil)-

metílico (4,8 g, 0,0245 mol) em dicloro-metano (65 mL) é adicionada lentamente durante 11 minutos a uma solução de cloreto de cloro-sulfonil-acetila (2,6 mL, 0,0245 mol) em dicloro-metano (24 mL) a -23°C a -19°C. A reação é agitada
5 em um banho de gelo por 6,5 horas, e depois agitada à temperatura ambiente por 20 minutos, e concentrada. O resíduo é dissolvido em etóxi-etano (13 mL) e diluído lentamente com hexanos (26 mL). A mistura é agitada por 30 minutos e o sólido que se forma é coletado por filtração
10 para produzir 5,96 g (72% de rendimento) do composto desejado. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,81 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 4,67 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,31 (t, $J = 12,9$ Hz, 1H).

Preparação de 1-[[2-(9H-fluoren-9-il-metóxi)-2-oxoetil]-sulfonil-amino]-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(4-ciclo-propil-fenil)-2-imidazolidinona. A uma solução de sal do ácido p-toluenossulfônico de 1-amino-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(4-ciclo-propil-fenil)-2-imidazolidinona (2,61 g, 0,0050 mol), dicloro-metano (12 mL), e N-metil-morfolina
15 (1,53 mL, 0,014 mol) adiciona-se uma solução de cloro-sulfonil-acetato de 9H-fluoren-9-il-metila, 14, (1,76 g, 0,0052 mol) em dicloro-metano (7 mL) lentamente durante 7 minutos a 15°C a 20°C. A reação é agitada à temperatura ambiente por 45 minutos, e depois lavada duas vezes com HCl
20 0,1 N e água. A fase orgânica é secada (sulfato de sódio) e concentrada para dar um sólido espumoso. O resíduo é purificado sobre sílica (gradiente de 0%-50% de acetato de etila/hexanos) para produzir 2,1 g do composto desejado. ^1H

NMR (CDCl₃) δ 7,81 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,02 (m, 2H), 6,82 (m, 2H), 4,63 (m, 2H), 4,45 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,35 (m, 3H), 3,94 (t, J = 8,4 Hz, 1H),
 5 3,78 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,38 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,03 (m, 2H), 0,74 (m, 2H). MS 652 (MH⁺). Análise calculada para C₃₇H₃₇N₃O₆S $\frac{3}{4}$ H₂O: C, 66,80; H, 5,83; N, 6,32. Encontrado: C, 66,78; H, 5,72; N, 6,30.

10 Preparação de ácido [[[4-(4-ciclo-propil-fenil)-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-2-oxo-imidazolidin-1-il]-amino]-sulfonil]-acético. Adiciona-se 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,35 mL) a uma solução de 1-[[[(9H-fluoren-9-il-metilóxi)-carbonil-metil]sulfonil-amino]-3-[2-(4-metóxi-
 15 fenil)-etil]-4-(4-ciclo-propil-fenil)-2-imidazolidinona (2,0 g, 0,0031 mol) em DMF (15 mL) à temperatura ambiente. A reação é agitada por aproximadamente uma hora, diluída com HCl 0,1 N gelado e extraída com acetato de etila. A fase orgânica é lavada com salmoura, secada (sulfato de sódio) e
 20 concentrada. O resíduo é aquecido em aproximadamente 20 mL de éter e diluído com aproximadamente 20 mL de hexanos. O líquido é decantado e o material resultante é secado sob vácuo para produzir 1,08 g do composto desejado. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,03 (bs, 1H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,84 (m, 2H), 4,51 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,01 (t, J = 8,7, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,66 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,02 (m, 2H), 0,74 (m, 2H). MS 652 (MH⁺).

Análise calculada para $C_{23}H_{27}N_3O_6S$ 1/4 $C_4H_{10}O$: C, 58,58; H, 6,04; N, 8,54. Encontrado: C, 58,37; H, 6,01; N, 8,35.

Preparação de 1-([2-(ciclo-propil-amino)-2-oxo-etil]-sulfonil-amino)-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(4-ciclo-propil-fenil)-2-imidazolidinona. A uma solução de ácido

5 [[4-(4-ciclo-propil-fenil)-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-2-oxo-imidazolidin-1-il]-amino]sulfonil]-acético (459 mg, 0,97 mmol) em dicloro-metano (20 mL) a 10°C adiciona-se hexaflúor-fosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidino-

10 fosfônio (PyBOP) (1,053 mg, 2,0 mmol), base de Hunig (0,51 mL, 2,9 mmol), e ciclo-propilamina (0,20 mL, 2,9 mmol). A reação é agitada à temperatura ambiente por uma hora, e lavada com HCl 1,0 N, água, e salmoura. A fase orgânica é secada (sulfato de sódio) e concentrada para dar um sólido.

15 O resíduo é purificado em uma coluna cromatográfica em fase reversa C18 (eluindo com 15%-95% acetonitrila/água (0,1% de TFA)) para produzir 289 mg do composto desejado. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,43 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,12 (m, 5H), 7,06 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 4,49 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,00 (m, 3H),

20 3,80 (s, 3H), 3,68 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,01 (m, 2H), 0,83 (m, 2H), 0,74 (m, 2H), 0,64 (m, 2H). MS 513 (MH^+). Análise calculada para $C_{26}H_{32}N_4O_5S \cdot \frac{1}{2} H_2O$: C, 59,87; H, 6,38; N, 10,74. Encontrado: C, 59,62; H, 6,14; N,

25 10,49.

Seguem-se exemplos não-limitativos de compostos que têm a Fórmula XIII.

Composto 52: 1-[(2-Amino-2-oxoetil)-sulfonil-amino]-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(4-ciclo-propil-fenil)-2-imidazolidinona: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,86 (d, $J = 12,9$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,83 (m, 2H), 4,50 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,99 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,66 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,02 (m, 2H), 0,74 (m, 2H). MS 473 (MH^+). FAB-HRMS: análise calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$: 473,1859. Encontrado: 473,1875.

Composto 53: 2-(N-(4-(4-ciclo-propil-fenil)-3-(4-metóxi-fenetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-sulfamoil)-N-(3-hidróxi-3-metil-butan-2-il)-acetamida: ^1H NMR (CDCl_3) δ 9,63 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,14 ($J = 8,4$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,83 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,65 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,36 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,11 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,07 (s, 1,5H), 1,05 (s, 1,5H), 0,97 (m, 2H), 0,70 (m, 2H). MS 559 (MH^+). FAB-HRMS: análise calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$: 559,2590. Encontrado: 559,2593.

Composto 54: 1-[[2-(Dimetil-amino)-2-oxoetil]-sulfonil-amino]-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(4-ciclo-propil-fenil)-2-imidazolidinona: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,21 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,44 (m, 3H), 3,98 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,48

(t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,02 (m, 2H), 0,73 (m, 2H). MS 501 (MH^+). FAB-HRMS: análise calculada para $C_{25}H_{32}N_4O_5S$: 501,2172. Encontrado: 501,2175.

5 Composto 55: 1-[[2-(Dimetil-amino)-2-oxoetil]-sulfonil-amino]-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(4-metóxi-fenil)-2-imidazolidinona: 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,21 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,02 (m, 2H), 6,93 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 4,43 (m, 2H), 3,98 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,81 (s, 3H),
10 3,61 (m, 1H), 3,49 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,07 (s, 6H), 2,90 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,63 (m, 1H). MS 491 (MH^+). Análise calculada para $C_{23}H_{30}N_4O_6S \cdot 1/2 H_2O$: C, 55,30; H, 6,25; N, 11,21. Encontrado: C, 55,11; H, 6,13; N, 11,12.

15 Composto 56: 1-[[2-(Ciclo-propil-amino)-2-oxoetil]-sulfonil-amino]-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(4-metóxi-fenil)-2-imidazolidinona: 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,81 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,21 (, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,50 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 4,00 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,64 (m, 1H),
20 3,47 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,64 (m, 1H). MS 503 (MH^+). FAB-HRMS: análise calculada para $C_{24}H_{30}N_4O_6S$: 503,1964. Encontrado: 503,1956.

25 Composto 57: 1-[[2-[(Ciclo-propil-metil)-amino]-2-oxoetil]sulfonil-amino]-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(4-metóxi-fenil)-2-imidazolidinona: 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,33 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 4,50 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 4,00 (t, $J = 8,4$ Hz,

1H), 3,86 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,68 (m, 1H), 3,45 (m, 1H),
 3,24 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 1,08
 (m, 1H), 0,57 (m, 2H), 0,30 (m, 2H). MS 517 (MH⁺). Análise
 calculada para C₂₅H₃₂N₄O₆S 3/4 H₂O: C, 56,64; H, 6,37; N,
 5 10,57. Encontrado: C, 56,77; H, 6,07; N, 10,49.

Composto 58: N-(ciclo-propil-metil)-2-(N-(4-(4-
 ciclo-propil-fenil)-3-(4-metóxi-fenetil)-2-oxoimidazolidin-
 1-il)sulfamoil)-acetamida. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,24 (t, J = 4,8
 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H),
 10 7,07 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,84 (m, 2H), 4,50 (t, J = 8,4
 Hz, 1H), 4,05 (m, 2H), 4,00 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,81 (s,
 3H), 3,71 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 2,97 (m, 1H),
 2,74 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,05 (m, 3H), 0,74
 (m, 2H), 0,56 (m, 2H), 0,30 (m, 2H). MS 527 (MH⁺). Análise
 15 calculada para C₂₇H₃₄N₄O₅S 1/2 H₂O: C, 60,54; H, 6,59; N,
 10,75. Encontrado: C, 57,69; H, 6,19 N, 10,46.

Composto 59: 1-[[2-(Ciclo-butil-amino)-2-oxoetil]
 sulfonil-amino]-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(4-metóxi-fe-
 nil)-2-imidazolidinona: ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,47 (d, J = 7,2 Hz,
 20 1H), 7,22 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,7 Hz, 2H),
 6,98 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz,
 2H), 4,48 (m, 2H), 4,01 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,80 (s, 3H),
 3,71 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,65
 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,79 (m, 2H). MS 517
 25 (MH⁺). Análise calculada para C₂₇H₃₄N₄O₅S H₂O: C, 56,17; H,
 6,41; N, 10,48. Encontrado: C, 56,18; H, 6,07 N, 10,33.

Composto 60: 1-[[2-[(Bis-(metóxi-etil)-amino)]-
 2-oxoetil]sulfonil-amino]-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(4-

ciclo-propil-fenil)-2-imidazolidinona: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,13 (bs, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 4,68 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 4,59 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 4,41 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,96 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,67-3,53 (m, 9H), 3,47 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,02 (m, 2H), 0,73 (m, 2H). MS 589 (MH^+). Análise calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$: C, 59,16; H, 6,85; N, 9,52. Encontrado: C, 58,78; H, 6,72; N, 9,55.

10 Seguem-se exemplos não-limitativos de compostos que têm a Fórmula XIV. Os compostos exemplificativos que têm a Fórmula XIV podem ser preparados de acordo com os procedimentos delineados acima no Exemplo 3, ajustando as condições de uma maneira conhecida pelos versados nessas técnicas.

15 Composto 61: 1-[(Metil-sulfonil-metil)-sulfonil]-amino-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(4-ciclo-propil-fenil)-2-imidazolidinona. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,11 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,95 (m, 2H), 4,49 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,96 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,41 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,93 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,02 (m, 2H), 0,74 (m, 2H). MS 508 (MH^+), 506 (MH^-). Análise calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$:
20 C, 54,42; H, 5,76; N, 8,28. Encontrado: C, 53,99; h, 5,74; N, 7,97.

O Exemplo 6 descreve a síntese de compostos exemplificativos que têm a Fórmula XV. Os versados nessas

técnicas devem saber como substituir os reagentes, materiais de partida, e métodos de purificação apropriados conhecidos pelos versados nessas técnicas, para preparar compostos adicionais da presente invenção.

5

EXEMPLO 6

Composto 62: 1-[(Piridin-3-il)-sulfonil-amino]-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(4-metóxi-fenil)-2-imidazolidinona

1-[(Piridin-3-il)-sulfonil-amino]-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(4-metóxi-fenil)-2-imidazolidinona: Ácido toluenossulfônico 1-amino-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(4-metóxi-fenil)-2-imidazolidinona (0,3 g, 0,58 mmol) é agitado em dicloro-metano (6 mL) e cloridrato de 3-piridil-sulfonila (135 mg, 0,63 mmol) e adiciona-se 4-metil-morfolina (0,2 mL). A mistura é aquecida em um forno de micro-ondas a 80°C por 25 minutos. A mistura é evaporada e purificada sobre sílica (hexano/acetato de etila) para produzir 0,12 g (41% de rendimento) do produto desejado como um sólido branco. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10,3 (s, 1H), 9,0 (s, 1H), 8,9 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,2 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,2 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,8 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,5 (t, J = 7 Hz, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,3 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,4 (m, 2H). Análise calculada para C₂₄H₂₆N₄O₅S: C, 59,74; H, 5,43; N, 11,61; encontrado C, 59,60; H, 5,47; N, 11,37. FAB-HRMS calculado 483,1702; encontrado 483,1720 (MH⁺).

Composto 63: 1-[(Fenil-metil)-sulfonil-amino]-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(4-metóxi-fenil)-2-imidazolidi-

nona. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,55 (m, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,21 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,10 (m, 3H), 6,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,47 (m, 3H), 3,97 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,72 (m, 4H), 3,36 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H),
 5 2,99 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,68 (m, 1H). (MS) 496 (MH^+), 494 (M-H^-). Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: C, 63,01; H, 5,90; N, 8,48. Encontrado: C, 62,57; H, 5,82; N, 8,14.

Composto 64: 1-[(Piridin-3-il)-metanossulfonil]-amino-3-[(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(4-ciclo-propil-fenil)-imi-
 10 dazolidin-2-ona: ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 8,78 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,09 (t, $J = 7,8$ Hz, 4H), 6,82 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,48 (m, 3H), 3,98 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,39 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 1,93 (m,
 15 1H), 1,03 (m, 2H), 0,74 (m, 2H). MS m/z (ESI, positive): 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Análise calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: C, 64,01; H, 5,97; N, 11,06. Encontrado: C, 63,82; H, 5,70; N, 11,24.

Composto 65: 1-[(Piridin-3-il)-metil-sulfonil]-amino-3-[(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(4-metil-fenil)-2-imidazo-
 20 lidinona: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,80 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,19 (m, 6H), 7,06 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,81 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,49 (m, 2H), 3,99 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,42 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,37 (s, 3H). MS
 25 481 (MH^+), 479 (M-H^-). Análise Calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: C, 62,48; H, 5,87; N, 11,66. Encontrado: C, 62,59; H, 6,03; N, 11,54.

Composto 66: 1-[(Piridin-3-il)-metil-sulfonil]-amino-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(4-metóxi-fenil)-2-imidazolidinona. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,79 (s, 1H), 8,49 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,19 (dd, J = 2,1, 8,7 Hz, 2H), 7,05 (dd, J = 2,1, 8,4 Hz, 6,90 (dd, J = 2,1, 8,7 Hz, 2H), 6,80 (dd, J = 2,1, 8,7 Hz, 2H), 4,47 (m, 3H), 3,97 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,82 (ss, J = 2,1 Hz, 3H), 3,69 (m, 4H), 3,40 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,67 (m, 2H). (MS) 497 (MH^+), 495 (M-H^-). Análise
 10 Calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$: C, 60,47; H, 5,68; N, 11,28. Encontrado: C, 60,59; H, 5,83; N, 11,20.

O Exemplo 7 descreve a síntese de compostos exemplificativos da presente invenção, nos quais R^3 é $-\text{SO}_2[\text{C}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})]_j\text{R}^4$. Os versados nessas técnicas devem saber
 15 como substituir os reagentes, materiais de partida e métodos de purificação apropriados conhecidos pelos versados nessas técnicas, para preparar compostos adicionais da presente invenção.

EXEMPLO 7

20 Composto 67: 1-[(N-metil-N-benzil-sulfonil)-amino]-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(3,4-dimetil-fenil)-2-imidazolidinona

Preparação de 1-[(N-metil-N-benzil-sulfonil)-amino]-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(3,4-dimetil-fenil)-2-
 25 imidazolidinona. Uma solução de 1-[(N-benzil-sulfonil)-amino]-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(3,4-dimetil-fenil)-2-imidazolidinona (500 mg, 1,0 mmol) em DMF anidra (5,5 mL) é resfriada em um banho de gelo, e adiciona-se NaH a 60% em

óleo mineral (52 mg, 1,3 mmol). A reação é agitada gelada
 por 15 minutos e adiciona-se iodeto de metila (0,082 mL, 1,3
 mmol). O banho de gelo é removido e a reação é agitada por
 30 minutos. A reação é diluída com EtOAc, e lavada com água
 5 e salmoura. A fase orgânica é secada (Na_2SO_4) e concentrada.
 O resíduo é purificado sobre sílica (gradiente de 0% a 60%
 de EtOAc/hexano) para produzir 253 mg do produto desejado.
 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,61 (m, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,14 (d, J = 8,1
 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 7,01 (bs, 1H), 6,85 (d, J
 10 = 8,7 Hz, 2H), 4,76-4,30 (m, 3H), 3,95 (m, 0,5H), 3,84-3,66
 (m, 4H), 3,29 (m, 0,5H), 3,09 (m, 3H), 2,97 (m, 1H), 2,78
 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,31 (s, 6H). MS 508 (MH^+). Análise
 calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C, 66,25; H, 6,55; N, 8,28.
 Encontrado: C, 66,26; H, 6,44; N, 8,21.

15 Seguem-se exemplos não-limitativos de compostos da
 presente invenção, nos quais R^3 é $-\text{SO}_2[\text{C}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})]_j\text{R}^4$.

Composto 68: 1-[(*N*-Metóxi-etil-*N*-metil-sulfonil)
 -amino]-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(4-ciclo-propil-fenil)
 -2-imidazolidinona ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,26 (d, J = 8.1 Hz, 2H),
 20 7,13 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 3,90
 (t, J = 9,0 Hz, 0,5H), 3,84 (t, J = 8,4 Hz, 0,5H), 3,73 (s,
 1,5H), 3,72 (s, 1,5H), 3,67 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,40 (m,
 2H), 3,28 (s, 1,5H), 3,23 (s, 1,5H), 3,18 (s, 1,5H), 3,04
 (s, 1,5H), 2,66 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 0,97
 25 (m, 2H), 0,70 (m, 2H). MS 488 (MH^+). FAB-HRMS: análise
 calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 488,2219. Encontrado: 488,2213.

O Exemplo 8 descreve um método para preparar
 compostos exemplificativos que têm a Fórmula XVII. Os

versados nessas técnicas devem saber como substituir os reagentes, materiais de partida e métodos de purificação apropriados conhecidos pelos versados nessas técnicas, para preparar compostos adicionais da presente invenção.

5

EXEMPLO 8

Composto 69: 1-(Acetil-amino)-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(3,4-dimetil-fenil)-2-imidazolidinona

Preparação de 1-(acetil-amino)-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(3,4-dimetil-fenil)-2-imidazolidinona: Uma
 10 solução do composto cloridrato de 1-amino-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(3,4-dimetil-fenil)-2-imidazolidinona (300 mg, 0,80 mmol) em dicloro-metano (3,0 mL) é resfriada em um banho de gelo, e adiciona-se trietil-amina (0,26 mL, 1,8 mmol), e em seguida adição de cloreto de acetila na forma de
 15 gotas (0,068 mL, 0,96 mmol). A reação é agitada no frio por 45 minutos e lavada com solução aquosa de HCl 0,1 N, H₂O, solução aquosa a 10% de NaHCO₃, e salmoura. A fase orgânica é secada (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado sobre sílica (2,5% de metanol/dicloro-
 20 metano) para produzir 237 mg (78% de rendimento) do composto desejado. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9,18 (s, 1H), 7,12 (m, 3H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz), 4,41 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,91 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,71 (m, 1H), 3,59 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,80 (m, 1H),
 25 2,67 (m, 1H), 2,29 (s, 6H), 2,09 (s, 3H). MS 382 (MH⁺). Análise calculada para C₂₂H₂₇N₃O₃ ¼ H₂O: C, 68,46, H, 7,18, N, 10,89. Encontrado: C, 68,72, H, 6,97, N, 10,85.

Seguem-se exemplos não-limitativos de compostos que têm a Fórmula XVII.

Composto 70: {2-Oxo-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(3,4-dimetil-fenil)-imidazolidin-1-il}-uréia: ^1H NMR (CDCl₃) δ 8,87 (bs, 1H), 7,12 (m, 5H), 6,85 (m, 2H), 6,31 (bs, 2H), 4,44 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,92 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,66 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,31 (s, 6H). MS 383 (MH⁺). Análise calculada para C₂₁H₂₆N₄O₃ H₂O: C, 62,98; H, 7,05; N, 13,99. Encontrado: C, 63,34; H, 6,92; N, 13,66.

Composto 71: 1-(Acetil-amino)-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-[(4-t-butil)-benzil]-2-imidazolidinona: ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 9,65 (s, 1H) 7,3 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,0 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,8 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 3,45 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,2-3,0 (m, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 1,3 (s, 9H). Análise calculada para C₂₅H₃₃N₃O₅: C, 70,89; H, 7,85; N, 9,92; encontrado C, 71,12; H, 7,98; N, 9,76. FAB-HRMS calculado 424,2600; encontrado 424,2615 (MH⁺).

Composto 72: N-{3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-il}-amida do ácido ciclo-propano-carboxílico: ^1H NMR (CDCl₃) δ 9,00 (s, 1H), 7,11 (m, 4H), 6,83 (m, 3H), 4,43 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,84 (m, 4H), 3,68 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 1,68 (m, 1H), 1,11 (m, 2H), 0,86 (m, 2H). MS 408 (MH⁺). Análise calculada para C₂₄H₂₉N₃O₃ $\frac{1}{4}$ H₂O: C, 69,96, H, 7,22, N, 10,20. Encontrado: C, 70,14, H, 6,83, N, 9,95.

Composto 73: 1-Ciclo-propano-carbonil-amino-4-[4-(t-butil)-fenil]-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-2-imidazolidinona: ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,87 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,64 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,34 (s, 6H), 1,09 (m, 2H), 0,86 (m, 2H). MS m/z (ESI, positivo): 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Análise calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 71,70; H, 7,64; N, 9,65. Encontrado: C, 71,51; H, 7,84; N, 9,71.

Composto 74: 1-(2-Furanoil-amino)-3-[2-(4-Metóxi-fenil)-etil]-4-(3,4-dimetil-fenil)-2-imidazolidinona: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,96 (bs, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,58 (m, 5H), 7,31 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 4,88 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,41 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,29 (s, 3H), 4,21 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,77 (s, 9H). MS 434 (MH^+). Análise calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$: C, 68,56, H, 6,33, N, 9,59. Encontrado: C, 68,74, H, 6,02, N, 9,19.

Composto 75: 1-(Benzoil-amino)-3-[2-(4-Metóxi-fenil)-etil]-4-(3,4-dimetil-fenil)-2-imidazolidinona: ^1H NMR (CDCl_3) δ 9,49 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,17 (s, 3H), 7,10 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 4,46 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,94 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,31 (s, 6H). MS 444 (MH^+). Análise calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$: C, 72,38, H, 6,64, N, 9,38. Encontrado: C,

72,51, H, 6,09, N, 9,16. FAB-HRMS: análise calculada para $C_{27}H_{29}N_3O_3$: 444,2287. Encontrado: 444,2298.

Composto 76: N-{3-[2-(4-Metóxi-fenil)-etil]-4-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-il}-2-fenóxi-acetamida: 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,45 (s, 1H), 7,37 (t, J = 6 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,08 (m, 5H), 6,99 (m, 2H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,38 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,90 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,76 (m, 1H), 3,53 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,30 (s, 6H). MS 474 (MH^+). Análise calculada para $C_{28}H_{31}N_3O_4$: C, 71,01, H, 6,60, N, 8,87. Encontrado: C, 70,68, H, 6,46, N, 8,67.

Composto 77: N-{3-[2-(4-Metóxi-fenil)-etil]-4-[(3,4-dimetil-fenil)]-2-oxo-imidazolidin-1-il}-2-fenil-acetamida: 1H NMR ($CDCl_3$) δ 9,49 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,17 (s, 3H), 7,10 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 4,46 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,94 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,68 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,31 (s, 6H). MS 444 (MH^+). Análise calculada para $C_{27}H_{29}N_3O_3 \cdot \frac{1}{4} H_2O$: C, 72,38, H, 6,64, N, 9,38. Encontrado: C, 72,43, H, 6,08, N, 9,18. FAB-HRMS: análise calculada para $C_{27}H_{29}N_3O_3$: 444,2287. Encontrado: 444,2298.

Composto 78: 1-(Isoxazol-5-il-carbonil-amino)-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(3,4-dimetil-fenil)-2-imidazolidinona: 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 9,90 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,09 (m, 6H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,46 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,94 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,69 (m, 5H), 2,98

(m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,29 (s, 6H). MS m/z (ESI, positivo): 435 [M+H]⁺, (ESI negativo): 433 [M-H]⁻. Análise calculada para C₂₄H₂₆N₄O₄: C, 66,34; H, 6,03; N, 12,89. Encontrado: C, 66,62; H, 5,80; N, 13,04.

5 Composto 79: 1-(Isoxazol-5-il-carbonil-amino)-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-[4-(t-butil)-fenil]-2-imidazolidinona: ¹H-NMR (CDCl₃): δ 9,78 (s, 1H), 8,32 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,49 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,96 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,67 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 1,34 (s, 9H). MS m/z (ESI, positivo): 463 [M+H]⁺, (ESI negativo): 461 [M-H]⁻. Análise calculada para C₂₆H₃₀N₄O₄: C, 67,51; H, 6,54; N, 12,11. Encontrado: C, 67,80; H, 6,26; N, 12,31.

15 Composto 80: 1-(Metóxi-carbonil-amino)-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-[4-(t-butil)-fenil]-2-imidazolidinona: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,21 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,06 (m, 4H), 6,98 (bs, 1H), 6,85 (m, 2H), 4,34 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,81 (s, 6H), 3,68 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,01 (m, 2H), 0,73 (m, 2H). MS 410 (MH⁺). Análise calculada para C₂₃H₂₇N₃O₄ ¼ H₂O: C, 66,73; H, 6,70; N, 10,15. Encontrado: C, 66,81; H, 6,62; N, 10,12.

25 Composto 81: 2-(Benzil-metil-amino)-N-{4-[4-(t-butil)-fenil]-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-2-oxo-imidazolidin-1-il}-acetamida: ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,73 (s, 1H), 7,36 (m, 8H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,39 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,83 (m, 4H), 3,69 (m, 3H), 3,48

(t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,35 (s, 9H). MS m/z (ESI, positivo): 529 [M+H]⁺. Análise calculada para C₃₂H₄₀N₄O₃: C, 72,70; H, 7,63; N, 10,60. Encontrado: C, 72,61; H, 7,80; N, 10,65.

5 Composto 82: N-(4-(4-ciclo-propil-fenil)-3-(4-metóxi-fenetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-(N,N-dimetil-sulfamoi)-acetamida. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,92 (s, 0,5H), 8,31 (s, 0,5H), 7,19 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,82 (m, 2H), 4,44 (s, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,98
10 (t, J = 8,7 Hz, 0,5H), 3,88 (t, J = 8,4 Hz, 0,5H), 3,80 (s, 3H), 3,62 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,08 (s, 1,5H), 3,06 (s, 1,5H), 2,99 (s, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,01 (m, 2H), 0,73 (m, 2H). MS 501 (MH⁺). FAB-HRMS: anal. Calculado para C₂₅H₃₂N₄O₅S: 501,2172.
15 Encontrado: 501,2161.

Os Exemplos 9 e 10 descrevem métodos adicionais para preparar compostos exemplificativos que têm a Fórmula XVII. Os versados nessas técnicas devem saber como substituir reagentes, materiais de partida e métodos de
20 purificação apropriados conhecidos pelos versados nessas técnicas, para preparar compostos adicionais da presente invenção.

EXEMPLO 9

Composto 83: 1-[(4-Ciano-fenil-metil)-amino]-3-[2
25 -(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(3,4-dimetil-fenil)-2-imidazolidi-
nona

Preparação de 1-[(4-ciano-fenil-metil)-amino]-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(3,4-dimetil-fenil)-2-imidazoli-

dinona: A uma solução de cloridrato de 1-amino-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(3,4-dimetil-fenil)-2-imidazolidinona (350 mg, 0,93 mmol), THF (4,5 mL), e 4-cianobenzaldeído (131 mg, 1,0 mmol) é agitada a 50°C por 30 minutos, e depois
 5 resfriada em um banho de gelo, e adiciona-se ácido acético glacial (3,5 mL). Adiciona-se NaCNBH₃ (183 mg, 2,9 mmol) à mistura resultante. A reação é agitada no frio por 2 horas e adiciona-se acetato de etila e H₂O. A mistura é tornado básica com NaHCO₃ sólido, e a fase orgânica é lavada com
 10 solução aquosa a 10% de NaHCO₃ e salmoura. A fase orgânica é secada (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado sobre sílica (45% de acetato de etila/hexanos) para produzir 167 mg (40% de rendimento) do produto desejado. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,65 (m, 2H), 7,56 (d, J =
 15 8,4 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 6,84 (m, 2H), 4,20 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 3,48 (t, J n= 8,4 Hz, 1H), 3,06 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,26 (s, 3H). MS 455 (MH⁺). Análise calculada para C₂₈H₃₀N₄O₂: C, 73,98, H, 6,65, N, 12,33. Encontrado: C, 73,68, H, 6,65, N, 12,08.

EXEMPLO 10

Composto 84: 4-(3,4-Dimetil-fenil)-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-1-[(piridin-4-il-metil)-amino]-imidazolidin-2-
 25 ona

Composto 85: {4-(3,4-dimetil-fenil)-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-2-oxo-imidazolidin-1-il}-carbamato de t-butila

Preparação de {4-(3,4-dimetil-fenil)-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-2-oxo-imidazolidin-1-il}-carbamato de t-butila: Adiciona-se base de Hunig (0,28 mL, 1,6 mmol) a uma solução de cloridrato de 1-amino-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(3,4-dimetil-fenil)-2-imidazolidinona (500 mg, 1,3 mmol) em CH₂Cl₂ (2,0 mL), e em seguida, uma solução de dicarbonato de di-t-butila (312 mg, 1,4 mmol) em CH₂Cl₂ (1,0 mL). A solução é agitada por 18 horas e lavada com solução aquosa 0,1 N de HCl (2x) e solução aquosa a 10% de NaHCO₃. A fase orgânica é secada (Na₂SO₄) e concentrada. O resíduo é triturado em hexanos, resfriado brevemente a -20°C, o solvente é decantado e o sólido resultante é coletado para produzir 500 mg (87% de rendimento) do composto desejado. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (m, 4H), 6,82 (m, 2H), 4,35 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,29 (s, 6H), 1,53 (s, 9H). MS 440 (MH⁺). Análise calculada para C₂₅H₃₃N₃O₄: C, 68,31, H, 7,57, N, 9,56. Encontrado: C, 68,09, H, 7,48, N, 9,24.

Preparação de N-{4-(3,4-dimetil-fenil)-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-2-oxo-imidazolidin-1-il}-3,3-dimetil-N-piridin-4-il-metil-butiramida: Uma mistura de {4-(3,4-dimetil-fenil)-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-2-oxo-imidazolidin-1-il}-carbamato de t-butila (459 mg, 1,04 mmol), cloridrato de 4-picolila (257 mg, 1,57 mmol), e DMF (5,5 mL) é resfriada em um banho de gelo e adiciona-se NaH a 60 % em óleo mineral (165 mg, 4,13 mmol). A reação é agitada no banho de gelo por 3 horas e interrompida rapidamente com

gelo/água. A mistura resultante é extraída com acetato de etila e a camada de acetato de etila é lavada com tampão de fosfato pH 5,8 e salmoura. A fase orgânica é secada (Na_2SO_4) e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto é
5 purificado sobre sílica (80% de acetato de etila/hexanos) para produzir 210 mg (38% de rendimento) do composto desejado, que é usado diretamente na próxima etapa. MS 531 (MH^+).

Preparação de 4-(3,4-dimetil-fenil)-3-[2-(4-
10 metóxi-fenil)-etil]-1-[(piridin-4-il-metil)-amino]-imidazolidin-2-ona: Uma solução de *N*-{4-(3,4-dimetil-fenil)-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-2-oxo-imidazolidin-1-il}-3,3-dimetil-*N*-piridin-4-il-metil-butiramida (205 mg, 0,386 mmol) em CH_2Cl_2 (1,5 mL) é resfriada em um banho de gelo, e adiciona-
15 se trietil-silano (0,129 mL, 0,81 mmol), e em seguida, ácido trifluór-acético (1,5 mL). O banho de gelo é removido e a reação é agitada à temperatura ambiente por 2,5 horas. A reação é concentrada para dar um óleo, dissolvida em acetato de etila, e lavada com solução aquosa a 10% de NaHCO_3 e
20 salmoura. A fase orgânica é secada (Na_2SO_4), tratada com HCl 2 N/éter (0,7 mL), e concentrada sob pressão reduzida. O sólido resultante é recristalizado em dicloro-metano/éter para produzir 174 mg (76% de rendimento) do composto desejado. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,92 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 8,21 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 7,14 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,00 (m, 4H), 6,82 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,38 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,14 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H). MS 431 (MH^+).

Análise calculada para $C_{26}H_{30}N_4O_2 \cdot 2HCl$: C, 62,03, H, 6,41, N, 11,13. Encontrado: C, 61,99, H, 6,41, N, 11,13.

Seguem-se exemplos não-limitativos de compostos que têm a Fórmula IV.

5 Composto 86: 1-(Ciclo-propil-metil-amino)-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(3,4-dimetil-fenil)-2-imidazolidinona: 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7,53 (s, 2H), 7,15 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,03 (m, 4H), 6,82 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,32 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,84 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,68
10 (m, 1H), 3,38 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 2,95 (m, 3H), 2,69 (m, 2H), 2,28 (s, 6H), 1,05 (m, 1H), 0,58 (m, 2H), 0,32 (m, 2H). Análise calculada para $C_{26}H_{32}F_3N_3O_4$: C, 61,53; H, 6,35; N, 8,28. Encontrado: C, 61,89; H, 6,57; N, 8,04.

Composto 87: 1-Benzil-amino-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-[4-(t-butil)-fenil]-2-imidazolidinona: 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7,39 (m, 6H), 7,11 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,83 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,24 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,17 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,66 (m, 1H), 3,53 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,13 (t, $J =$
15 8,1 Hz, 1H), 2,79 (m, 3H), 1,37 (s, 9H). MS m/z (ESI, positive): 458 $[M+H]^+$. Análise calculada para $C_{31}H_{35}F_3N_3O_3$: C, 67,13; H, 6,36; N, 7,58. Encontrado: C, 67,40; H, 6,09; N, 7,76.

Composto 88: 1-Benzil-amino-4-(3,4-dimetil-fenil)-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-2-imidazolidinona: 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,11 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,89 (m, 5H), 4,18 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,66 (m, 1H), 3,53 (t, $J = 8,4$
25

Hz, 1H), 3,12 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,27 (d, J = 5,4 Hz, 6H). MS m/z (ESI, positive): 430 [M+H]⁺. Análise calculada para C₂₉H₃₂F₃N₃O₄: C, 66,15; H, 5,93; F, 10,82; N, 7,98. Encontrado: C, 66,50; H, 6,09; F, 11,13; N, 8,21.

Composto 89: 1-[(4-Flúor-fenil-metil)-amino]-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(3,4-dimetil-fenil)-2-imidazolidinona: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,38 (m, 2H), 7,12 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,05 (m, 4H), 6,93 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 4,20 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,68 (m, 1H), 3,48 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). MS 448 (MH⁺). Análise calculada para C₂₇H₃₀FN₃O₂: C, 72,46, H, 6,76, N, 9,39. Encontrado: C, 72,36, H, 6,42, N, 9,12.

Composto 90: 1-[(4-(Dimetil-amino)-fenil-metil)-amino]-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(4-metóxi-fenil)-2-imidazolidinona. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 6,98 (m, 5H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,55 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,43 (m, 1H), 3,30 t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,04 (m, 1H), 3,01 (s, 6H), 2,68 (m, 2H). MS 475 (MH⁺). Análise calculada para C₂₈H₃₄N₄O₃ 1½ HCl: C, 63,54; H, 6,76; N, 10,59. Encontrado: C, 63,19; H, 6,65; N, 10,30.

Composto 91: 1-[(4-(Dimetil-amino)-fenil-metil)-amino]-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-[4-(t-butil)-fenil]-2-imidazolidinona: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,90 (s, 4H), 7,37 (d, J =

8,4 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,68 (m, 2H), 4,37 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,98 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,78 (m, 4H), 3,60 (m, 1H), 3,16 (s, 6H), 2,72 (m, 3H), 1,29 (s, 9H). MS m/z
 5 (ESI, positive): 501 (MH⁺). Análise calculada para C₃₁H₄₂Cl₂N₄O₂: C, 64,91; H, 7,38; N, 9,77. Encontrado: C, 65,24; H, 7,71; N, 10,02.

Composto 92: 1-[(4-(Dimetil-amino)-fenil-metil)-amino]-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(3,4-dimetil-fenil)-2-imidazolidinona: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,52 (d, J = 7,8 Hz, 2H),
 10 7,33 (bs, 2H), 7,16 (d, J = 7,8 Hz, 4H), 6,82 (d, J, 8,4 Hz, 2H), 4,53 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,84 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,34 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,07 (m,
 15 1H), 3,03 (s, 6H), 2,73 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). MS 473 (MH⁺). Análise calculada para C₂₉H₃₆N₄O₂ 2HCl: C, 63,85, H, 7,02, N, 10,27. Encontrado: C, 64,18, H, 6,78, N, 10,07.

Composto 93: 1-[(Piridin-2-il-metil)-amino]-3-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-4-(3,4-dimetil-fenil)-2-imidazolidinona: ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,78 (s, 1H), 8,43 (m, 2H), 7,89 (bs, 3H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,96 (m, 4H), 6,74 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,41 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,56 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,61
 20 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). MS 431 (MH⁺). Análise calculada para C₂₆H₃₀N₄O₂ 2HCl H₂O: C, 59,89, H, 6,58, N, 10,74. Encontrado: C, 59,73, H, 6,62, N, 10,48.

Composto 94: 1-[(Piridin-3-ilmetil)amino]-3-[2-

(4-metoxifenil)etil]-4-(3,4-dimetilfenil)-2-imidazolidinona:

^1H NMR (DMSO- d_6 + 1% TFA-d) δ 9,07 (s, 1H), 8,91 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 5,7, 7,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,95 (m, 4H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,37 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,13 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).). MS 431 (MH^+). Análise calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$: C, 56,01, H, 6,87, N, 10,05. Encontrado: C, 56,19, H, 6,47, N, 9,81.

Composto 95: 1-[(Piridin-4-ilmetil)amino]-3-[2-

(4-metoxifenil)etil]-4-(4-(terc-butil)fenil)-2-imidazolidi-

nona: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,89 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 8,17 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,39 (2H, J = 8,4 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,39 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 1,29 (s, 9H). MS 459 (MH^+). Análise calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$: C, 62,22; H, 6,90; N, 10,37. Encontrado: C, 62,54; H, 6,69; N, 10,18.

Para o composto a seguir, o material de partida, hidrocloreto de 3-clorometilquinolina, é preparado de acordo com o método de *J. Am. Chem. Soc.* (1955), Vol. 77, 1054-1055, incluído aqui por referência.

Composto 96: 4-(3,4-Dimetilfenil)-3-[2-(4-meto-

xifenil)etil]-1-[(quinolin-3-ilmetil)-amino]-2-imidazolidi-
nona: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,44 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 9,19 (s,

1H), 8,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H),
 8,16 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,98 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,09 (d,
 J = 7,8 Hz, 1H), 6,92 (m, 4H), 6,74 (d, J = 8,7 Hz, 2H),
 4,45 (s, 2H), 4,40 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,79 (t, J = 8,1 Hz,
 5 1H), 3,67 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,24 (t, J = 7,8 Hz, 1H),
 2,65 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,13
 (s, 3H). MS 481 (MH⁺). FAB-HRMS: análise calculada para
 C₃₀H₃₂N₄O₂: 481,2604. Encontrado: 481,2583.

Composto 97: 1-[(Feniletil)amino]-3-[2-(4-meto-
 10 xifenil)etil]-4-(3,4-dimetilfenil)-2-imidazolidinona: ¹H NMR
 (CDCl₃) δ 7,34 (m, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,21 (d, J = 7,8 Hz,
 1H), 7,12 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,84 (m, 2H), 4,60 (t, J =
 8,1 Hz, 1H), 3,88 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,52
 (m, 1H), 3,31 (m, 3H), 2,88 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,65 (m,
 15 1H), 2,56 (m, 1H, sobreposição com DMSO), 2,25 (s, 6H). MS
 444 (MH⁺). FAB-HRMS: análise calculada para C₂₈H₃₃N₃O₂:
 444,2651. Encontrado: 444,2636.

Composto 98: 1-[(4-(1H-imidazol-1-il)fenilmetil)
 amino]-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(3,4-dimetilfenil)-2-im-
 20 dazolidinona: ¹H NMR (DMSO-d₆ + 1% TFA) δ 9,85 (s, 1H), 8,39
 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J =
 8,7 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 7,2 Hz,
 1H), 7,06 (m, 4H), 7,84 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 4,60 (t, J =
 7,5 Hz, 1H), 4,47 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,54 (m, 1H), 2,79
 25 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,58 (m, 1H, sobreposição com DMSO),
 2,25 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). MS 496 (MH⁺). Análise calculada
 para C₃₀H₃₃N₅O₂ · 2HCl · ½ H₂O: C, 62,39, H, 6,28, N, 12,13.
 Encontrado: C, 62,72, H, 6,27, N, 11,75.

A seguir estão exemplos não limitantes dos compostos de acordo com a presente invenção.

Composto 99: 1-N-[2-(Imidazol-1-il)etil]-N-[iso-butiroil]amino-3-[2-(4-metoxifenil)-etil]-4-[(4-terc-butil)fenil]-2-imidazolidinona. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,8 (brd, 1H), 7,6 (brd, 1H), 7,4 (brm, 4H), 7,25 (brd, 1H), 7,1 (brd, 2H), 6,9 (brd, 2H), 4,4 (m, 2H), 4,0 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,7 (m, 4H), 2,8-2,4 (m, 3H), 1,3 (brs, 15H). FAB-HRMS calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_3$: 532,3288; encontrado 532,3267 (MH^+).

Composto 100: 1-N-[2-(Imidazol-1-il)etil]-N-[acetil]amino-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-[(4-terc-butil)fenil]-2-imidazolidinona. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,6 (brs, 1H), 7,45 (brm, 3H), 7,33-7,2 (brm, 2H), 7,05 (brm, 2H), 6,8 (brm, 3H), 4,6 (brm, 1H), 4,3-4,0 (brm, 2H), 3,8 (brm, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,5 (brm, 2H), 3,3 (brm, 3H), 2,8-2,6 (brm, 2H), 1,8 (m, 3H) 1,3 (s, 9H). FAB-HRMS calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$: 504,2975; encontrado 504,2959 (MH^+).

Composto 101: 1-[(Piridin-3-il)metilsulfonil]amino-3-(3-fenilpropil)-4-(4-metoxifenil)-2-imidazolidinona: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,84 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,47 (dd, $J = 1,2, 3,6$ Hz, 1H), 7,95 (dt, $J = 1,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,23 (m, 6H), 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,54 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,46 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 2,56 (m, 2H), 1,74 (m, 2H). (MS) 481 (MH^+), 479 (M-H^-). Análise calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: C, 62,48; H, 5,87; N, 11,66. Encontrado: C, 62,89; H, 5,93; N, 11,58.

Composto 102: 1-[[2-(9H-fluoren-9-ilmetoxi)-2-oxo-etil]sulfonilamino]-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(4-ciclopropilfenil)-2-imidazolidinona. Tempo de retenção de HPLC 6,011 minutos, (MS) 652 (MH⁺).

5 Composto 103: N-{4-(3,4-dimetilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxo-imidazolidin-1-il}-3,3-dimetil-N-piridin-4-ilmetilbutiramida.

Composto 104: 1-[(2-Amino-2-oxoetil)sulfonilamino]-3-[3-(4-metoxifenil)propil]-4-(4-ciclopropilfenil)-2-imidazolidinona: ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,82 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,57 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,98 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,54 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,49 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,03 (m, 2H), 0,73 (m, 2H). MS 487 (MH⁺). Análise calculada para C₂₄H₃₀N₄O₅S 3/4 H₂O: C, 57,64; H, 6,35; N, 11,20. Encontrado: C, 57,73; H, 6,11; N, 10,91.

SÍNTESE ENANTIO-SELETIVA

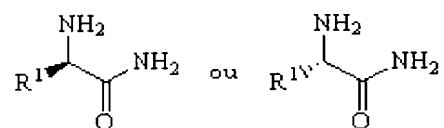
20 Os compostos da presente invenção podem ser preparados com maior pureza enantioméricas ao se preparar os intermediários 1-N-amino-2-imidazolidinona utilizando o processo determinado nos Esquemas I e Exemplo 11 aqui abaixo. O Exemplo 12 exemplifica um procedimento para
25 converter os compostos quirais em inibidores de canais de potássio Kv1,5 da presente invenção dotados de maior pureza enantiomérica. O que se quer dizer aqui pelo termo "maior pureza enantiomérica" é um produto final onde a 2-

oxazolidinona final formada na etapa (c) do presente processo é dotado de pelo menos 90% do material isolado que existe como um isômero ótico; seja o enantiômero *R* ou *S*. Em muitos casos, a pureza ótica é pelo menos 95% de um isômero
 5 ótico, e no procedimento descrito aqui abaixo no Exemplo 11, 99,5% do material isolado era dotado da configuração *R*. Entretanto, ao se usar os procedimentos conhecidos dos versados na técnica, a pureza ótica dos produtos formados na etapa (c) pode ser adicionalmente aumentada em sua pureza
 10 enantiomérica.

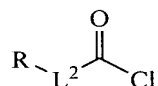
Esquema I

A seguir é uma primeira iteração do procedimento para preparar os compostos exemplificativos da presente invenção dotados de maior pureza enantiomérica. As unidades
 15 *R*, *R*¹, e *L* são as mesmas que as definidas aqui acima.

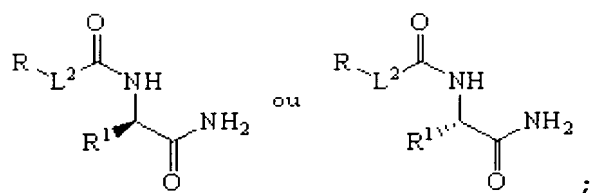
A (i) reagir uma 2-aminoamida quiral dotada de fórmula:



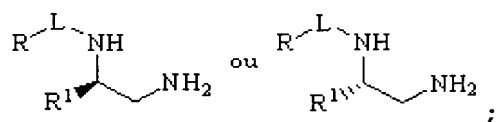
com um cloreto ácido dotado de fórmula:



*L*² é uma unidade dotada de fórmula $-\text{C}(\text{R}^{9a}\text{R}^{9b})\text{--}$, o
 20 índice *j* é 1 ou 2; na presença de uma base para formar uma di-amida quiral dotada de fórmula:



b) reagir a di-amida quiral formada na etapa (a) com um agente de redução para formar uma di-amina dotada de fórmula:



c) reagir a di-amina formada na etapa (b) com um reagente que é capaz de introduzir um grupo carbonila para formar uma 2-imidazolidinona dotada de fórmula:

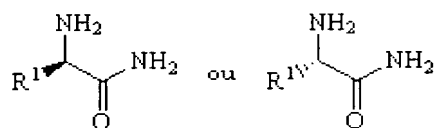


onde a referida 2-imidazolidinona é dotada de pelo menos 90% da mesma configuração que uma 2-aminoamida quiral da etapa (a); e

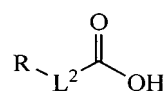
d) reagir a 2-imidazolidinona formada na etapa (c) com um reagente capaz de introduzir uma unidade amino no anel imidazolidinona para formar uma 1-N-amino-2-imidazolidinona.

Ou em uma segunda iteração do presente processo, a etapa (a)(i) pode ser adequadamente modificada para ser substituído pelo a seguir:

a)(ii) reagir uma 2-aminoamida quiral dotada de fórmula:

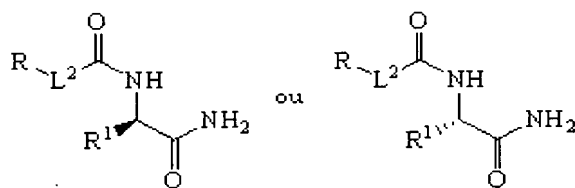


com um ácido dotado de fórmula:



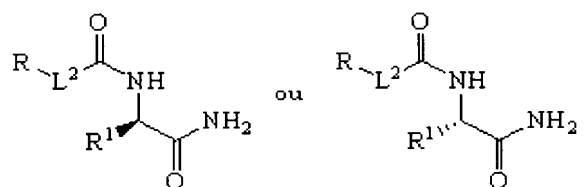
L^2 é uma unidade dotada de fórmula $-\text{C}(\text{R}^{9a}\text{R}^{9b})\text{--}$, o índice j é 1 ou 2; na presença de um reagente de acoplamento de peptídeo para formar uma di-amida quiral dotada de

5 fórmula:



O a seguir é uma descrição das etapas que compreendem o processo da presente invenção.

Etapa (a) Formação de uma di-amida quiral dotada de fórmula:



10 A etapa (a)(i) é a primeira iteração do processo da presente invenção e se refere a o acoplamento de uma 2-aminoamida e um cloreto ácido para formar uma di-amida quiral.

A referida etapa pode opcionalmente ser conduzida

15 na presença de um solvente que não reage seja com o cloreto

ácido ou a 2-aminoamida. Exemplos não limitantes dos referidos solventes incluem solventes escolhidos entre dimetilformamida, dimetilacetamida, tetraidrofurano, cloreto de metileno, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, 1,1,1-tricloroetano, 1,2-dimetoxietano, éter *terc*-butil metílico, 2-metiltetraidrofurano, éter dietileno glicol dimetílico, dioxano, e dimetilsulfóxido. Em outra iteração, água pode ser usada como um co-solvente para a referida reação sob determinadas condições conhecidas na técnica.

A etapa (a)(i) é conduzida na presença de uma base. Como uma primeira iteração da etapa (a)(i), exemplos não limitantes de bases que podem ser usadas no processo da presente invenção incluem bases selecionadas a partir de trietilamina, *N*-metilmorfolina, diisopropilmetilamina, diisopropil-etilamina, piridina, lutidina, e *N*-metilpiperidina. Em uma segunda iteração da etapa (a)(i), e em determinadas condições onde a água está presente como um co-solvente, exemplos não limitantes de bases que podem ser usadas no processo da presente invenção incluem bases selecionadas a partir de bicarbonato de sódio, carbonato de sódio, hidróxido de sódio, carbonato de potássio, e hidróxido de potássio.

A etapa (a)(ii) é uma segunda iteração do processo da presente invenção e se refere ao acoplamento de uma 2-aminoamida e um ácido na presença de um reagente de acoplamento de peptídeo para formar uma di-amida quiral.

Os reagentes de acoplamento que podem ser utilizados para a referida etapa são aqueles bem conhecidos

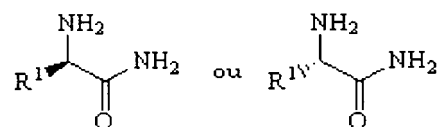
na técnica, e que incluem os exemplos não limitantes a seguir:

- i) Hexafluorofosfato de benzotriazola-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfônio (BOP);
- 5 ii) *N,N'*-Carbonildiimidazola (CDI);
- iii) Dicicloexilcarbodiimida (DCC);
- iv) 3-(Dietoxifosforiloxi)-3H-benzo[d][1,2,3]triazin-4-ona (DEPBT);
- v) *N,N'*-Diisopropilcarbodiimida (DIC);
- 10 vi) Hidrocloreto de 1-Etil-3-(3-dimetilamino-propil)carbodiimida (EDC);
- vii) Hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-Azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil urônio; HATU);
- viii) *O*-Benzotriazola-*N,N,N',N'*-tetrametil-urônio-15 hexafluoro-fosfato (HBTU);
- ix) 1H-Benzotriazolium 1-[bis(dimetilamino)metileno]-5-cloro-hexa-fluorofosfato (1-),3-oxide (HCTU);
- x) Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidino-fosfonio (PiBOP);
- 20 xi) Tetrafluoroborato de *O*-(Benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU); e
- xii) 4,5-Dicianoimidazola.

A referida etapa pode opcionalmente ser conduzida na presença de um solvente, exemplos não limitantes dos referidos solventes incluem solventes selecionados a partir de dimetilformamida, dimetilacetamida, tetraidrofurano, cloreto de metileno, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, 1,1,1-tricloroetano, 1,2-dimetoxietano, éter terc-butil metílico,

2-metiltetraidro-furano, éter dietileno glicol dimetílico, dioxano, e dimetilsulfóxido. Em outra iteração, água pode ser usada como um co-solvente para a referida reação sob determinadas condições conhecidas na técnica.

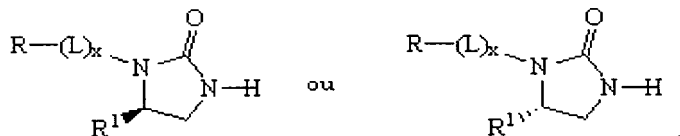
5 Etapa (b) Formação da di-amina dotada de fórmula:



A etapa (b) se refere à reação de uma di-amida quiral formada na etapa (a) com um agente de redução para formar uma diamina quiral. Exemplos não limitantes de agentes de redução adequados para uso na etapa (b) incluem os selecionados a partir de $\text{BH}_3:\text{DMS}$, $\text{BH}_3:\text{THF}$, B_2H_6 , AlH_3 , $\text{AlCl}_3\text{-LiAlH}_4$, NaBH_4 -complexos de ácidos orgânicos, $\text{NaBH}_4\text{-BF}_3\text{Et}_2\text{O}$, e hidreto de sódio bis(2-metoxietoxi)-alumínio.

A referida etapa pode opcionalmente ser conduzida na presença de um solvente, exemplos não limitantes dos referidos solventes incluem solventes selecionados a partir de tetraidrofurano, éter dietílico, e éter terc-butil metílico.

Etapa (c) Formação da 2-imidazolidinona quiral dotada de fórmula:

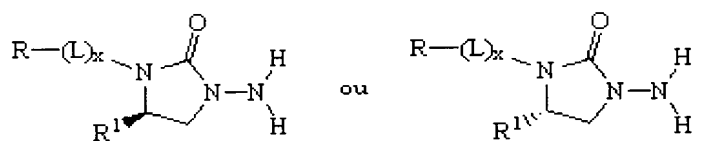


20 A etapa (c) se refere a reação de uma di-amina formada na etapa (b) com um reagente que é capaz de

introduzir um grupo carbonila. Exemplos não limitantes de reagentes que são capazes de introduzir um grupo carbonila e deste modo resultando na ciclização do composto formado na etapa (b) em uma 2-imidazolidinona são reagentes
 5 selecionados a partir de 1,1'-carbonildiimidazola, fosgênio, trifosgênio, dimetil pirocarbonato, e di-terc-butil-pirocarbonato.

A referida etapa pode opcionalmente ser conduzida na presença de um solvente, exemplos não limitantes dos
 10 referidos solventes incluem solventes selecionados a partir de acetonitrila, dimetilformamida, dimetilacetamida, tetraidrofurano, cloreto de metileno, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, 1,1,1-tricloroetano, 1,2-dimetoxietano, éter terc-butil metílico, 2-metiltetraidro-furano, dietileno
 15 glicol éter dimetílico, dioxano, e dimetilsulfóxido.

Etapa (d) Formação do intermediário 1-N-amino-2-imidazolidinona dotado de fórmula:



A etapa (d) se refere à reação da 2-imidazolidinona formada na etapa (c) sob condições onde um
 20 grupo amino é formado na posição-1 do anel 2-imidazolidinona.

Uma primeira iteração da referida etapa se refere à introdução de uma unidade amino por meio de uma segunda etapa do processo, a primeira etapa (d)(i) engloba a reação da 2-imidazolidinona quiral com nitreto de sódio na presença
 25 de um ácido orgânico, por exemplo, ácido acético glacial. A

reação intermediária assim formada na etapa (d)(i) é então reduzida em uma segunda etapa (d)(ii). Um exemplo não limitante de um reagente de redução adequado para uso inclui metal zinco. Na referida iteração, o ácido orgânico na etapa
5 (d)(i) pode servir como um solvente adequado para ambas as etapas.

A 1-N-amino-2-imidazolidinona quiral em uma iteração está presente em um excesso enantiomérico superior a 99% e é adequada para uso diretamente na preparação dos
10 bloqueadores de canal de potássio Kv 1,5 da presente invenção.

O a seguir é um exemplo específico da preparação de um composto de acordo com a presente invenção dotado de maior pureza enantiomérica. Aquele versado na técnica saberá
15 como substituir os reagentes apropriados, materiais de partida e métodos de purificação conhecidos daqueles versados na técnica, de modo a preparar os compostos adicionais da presente invenção dotados de maior pureza enantiomérica.

20 EXEMPLO 11

Composto 105: 1-Amino-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-
4-(R)-(4-metoxifenil)-2-imidazolidinona

Preparação de 2-(R)-(4-metoxifenil)-2-[2-(4-metoxifenil)acetilamino]-acetamida: Uma solução de (R)-2-
25 amino-2-(4-metoxifenil) acetamida (200 g, 1,11 mol), trietilamina (124 g, 1,22 mol) em dimetilformamida (2 L) é resfriada a 5°C em um banho de gelo e cloreto de (4-metoxifenil) acetil (225 g, 187 mL, 1,22 mol) é adicionado

gota a gota a um coeficiente que mantém a temperatura em uma faixa a partir de 5°C a 7°C. Após 1,5 horas a agitação adicional no frio, a solução de reação é transferida a um frasco contendo água (12 L). O sólido que se forma com o
5 descanso é coletado e enxaguado diversas vezes com água. O material coletado é seco a um peso constante proporcionando 323,9 g (89% de rendimento) do produto desejado. A análise por HPLC quiral indica 98,6% de pureza enantiomérica.

Preparação de 1-(R)-(4-metoxifenil)-N¹-[2-(4-metoxifenil)etil]etano-1,2-diamina: Uma solução de 2-(R)-(4-metoxifenil)-2-[2-(4-metoxifenil)-acetilamino]-acetamida
10 (316 g, 0,96 mol) em THF (2 L) é aquecida a 35°C e sulfeto de dimetil borano (428 mL, 4,28 mol) é adicionado por aproximadamente 1 hora após a reação ser aquecida ao refluxo
15 por 18 horas. Após resfriamento da solução de reação a 8°C suficiente 3N HCl (aprox, 400 mL) é adicionado até que o pH da solução seja aproximadamente 1. A solução de reação é então aquecida ao refluxo por 1 hora. A reação é então resfriada e o pH ajustado em 8 pela lenta adição de 25% de
20 NaOH aquoso (300 mL). Toda a solução de reação é vertida em um frasco contendo uma mistura de CH₂Cl₂ (3 L) e água (1,5 L). A camada orgânica é decantada e a camada de água tratada com CH₂Cl₂ (1,5 L). As camadas orgânicas são combinadas, lavadas com salmoura (2,5 L) então secas sobre Na₂SO₄. O
25 solvente é removido em vácuo para proporcionar 302 g (rendimento quantitativo) do produto desejado como um óleo âmbar.

Preparação de 5-(R)-(4-metoxifenil)-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-imidazolidinona: Uma solução de 1-(R)-(4-metoxifenil)-N¹-[2-(4-metóxi-fenil)etil]etano-1,2-diamina (446 g, 1,48 mol) em acetato de etila (2,25 L) é disposta em um banho de água e 1,1'-carbonildiimidazola (264 g, 1,62 mol) é adicionado em porções. A reação é então aquecida ao refluxo por 1,5 horas após o que a solução é resfriada, tratada com 1N HCl (2 x 1,5 L), salmoura (2 x 1,5 L), seca sobre Na₂SO₄ e deixada de lado no frio. Após descanso o precipitado que se forma é removido por filtração e o solvente removido sob pressão reduzida para proporcionar 468 g (96% de rendimento) do produto desejado. HPLC quiral do produto assim obtido apresentou 99,5% do (R) enantiômero desejado presente.

Preparação de 1-amino-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(R)-(4-metoxifenil)-2-imidazolidinona: Uma solução de 5-(R)-(4-metoxifenil)-1-[2-(4-metóxi-fenil)etil]-2-imidazolidinona (257 g, 0,79 mol) em ácido acético glacial (2,2 L) é resfriada a 13°C. Uma solução de nitreto de sódio (76 g, 1,1 mol) em água (380 mL) é adicionada gota a gota e a reação é agitada 1,5 horas adicionais. A solução é então resfriada a 5°C e poeira de Zn (194 g, 297 g-atm) é adicionada em porções por cerca de 90 minutos. A suspensão resultante é então vertida em água (2 L) e CH₂Cl₂ (2 L) é adicionado. A mistura de reação é então resfriada em um banho de gelo e tratada com NH₄OH concentrado (2480 mL). A solução é agitada e a fase orgânica decantada. A camada aquosa é tratada com uma quantidade adicional de CH₂Cl₂ (2 L), as lavagens

orgânicas são combinadas, lavadas com salmoura, secas sobre Na_2SO_4 , e o solvente removido sob pressão reduzida a um produto bruto. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,14 (d, $J = 8,81$, 2H, ArH), 7,00 (d, $J = 8,81$, 2H, ArH), 6,88 (d, $J = 8,51$, 2H, ArH), 6,79 (d, $J = 8,51$, 2H, ArH), 4,24 (m, 1H), 3,81 (s, 3H, CH_3), 3,77 (s, 3H, CH_3), 3,51 - 3,72 (m, 2H), 3,13 (m, 1H), 2,51 - 2,95 (m, 3H), 1,48 - 1,80 (br s, 2H).

O a seguir é um exemplo não limitante da 1-N-amino-2-imidazolidinona quiral formada pelo processo da presente invenção.

EXEMPLO 12

Composto 106: 1-(Metilsulfonilamino)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(R)-(4-metoxifenil)-2-imidazolidinona

Preparação de 1-(metilsulfonilamino)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(R)-(4-metoxifenil)-2-imidazolidinona:

Uma solução de 1-amino-3-[2-(4-metoxifenil)-etil]-4-(R)-(4-metoxifenil)-2-imidazolidinona (247 g, 0,72 mol) em diclorometano (2,35 L) e piridina (174 mL, 2,15 mol) é resfriada em um banho de gelo a 18°C . Cloreto de metanossulfonila (73 mL, 0,94 mol) é adicionado gota a gota. A reação é agitada fria por 2,5 horas e então lavada com 0,5 N HCl (2 x 1,5 L), salmoura (2 x 1,5 L) e seca (Na_2SO_4). O solvente é então removido em vácuo para proporcionar uma mistura do produto desejado (75%) e o material de partida não reagido (25%) é separado por cromatografia líquida. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -39,83$ (c 0,89, CHCl_3) ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,16 (d, $J = 8,81$, 2H, ArH), 7,02 (d, $J = 8,51$, 2H, ArH), 6,91 (d, $J = 8,81$, 2H, ArH), 6,80 (d, $J = 8,81$, 2H, ArH), 4,41

(m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,82 (s, 3H, CH₃), 3,77 (s, 3H, CH₃), 3,60-3,72 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,03 (s, 3H, CH₃), 2,87-2,98 (m, 1H), 2,53-2,79 (m, 3H). MS 418 (MH⁺). Análise calculada para C₂₁H₂₇N₃O₄S ¼ H₂O: C, 59,77, H, 6,57, N, 9,96.

5 Encontrado: C, 59,82, H, 6,06, N, 9,85. FAB-HRMS: análise calculada para C₂₁H₂₇N₃O₄S: 418,18005. Encontrado: 418,17960.

Compostos adicionais de acordo com a presente invenção incluem:

Composto 107: N-((4S)-4-(4-metoxifenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}metanossulfonamida;
10 HRMS: calculada para C₂₀H₂₅N₃O₅S + H⁺, 420,15877; encontrado (ESI, [M+H]⁺ Obs'd), 420,1592; Tempo de retenção de HPLC, 2,8 min.

Composto 108: terc-butil {4-(3,4-dimetilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}(quinolin-3-ilmetil)carbamato; HRMS: calculada para C₃₅H₄₀N₄O₄ + H⁺, 581,31223; encontrado (ESI, [M+H]⁺ Obs'd), 581,3127; Tempo de retenção de HPLC, 3,4 min.

Composto 109: terc-butil [2-((4-(4-terc-butilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}amino)-2-oxoetil]metilcarbamato; Análise de CHN: C:71,75, H:6,83, N:9,38, Calculado C₃₅H₄₀N₄O₄+0,25 H₂O, C:71,83, H6,98, N:9,57; Tempo de retenção de HPLC, 5,95 min.

Composto 110: 1-amino-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]imidazolidin-2-ona; HRMS: calculada para C₁₉H₂₀F₃N₃O₃ + H⁺, 396,15295; encontrado (ESI, [M+H]⁺), 396,1535; Tempo de retenção de HPLC, 2,9 min.

Composto 111: *N*-{4,4-dietil-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}metanossulfonamida; HRMS: calculada para $C_{17}H_{27}N_3O_4S + H^+$, 370,17950; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 370,1799; Tempo de retenção de HPLC, 2,8 min.

5 Composto 112: 4-(4-*terc*-butilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-1-piperazin-1-ilimidazolidin-2-ona; HRMS: calculada para $C_{26}H_{36}N_4O_2 + H^+$, 437,29110; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 437,2917; Tempo de retenção de HPLC, 3,0 min.

10 Composto 113: *N*-{3-[2-(4-etoxifenil)etil]-4-(4-metoxifenil)-2-oxoimidazolidin-1-il}metanossulfonamida; HRMS: calculada para $C_{21}H_{27}N_3O_5S + H^+$, 434,17442; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 434,1746; Tempo de retenção de HPLC, 2,9 min.

15 Composto 114: *N*-{4-(4-ciclopropilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}-2-(metilsulfonil)etanossulfonamida; HRMS: calculada para $C_{24}H_{31}N_3O_6S_2 + H^+$, 522,17270; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 522,1730; Tempo de retenção de HPLC, 3,0 min.

20 Composto 115: 2-({4-(4-metoxifenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}sulfamoil)acetamida; HRMS: calculada para $C_{21}H_{26}N_4O_6S + H^+$, 463,16458; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 463,1651; Tempo de retenção de HPLC, 2,7 min.

25 Composto 116: *terc*-butil ({4-(3,4-dimetilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}sulfamoil)carbamato; HRMS: calculada para $C_{25}H_{34}N_4O_6S + H^+$, 519,22718; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 519,2282; Tempo de retenção de HPLC, 2,9 min.

Composto 117: 4-{4-(4-*terc*-butilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}-*N*-metilpiperazina-1-carboxamida; HRMS: calculada para $C_{28}H_{39}N_5O_3 + H^+$, 494,31257; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 494,3130; Tempo de retenção de HPLC, 3,0 min.

Composto 118: *N*-[4-(4-*terc*-butilfenil)-3-(2-{4-[2-(dimetilamino)etóxi]fenil}etil)-2-oxoimidazolidin-1-il]metanossulfonamida; HRMS: calculada para $C_{26}H_{38}N_4O_4S + H^+$, 503,26865; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Calc'd), 503,2686; Tempo de retenção de HPLC, 2,9 min.

Composto 119: 1-amino-4-(4-*terc*-butilfenil)-3-[3-(4-metoxifenil)propil]imidazolidin-2-ona; HRMS: calculada para $C_{23}H_{31}N_3O_2 + H^+$, 382,24890; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 382,2495; Tempo de retenção de HPLC, 3,1 min.

Composto 120: *N*-{4-(4-fluorobenzil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}metanossulfonamida; HRMS: calculada para $C_{20}H_{24}FN_3O_4S + H^+$, 422,15443; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 422,1551; Tempo de retenção de HPLC, 2,9 min.

Composto 121: 4-(4-*terc*-butilfenil)-1-{[2-(1*H*-imidazol-1-il)etil]amino}-3-[2-(4-metoxifenil)etil]imidazolidin-2-ona; HRMS: calculada para $C_{27}H_{35}N_5O_2 + H^+$, 462,28635; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 462,2868; Tempo de retenção de HPLC, 3,1 min.

Composto 122: *N*-{4-(4-ciclopropilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}-2-piridin-3-ilacetamida; HRMS: calculada para $C_{28}H_{30}N_4O_3 + H^+$, 471,23907; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 471,2397; Tempo de retenção de HPLC, 2,9 min.

Composto 123: 4-(4-*terc*-butilfenil)-1-([4-(dietilamino)benzil]amino)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]imidazolidin-2-ona; HRMS: calculada para $C_{33}H_{44}N_4O_2 + H^+$, 529,35370; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 529,3545; Tempo de retenção de HPLC, 3,6 min.

Composto 124: 4-(4-ciclopropilfenil)-1-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]imidazolidin-2-ona; HRMS: calculada para $C_{24}H_{29}N_3O_4S + H^+$, 456,19515; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 456,1958; Tempo de retenção de HPLC, 3,0 min.

Composto 125: *N*-{4-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}-2-morfolin-4-iletanossulfonamida; HRMS: calculada para $C_{26}H_{34}N_4O_7S + H^+$, 547,22210; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 547,2225; Tempo de retenção de HPLC, 2,7 min.

Composto 126: *N*-{4-(4-metoxifenil)-3-[3-(4-metoxifenil)propil]-2-oxoimidazolidin-1-il}-1-(metilsulfonil)metanossulfonamida; HRMS: calculada para $C_{22}H_{29}N_3O_7S_2 + H^+$, 512,15197; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 512,1520; Tempo de retenção de HPLC, 2,8 min.

Composto 127: *N*-{4-(4-ciclopropilfenil)-3-[3-(4-metoxifenil)propil]-2-oxoimidazolidin-1-il}-1-(metilsulfonil)metanossulfonamida; HRMS: calculada para $C_{24}H_{31}N_3O_6S_2 + H^+$, 522,17270; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 522,1728; Tempo de retenção de HPLC, 3,0 min.

Composto 128: *N*-{4-butyl-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}metanossulfonamida; HRMS: calculada

para $C_{17}H_{27}N_3O_4S + H^+$, 370,17950; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 370,1799; Tempo de retenção de HPLC, 2,9 min.

Composto 129: 1-amino-4-(4-fluorobenzil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]imidazolidin-2-ona; HRMS: calculada para $C_{19}H_{22}FN_3O_2 + H^+$, 344,17688; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 344,1774; Tempo de retenção de HPLC, 2,8 min.

Composto 130: 4-{4-(4-terc-butilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida; HRMS: calculada para $C_{29}H_{41}N_5O_3 + H^+$, 508,32822; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 508,3286; Tempo de retenção de HPLC, 3,1 min.

Composto 131: 1-amino-4-(4-metoxifenil)-3-(3-fenilpropil)imidazolidin-2-ona. Um nome alternativo para o referido composto é 1-Amino-3-(3-fenilpropil)-4-(4-metoxifenil)-2-imidazolidinona; HRMS: calculada para $C_{19}H_{23}N_3O_2 + H^+$, 326,18630; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 326,1863; Tempo de retenção de HPLC, 2,8 min.

Composto 132: 2-(N-(4-(4-ciclopropilfenil)-3-(4-metoxifenetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)sulfamoil)-N-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-N-metilacetamida; HRMS: calculada para $C_{28}H_{37}N_5O_6S + H^+$, 572,25373; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 572,2541; Tempo de retenção de HPLC, 2,9 min.

Composto 133: N-{4-(3,4-dimetilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}-N-(fenilsulfonil)benzenossulfonamida; HRMS: calculada para $C_{32}H_{33}N_3O_6S_2 + H^+$, 620,18835; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 620,1885; Tempo de retenção de HPLC, 3,5 min.

Composto 134: *N*-{3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxo-4-(1-fenilciclopropil)imidazolidin-1-il}-1-piridin-3-ilmetanossulfonamida; HRMS: calculada para $C_{27}H_{30}N_4O_4S + H^+$, 507,20605; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 507,2064; Tempo de retenção de HPLC, 2,9 min.

Composto 135: metil 3-amino-4-({4-(3,4-dimetilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}amino)benzoato; HRMS: calculada para $C_{28}H_{32}N_4O_4 + H^+$, 489,24963; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 489,2495; Tempo de retenção de HPLC, 3,1 min.

Composto 136: *N*-(ciclopropilmetil)-2-({(4*R*)-4-(4-metoxifenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}sulfamoil)acetamida; HRMS: calculada para $C_{25}H_{32}N_4O_6S + H^+$, 517,21153; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 517,2118; Tempo de retenção de HPLC, 2,9 min.

Composto 137: *N*-{4-(4-fluorofenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}metanossulfonamida; HRMS: calculada para $C_{19}H_{22}FN_3O_4S + H^+$, 408,13878; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 408,1394; Tempo de retenção de HPLC, 2,8 min.

Composto 138: 4-(3,4-dimetilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-1-{[(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metil]amino}imidazolidin-2-ona; HRMS: calculada para $C_{25}H_{31}N_5O_2 + H^+$, 434,25505; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 434,2550; Tempo de retenção de HPLC, 2,9 min.

Composto 139: *N*-{4-(4-fluorofenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}-1-piridin-3-ilmetanossulfonamida; HRMS: calculada para $C_{24}H_{25}FN_4O_4S + H^+$,

485,16533; encontrado (ESI, [M+H]⁺ Obs'd), 485,1660; Tempo de retenção de HPLC, 2,9 min.

Composto 140: N-{3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxo-4-(1-fenilciclopropil)imidazolidin-1-il}metanossulfonamida;

5 HRMS: calculada para C₂₂H₂₇N₃O₄S + H⁺, 430,17950; encontrado (ESI, [M+H]⁺ Obs'd), 430,1801; Tempo de retenção de HPLC, 2,9 min.

Composto 141: 1-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-3-[2-(4-metoxifenil)etil]imidazolidin-2-ona; HRMS: calculada
10 para C₂₁H₂₇N₃O₄ + H⁺, 386,20743; encontrado (ESI, [M+H]⁺ Obs'd), 386,2077; Tempo de retenção de HPLC, 2,6 min.

Composto 142: N-[3-{2-[4-(difluorometoxi)fenil]etil}-4-(4-metoxifenil)-2-oxoimidazolidin-1-il]metanossulfonamida; HRMS: calculada para C₂₀H₂₃F₂N₃O₅S +
15 H⁺, 456,13992; encontrado (ESI, [M+H]⁺ Obs'd), 456,1402; Tempo de retenção de HPLC, 2,9 min.

Composto 143: N-{3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxo-4-quinolin-6-ilimidazolidin-1-il}metanossulfonamida; HRMS: calculada para C₂₂H₂₄N₄O₄S + H⁺, 441,15910; encontrado (ESI,
20 [M+H]⁺ Obs'd), 441,1595; Tempo de retenção de HPLC, 2,6 min.

Composto 144: N-{4-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}metanossulfonamida; HRMS: calculada para C₂₂H₂₇N₃O₇S + H⁺,
478,16425; encontrado (ESI, [M+H]⁺ Obs'd), 478,1648; Tempo
25 de retenção de HPLC, 2,6 min.

Composto 145: N-{4-cicloexil-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}metanossulfonamida; HRMS: cal-

culada para $C_{19}H_{29}N_3O_4S + H^+$, 396,19515; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 396,1959; Tempo de retenção de HPLC, 3,0 min.

Composto 146: *terc*-butil {4-(4-*terc*-butilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}[2-(1*H*-imidazol-1-il)etil]carbamato; HRMS: calculada para $C_{32}H_{43}N_5O_4 + H^+$, 562,33878; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 562,3392; Tempo de retenção de HPLC, 3,3 min.

Composto 147: *N*-{4-(4-*terc*-butilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}pirazina-2-carboxamida; HRMS: calculada para $C_{27}H_{31}N_5O_3 + H^+$, 474,24997; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 474,2505; Tempo de retenção de HPLC, 3,1 min.

Composto 148: *N*-{4-(4-*terc*-butilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}-1,1,1-trifluorometanossulfonamida; HRMS: calculada para $C_{23}H_{28}F_3N_3O_4S + H^+$, 500,18254; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 500,1827; Tempo de retenção de HPLC, 2,9 min.

Composto 149: *N*-{3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxoimidazolidin-1-il}metanossulfonamida; HRMS: calculada para $C_{19}H_{24}N_4O_5S + H^+$, 421,15402; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 421,1547; Tempo de retenção de HPLC, 2,6 min.

Composto 150: 4-{4-(4-*terc*-butilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}piperazina-1-carboxamida; HRMS: calculada para $C_{27}H_{37}N_5O_3 + H^+$, 480,29692; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 480,2971; Tempo de retenção de HPLC, 3,0 min.

Composto 151: *N*-{4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}metanossulfonamida; HRMS: calculada para $C_{22}H_{29}N_3O_6S + H^+$, 464,18498; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 464,1854; Tempo de retenção de HPLC, 2,8 min.

Composto 152: *N*-[4-(4-metoxifenil)-2-oxo-3-{2-[4-(trifluorometoxi)fenil]etil}imidazolidin-1-il]metanossulfonamida; HRMS: calculada para $C_{20}H_{22}F_3N_3O_5S + H^+$, 474,13050; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 474,1309; Tempo de retenção de HPLC, 3,1 min.

Composto 153: *N*-{4-(4-metoxifenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}-1-(metilsulfonil)metanossulfonamida; HRMS: calculada para $C_{21}H_{27}N_3O_7S_2 + H^+$, 498,13632; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 498,1366; Tempo de retenção de HPLC, 2,8 min.

Composto 154: 1-amino-3-{2-[4-(difluorometoxi)fenil]etil}-4-(4-metoxifenil)imidazolidin-2-ona; HRMS: calculada para $C_{19}H_{21}F_2N_3O_3 + H^+$, 378,16237; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 378,1627; Tempo de retenção de HPLC, 2,8 min.

Composto 155: 1-{4-(3,4-dimetilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}-3-feniluréia; HRMS: calculada para $C_{27}H_{30}N_4O_3 + H^+$, 459,23907; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 459,2393; Tempo de retenção de HPLC, 3,1 min.

Composto 156: 1-amino-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(1-fenilciclopropil)imidazolidin-2-ona; HRMS: calculada para $C_{21}H_{25}N_3O_2 + H^+$, 352,20195; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 352,2025; Tempo de retenção de HPLC, 2,8 min.

Composto 157: *N*-{4-(3,4-dimetilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}-*N*-[(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metil]metanossulfonamida; HRMS: calculada para $C_{26}H_{33}N_5O_4S + H^+$, 512,23260; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 512,2333; Tempo de retenção de HPLC, 3,0 min.

Composto 158: *N*-{4-(3,4-dimetoxifenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}metanossulfonamida; HRMS: calculada para $C_{21}H_{27}N_3O_6S + H^+$, 450,16933; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 450,1695; Tempo de retenção de HPLC, 2,7 min.

Composto 159: 1-amino-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(4-metilfenil)imidazolidin-2-ona. Um nome alternativo para o referido composto é 1-Amino-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(4-metilfenil)-2-imidazolidinona; HRMS: calculada para $C_{19}H_{23}N_3O_2 + H^+$, 326,18630; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 326,1866; Tempo de retenção de HPLC, 2,8 min.

Composto 160: *N*-{4-butil-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}-1-piridin-3-ilmetanossulfonamida; HRMS: calculada para $C_{22}H_{30}N_4O_4S + H^+$, 447,20605; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 447,2066; Tempo de retenção de HPLC, 2,9 min.

Composto 161: 4-(3,4-dimetilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-1-[(1-oxidopiridin-4-il)metil]amino}imidazolidin-2-ona; HRMS: calculada para $C_{26}H_{30}N_4O_3 + H^+$, 447,23907; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 447,2398; Tempo de retenção de HPLC, 2,7 min.

Composto 162: *N*-{4,4-dietil-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}-1-piridin-3-ilmetanossulfona-

mida; HRMS: calculada para $C_{22}H_{30}N_4O_4S + H^+$, 447,20605; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 447,2065; Tempo de retenção de HPLC, 2,8 min.

Composto 163: 1-amino-4-[1-(4-fluorofenil)ciclopropil]-3-[2-(4-metoxifenil)etil]imidazolidin-2-ona; HRMS: calculada para $C_{21}H_{24}FN_3O_2 + H^+$, 370,19253; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 370,1929; Tempo de retenção de HPLC, 2,8 min.

Composto 164: 1-amino-4-(4-isopropoxifenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]imidazolidin-2-ona; HRMS: calculada para $C_{21}H_{27}N_3O_3 + H^+$, 370,21252; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 370,2131; Tempo de retenção de HPLC, 2,9 min.

Composto 165: N-{4-[1-(4-fluorofenil)ciclopropil]-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}metanosulfonamida; HRMS: calculada para $C_{22}H_{26}FN_3O_4S + H^+$, 448,17008; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 448,1707; Tempo de retenção de HPLC, 2,9 min.

Composto 166: N-{4-(3,4-dimetilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}-4-metilpiperazina-1-sulfonamida; HRMS: calculada para $C_{25}H_{35}N_5O_4S + H^+$, 502,24825; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 502,2489; Tempo de retenção de HPLC, 8,6 min.

Composto 167: N-{4-(4-metoxifenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}sulfamida; HRMS: calculada para $C_{19}H_{24}N_4O_5S + H^+$, 421,15402; encontrado (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 421,1539; Tempo de retenção de HPLC, 2,7 min.

Composto 168: 2-(4-acetilpiperazin-1-il)-N-{4-(4-metoxifenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}-2-oxoetanossulfonamida; HRMS: calculada para $C_{27}H_{35}N_5O_7S +$

H⁺, 574,23300; encontrado (ESI, [M+H]⁺ Obs'd), 574,2327; Tempo de retenção de HPLC, 2,7 min.

Composto 169: N-[4-(4-terc-butilfenil)-3-{2-[4-(2-morfolin-4-iletóxi)fenil]etil}-2-oxoimidazolidin-1-il]metanossulfonamida; HRMS: calculada para C₂₈H₄₀N₄O₅S + H⁺, 545,27922; encontrado (ESI, [M+H]⁺ Obs'd), 545,2797; Tempo de retenção de HPLC, 3,0 min.

Composto 170: N-[(4R)-4-[4-(difluorometoxi)fenil]-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il]metanossulfonamida: MS 456 (MH⁺); Tempo de retenção de HPLC, 9,2 minutos com uma coluna Xterra RP18, 3,5u, 150 x 4,6 mm com um gradiente de 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph = 3,5/ACN+MeOH) por 10 min, sustentação de 4 min.

Composto 171: N-[(4S)-4-[4-(difluorometoxi)fenil]-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il]metanossulfonamida. MS 456 (MH⁺); Tempo de retenção de HPLC, 9,2 minutos com uma coluna Xterra RP18, 3,5u, 150 x 4,6 mm com um gradiente de 85/15 - 5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph = 3,5/ACN+MeOH) por 10 min, sustentação de 4 min.

Composto 172: N-[(4R)-4-(4-terc-butilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il]metanossulfonamida; MS 446 (M+H), Tempo de retenção de HPLC: 10,5 minutos em uma HPLC com uma coluna Xterra RP18, 3,5u, 150 x 4,6 mm com um gradiente de 85/15 - 5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph = 3,5/ACN+MeOH) por 10 min, sustentação de 4 min.

Composto 173: N-[(4S)-4-(4-terc-butilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il]metanossulfonamida; MS 446 (M+H), Tempo de retenção de HPLC: 10,5 minutos

em uma HPLC com uma coluna Xterra RP18, 3,5 μ , 150 x 4,6 mm com um gradiente de 85/15 - 5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph = 3,5/ACN+MeOH) por 10 min, sustentação de 4 min.

Composto 174: ácido [[4-(4-ciclopropilfenil)-3-
5 [2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxo-imidazolidin-1-il]amino]sulfo-
nil]acético. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,03 (bs, 1H), 7,19 (d, J = 8,4
Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,84 (m,
2H), 4,51 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,01 (t, J =
8,7, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,66 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 2,95 (m,
10 1H), 2,64 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,02 (m, 2H), 0,74 (m, 2H).
MS 652 (MH^+). Análise calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ 1/4 $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$: C,
58,58; H, 6,04; N, 8,54. Encontrado: C, 58,37; H, 6,01; N,
8,35

Composto 175: 1-amino-4-(4-metoxifenil)-3-[2-(4-
15 metoxifenil)etil]imidazolidin-2-ona: ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): ?
7,50 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,14 (d,
 J = 8,2 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,2
Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,68 (t, J = 7,8 Hz, 1H),
3,84 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,55
20 (m, 1H), 3,24 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 2,64 (m, 3H), 2,52 (m,
2H), 2,30 (s, 3H). MS m/z (ESI, positivo): 342 $[\text{M}+\text{H}]^+$. O
referido composto foi isolado como o sal de ácido p-tolueno
sulfônico.

Composto 176: 1-(Aminossulfonilamino)-3-[2-(4-me-
25 toxifenil)propil]-4-[(4-metóxi)fenil]-2-imidazolidinona

Composto 177: 1-(((2,2-Dimetil-2-hidróxi-1-me-
tiletil)amino)-2-oxoetil)sulfonilamino)-3-[2-(4-metoxifenil)
etil]-4-(4-ciclopropilfenil)-2-imidazolidinona

Composto 178: 1-[[2-[(Ciclopropilmetil)amino]-2-oxoetil]sulfonilamino]-3-[2-(4-ciclopropilfenil)etil]-4-(4-metoxifenil)-2-imidazolidinona:

Composto 179: *N*-{4-(Ciclopropilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxo-imidazolidin-1-il}-2-dimetilsulfamida

Composto 180: 1-[(2-Amino-2-oxoetil)sulfonilamino]-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(4-ciclopropilfenil)-2-imidazolidinona

Composto 181: 1-[(*N*-Metil-*N*-metilsulfonil)amino]-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(3,4-dimetilfenil)-2-imidazolidinona

Composto 182: 1-[(*N*-Metil-*N*-fenilsulfonil)amino]-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(3,4-dimetilfenil)-2-imidazolidinona

Composto 183: (*S*)-1-[[2-[(Ciclopropilmetil)amino]-2-oxoetil]sulfonilamino]-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(4-metoxifenil)-2-imidazolidinona

Composto 184: 1-(Metilsulfonilamino)-3-[2-(4-Metoxifenil)etil]-4-(*R*)-(3,4-dimetilfenil)-2-imidazolidinona

Composto 185: 1-(Metilsulfonilamino)-3-[2-(4-Metoxifenil)etil]-4-(*R*)-(4-metoxifenil)-2-imidazolidinona

Composto 186: 1-(Metilsulfonilamino)-3-[2-(4-Metoxifenil)etil]-4-(*R*)-(4-*terc*-butilfenil)-2-imidazolidinona:

MS: 46 (M+H) Tempo de retenção de HPLC: 10,5 minutos em uma HPLC com uma coluna Xterra RP18, 3,5u, 150 x 4,6 mm com um gradiente de 85/15 - 5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph = 3,5/ACN+MeOH) por 10 min, sustentação de 4 min.

Composto 187: 1-(Metilsulfonilamino)-3-[2-(4-Me-toxifenil)etil]-4-(R)-(4-ciclopropilfenil)-2-imidazolidinona

Composto 188: 1-(Metilsulfonilamino)-3-(3-fenil-propil)-4-(R)-(3,4-dimetilfenil)-2-imidazolidinona

5 Composto 189: 1-(Metilsulfonilamino)-3-(3-fenil-propil)-4-(R)-(4-metoxifenil)-2-imidazolidinona

Composto 190: 1-(Metilsulfonilamino)-3-(3-fenil-propil)-4-(R)-(4-terc-butilfenil)-2-imidazolidinona

10 Composto 191: 1-(Metilsulfonilamino)-3-(3-fenil-propil)-4-(R)-(4-ciclopropilfenil)-2-imidazolidinona

Composto 192: 1-(Metilsulfonilamino)-3-[2-(4-Me-toxifenil)etil]-4-(S)-(3,4-dimetilfenil)-2-imidazolidinona

Composto 193: 1-(Metilsulfonilamino)-3-[2-(4-Me-toxifenil)etil]-4-(S)-(4-metoxifenil)-2-imidazolidinona

15 Composto 194: 1-(Metilsulfonilamino)-3-[2-(4-Me-toxifenil)etil]-4-(S)-(4-terc-butilfenil)-2-imidazolidinona.
MS: 46 (M+H) HPLC Tempo de retenção: 10,5 minutos em uma
coluna HPLC com Xterra RP18, 3,5u, 150 x 4,6 mm com um
gradiente de 85/15-5/95 (Tampão Amônia. Form. Ph=3,5/
20 ACN+MeOH) por 10min, reter 4min

Composto 195: 1-(Metilsulfonilamino)-3-[2-(4-Me-toxifenil)etil]-4-(S)-(4-ciclopropilfenil)-2-imidazolidinona

Composto 196: 1-(Metilsulfonilamino)-3-(3-fenil-propil)-4-(S)-(3,4-dimetilfenil)-2-imidazolidinona

25 Composto 197: 1-(Metilsulfonilamino)-3-(3-fenil-propil)-4-(S)-(4-metoxifenil)-2-imidazolidinona

Composto 198: 1-(Metilsulfonilamino)-3-(3-fenil-propil)-4-(S)-(4-terc-butilfenil)-2-imidazolidinona

Composto 199: 1-(Metilsulfonilamino)-3-(3-fenil-propil)-4-(S)-(4-ciclopropilfenil)-2-imidazolidinona

Composto 200: (R)-1-[[2-[(Ciclopropilmetil)amino]-2-oxoetil]sulfonilamino]-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(4-metoxifenil)-2-imidazolidinona

Composto 201: 1-{[2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil]sulfonilamino}-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(4-ciclopropilfenil)-2-imidazolidinona. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,43 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,12 (m, 5H), 7,06 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 4,49 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,00 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,68 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,01 (m, 2H), 0,83 (m, 2H), 0,74 (m, 2H), 0,64 (m, 2H). MS 513 (MH^+). Anal. calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$: C, 59,87; H, 6,38; N, 10,74. Encontrado: C, 59,62; H, 6,14; N, 10,49.

Composto 202: 1-[[(Dimetilamino) sulfonil] acetilamino]-3-[2-(4-metoxi-fenil)etil]-4-(4-ciclopropilfenil)-2-imidazolidinona

Composto 203: 1-[[2-[(Ciclopropilmetil)amino]-2-oxoetil]sulfonilamino]-3-[2-(4-ciclo-propilfenil)etil]-4-(4-metoxifenil)-2-imidazolidinona

As condições HPLC para os compostos 109-169 foram conforme descrito a seguir: Coluna: BDS Hypersil C8; fase móvel A: 10 mM NH_4OAC em 95% água / 5% ACN (pipeta 6,67 mL de solução 7,5 M NH_4OAC em 4743 mL de H_2O , então, adicionar 250 mL de ACN à solução e misturar.); fase móvel B: 10 mM NH_4OAC em 5% água / 95% ACN (pipeta 6,67 mL de solução 7,5 M de NH_4OAC em 243 mL de H_2O . Então, adicionar 4.750 mL de ACN

à solução e misturar.); taxa de fluxo: 0,800 mL/min; temperatura da coluna: 40°C; Volume de injeção: 5 μ L; UV: monitorar 214 nm e 254 nm; tabela de gradiente (tempo (min)/% B): 0,0/0; 2,5/100; 4,0/100; 4,1/0; 5,5/0.

5 Descobriu-se que os compostos apresentados e descritos na presente invenção exibem, em muitos casos atividades (por exemplo, IC₅₀ nos ensaios descritos ou referidos na presente invenção) a uma concentração abaixo de 1 micromolar (μ M). Para determinados compostos da presente
10 invenção, os níveis de atividade a 1,0 μ M não puderam ser detectados no ensaio Kv1,5 Patch Clamp EP aqui descrito. Embora estes compostos não tenham sido testados e a concentrações mais altas, acredita-se que eles demonstrem atividade mensurável a concentrações mais altas.

15 Os compostos da presente invenção são eficazes como inibidores de potássio Kv1.5. Sendo assim, os compostos da presente invenção podem ser usados para impedir ou para tratar as condições que possam ser afetadas pela inibição do canal de potássio Kv1.5.

20 Os compostos da presente invenção podem ser usados para tratar ou impedir arritmias cardíacas, inclusive fibrilação atrial e flutter. Em modalidades preferidas, os compostos da presente invenção são capazes de inibir canais de potássio Kv1.5, enquanto têm pouco ou nenhum efeito
25 inibidor sobre outros canais de íon no coração, incluindo, por exemplo, canais de íons nos ventrículos. Sendo assim, em modalidades preferidas, os compostos da presente invenção irão prevenir ou tratar arritmia cardíaca, ao mesmo tempo em

que evitam algumas das complicações comuns tipicamente associadas à inibição de canais de íons no coração, incluindo, por exemplo, uma prolongação do intervalo QT e uma maior propensão à arritmia ventricular que ameaça a vida.

Os compostos da presente invenção podem ser usados para tratar ou prevenir as arritmias atriais, incluindo fibrilação atrial e flutter atrial, assim como condições associadas a arritmias atriais, incluindo, por exemplo, tromboembolismo, derrame e insuficiência cardíaca.

Os compostos da presente invenção podem ser usados para produzir períodos de manutenção a longo prazo, assim como a curto prazo, livres de arritmia em pacientes com arritmias atriais persistentes ou crônicas.

Os compostos da presente invenção também podem ser usados para tratar, profilaticamente, arritmias atriais pós-cirúrgicas.

Os métodos da presente invenção incluem, deste modo, métodos de inibição de canal de potássio Kv1.5; métodos de inibição de canais de potássio Kv1,5 ao mesmo tempo em que têm pouco ou nenhum efeito inibitório sobre outros canais de íon no coração, incluindo, por exemplo, canais de íon nos ventrículos; métodos para tratar ou prevenir arritmias cardíacas, incluindo fibrilação atrial e flutter, métodos para tratar ou prevenir condições associadas a arritmias atriais incluindo, por exemplo, tromboembolismos, derrame e insuficiência cardíaca para produzir períodos de manutenção a longo prazo e a curto

prazo livres de arritmia em pacientes com arritmias persistentes ou crônicas, e métodos para tratar profilaticamente arritmias atriais pós cirúrgicas. Os métodos podem compreender a administração de uma quantidade
5 eficaz de um composto ou composição da presente invenção a um indivíduo.

A presente invenção também se refere ao uso dos compostos, de acordo com a presente invenção, na fabricação de um medicamento para o transmitido ou prevenção de
10 arritmias atriais e desordens relacionadas.

FORMULACÕES

A presente invenção também se refere a composições ou a formulações que compreendam inibidores de canal de potássio Kv1,5, de acordo com a presente invenção. Em geral,
15 as composições da presente invenção compreendem uma quantidade eficaz de uma ou mais 1-N-amino-2-imidazolidinonas e seus sais, de acordo com a presente invenção que sejam efetivas para proporcionar antiarritmia atrial seletiva e um ou mais excipientes.

20 Para as finalidades da presente invenção, o termo "excipiente" e "carreador" são usados de maneira intercambiável em todo o relatório da presente invenção e os ditos termos são definidos aqui como "ingredientes que são usados na prática da formulação de uma composição
25 farmacêutica segura e eficaz".

O formulador entenderá que os excipientes são usados, principalmente, para servir na entrega de uma dose farmacêutica segura, estável e funcional, servindo não

apenas como parte do veículo integral para entrega, como também como um meio para atingir absorção efetiva pelo recipiente do ingrediente ativo. Um excipiente pode preencher um papel tão simples e direto como ser uma carga
5 inerte ou um excipiente, conforme usado no contexto, pode ser parte de um sistema de estabilização de pH ou revestimento para assegurar a entrega dos ingredientes ao estomago, de maneira segura. O formulador também pode tirar vantagem do fato de os compostos da presente invenção terem
10 potência celular de propriedades fármaco-cinéticas aprimoradas, assim como bio-disponibilidade oral aprimorada.

Os presentes ensinamentos também proporcionam composições farmacêuticas que incluem, ao menos, um composto descrito aqui e um ou mais carreadores aceitáveis do ponto
15 de vista farmacêutico, excipientes ou diluentes. Exemplos de tais carreadores são bem conhecidos por aqueles que são versados na técnica e podem ser preparados de acordo com procedimentos aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, como, por exemplo, aqueles descritos em *Remington's*
20 *Pharmaceutical Sciences*, 17^a edição, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985), cujo inteiro teor é incorporado ao contexto à guisa de referência à guisa de referência para todas as finalidades. Conforme usado no contexto, o termo "aceitável do ponto de vista
25 farmacêutico" refere-se a uma substância que seja aceitável para uso em aplicações farmacêuticas a partir de uma perspectiva toxicológica e não interage adversamente com o ingrediente ativo. Sendo assim, os carreadores aceitáveis do

ponto de vista farmacêutico são aqueles que são compatíveis com os outros ingredientes na formulação e que são aceitáveis do ponto de vista biológico. Ingredientes ativos suplementares também podem ser incorporados nas composições farmacêuticas.

Os compostos dos presentes ensinamentos podem ser administrados oral ou parenteralmente, puros ou em combinação com carreadores farmacêuticos convencionais. Os carreadores sólidos aplicáveis podem incluir uma ou mais substâncias que também podem agir como agentes flavorizantes, lubrificantes, solubilizantes, agentes de suspensão, cargas, deslizantes, auxiliares de compressão, agentes aglutinadores ou de desintegração de comprimido ou materiais de encapsulamento. Os compostos podem ser formulados de maneira convencional, por exemplo, de uma maneira similar àquela usada para agentes antiarrítmicos conhecidos. As formulações orais contendo um composto descrito aqui podem compreender qualquer forma oral usada convencionalmente incluindo comprimidos, cápsulas, formas bucais, pastilhas, pastilhas expectorantes e líquidos orais, suspensões ou soluções. Em pós, o carreador pode ser um sólido finamente dividido que é uma mistura com um composto finamente dividido. Em comprimidos, um composto descrito aqui pode ser misturado com um carreador que tenha as propriedades necessárias de compressão em proporções adequadas e compactado no formato e tamanho desejado. Os pós e comprimidos podem conter até 99 % do composto.

As cápsulas podem conter misturas de um ou mais compostos descritos aqui com carga(s) inerte(s) e/ou diluente(s), como amidos aceitáveis do ponto de vista farmacêutico (por exemplo, amido de milho, de batata ou de
5 tapioca), açúcares, agentes adoçantes artificiais, celulosas em pó (por exemplo, celulosas cristalinas e microcristalinas), farinhas, gelatinas, gomas e similares.

As formulações em comprimido que são úteis podem ser feitas por métodos de compressão convencionais,
10 granulação úmida ou granulação seca e utilizam diluentes aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, agentes de aglutinação, lubrificantes, desintegrantes, agentes de modificação de superfície (inclusive tenso-ativos), agentes de suspensão ou de estabilização, incluindo, mas não se
15 limitando a, estearato de magnésio, ácido esteárico, sulfato lauril de sódio, talco, açúcares, lactose, dextrina, amido, gelatina, celulose, metil celulose, celulose microcristalina, celulose de carboximetil de sódio, cálcio carboximetil-celulose, polivinilpirrolidina, ácido algínico, goma acácia,
20 goma xantana, citrato de sódio, silicatos complexos, carbonato de cálcio, glicina, sucrose, sorbitol, dicálcio fosfato, sulfato de cálcio, lactose, caulim, manitol, cloreto de sódio, ceras de baixo ponto de fusão e resinas de troca de ion. Os agentes de modificação de superfície
25 incluem agentes de modificação de superfície não iônicos e aniônicos. Os exemplos representativos de agentes de modificação de superfície incluem, mas não estão limitados a, poloxamer 188, cloreto de benzalconium, estearato de

cálcio, cetostearyl álcool, cera emulsificante cetomacrogol, ésteres de sorbitan, dióxido de silício coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sódio, silicato de magnésio alumínio e trietanolamina. As formulações orais podem utilizar
5 formulações com atraso padrão ou com liberação no tempo para alterar a absorção do(s) composto(s). As formulações orais também podem consistir na administração de um composto descrito aqui, em água ou em suco de fruta, contendo solubilizantes ou emulsificantes apropriados, conforme for
10 necessário.

Os carreadores líquidos podem ser usados na preparação de soluções, suspensões, emulsões, xaropes, elixires e para entrega inalada. Um composto dos presentes ensinamentos podem ser dissolvidos ou suspensos em um
15 carreador líquido aceitável do ponto de vista farmacêutico como água, um solvente orgânico ou uma mistura de ambos ou óleos ou gorduras aceitáveis do ponto de vista farmacêutico. O carreador líquido pode conter outros aditivos farmacêuticos adequados como solubilizantes, emulsificantes,
20 tampões, conservantes, adoçantes, agentes flavorizantes, agentes de suspensão, agentes espessantes, cores, reguladores de viscosidade, estabilizantes e osmo-reguladores. Exemplos de carreadores líquidos para administração oral e parenteral incluem, mas não estão
25 limitados a, água (particularmente contendo aditivos, conforme descrito aqui, por exemplo, derivados de celulose como solução de celulose carboximetil de sódio), álcoois (incluindo álcoois monoídricos e álcoois poliídricos, por

exemplo glicóis) e seus derivados e óleos (por exemplo, óleo de coco fracionado e óleo de *Arachis hypogaea*). Para administração parenteral, o carreador pode ser um éster oleoso, como oleato de etil e miristato de isopropil. Os
5 carreadores líquidos estéreis são usados em composições estéreis em forma líquida para administração parenteral. O carreador líquido para composições pressurizadas podem ser hidrocarboneto halogenado ou outros propulsores aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

10 As composições farmacêuticas, que são soluções estéreis ou suspensões, podem ser utilizadas, por exemplo, por injeção intramuscular, intraperitoneal ou subcutânea. As soluções estéreis também podem ser administradas por via intravenosa. As composições para administração oral podem
15 ser em forma líquida ou em forma sólida.

De preferência, a composição farmacêutica está em forma de dosagem unitária, como comprimidos, cápsulas, pós, soluções, suspensões, emulsões, grânulos ou supositórios. Em tal forma, a composição farmacêutica pode ser subdividida em
20 doses unitárias contendo quantidades adequadas do composto. As composições embaladas em formas de dosagem única, por exemplo, pós compactados, frascos, ampolas, seringas pré-preenchidas ou sachês contendo líquidos. Alternativamente, a forma em dosagem unitária pode ser uma cápsula ou comprimido
25 ou pode ser o número apropriado de quaisquer tais composições em forma de pacote. Tal forma em dosagem unitária pode conter desde cerca de 1 mg/kg de composto a cerca de 500 mg/kg de composto e pode ser dada em uma dose

única ou em duas ou mais doses. Tais doses podem ser administradas de qualquer modo útil para direcionar o(s) composto(s) ao fluxo sanguíneo receptor, incluindo oralmente, via implantes, parenteralmente (inclusive injeções intravenosa, intraperitoneal e subcutânea), retalmente, vaginalmente e transdermicamente.

Quando administrada para o tratamento ou inibição de um estado de doença ou desordem particular, entende-se que uma dosagem eficaz possa variar dependendo do composto particular utilizado, do modo de administração e da severidade da condição que está sendo tratada, assim como dos diversos fatores físicos relacionados ao indivíduo que está sendo tratado. Em aplicações terapêuticas, um composto dos presentes ensinamentos pode ser fornecido a um paciente que já sofra de uma enfermidade, em uma quantidade suficiente para curar ou pelo menos melhorar, parcialmente, os sintomas da engrenagem e suas complicações. A dosagem a ser usada no tratamento de um indivíduo específico, tipicamente, tem que ser determinada subjetivamente pelo médico que o acompanha. As variáveis envolvidas incluem a condição específica e seu estado, assim como o tamanho, a idade e o padrão de resposta do paciente.

Em alguns casos, pode ser desejável administrar um composto diretamente às vias aéreas do paciente usando dispositivos como, mas não limitado a, inaladores com dose medida, inaladores operados pela respiração, inaladores de pó seco em múltiplas doses, bombas, dispensadores de spray nebulizado atuados por aperto, dispensadores em aerossol e

nebulizadores em aerossol. Para administração por inalação intranasal ou intrabronquial, os compostos dos presentes ensinamentos podem ser formulados em uma composição líquida, uma composição sólida ou uma composição em aerossol. A
5 composição líquida pode incluir, à guisa de ilustração, um ou mais compostos dos presentes ensinamentos, dissolvidos, parcialmente dissolvidos ou suspensos em um ou mais solventes aceitáveis do ponto de vista farmacêutico e podem ser administrados, por exemplo, por meio de uma bomba ou
10 dispensador de spray nebulizado atuado por aperto. Os solventes podem ser, por exemplo, água salina isotônica ou água bacteriostática. A composição sólida pode ser, à guisa de ilustração, uma preparação em pó incluindo um ou mais compostos dos presentes ensinamentos inter-misturados com
15 lactose ou outros pós inertes que sejam aceitáveis para uso intrabronquial e podem ser administrados, por exemplo, por um dispensador em aerossol ou dispositivo que quebre ou perfure uma cápsula que envolva a composição sólida e entregue a composição sólida para inalação. A composição em
20 aerossol pode incluir, à guisa de ilustração, um ou mais compostos dos presentes ensinamentos, propulsores, tenso-ativos e co-solventes e pode ser administrada, por exemplo, por um dispositivo dotado de medidor. O propulsor pode ser um clorofluorcarbono (CFC), um hidrofluoroalcano (HFA), ou
25 outro propulsor que seja aceitável do ponto de vista fisiológico e ambiental.

Os compostos descritos aqui podem ser administrados parenteralmente ou intraperitonealmente. Soluções ou

suspensões destes compostos podem ser preparadas em água adequadamente misturada com um tenso-ativo como hidroxil-propilcelulose. Também podem ser preparadas dispersões em glicerol, glicóis de polietileno líquido e misturas destes em óleos. Sob condições normais de armazenamento e de uso, estas preparações contêm, tipicamente, um conservante para inibir o crescimento de microorganismos.

As formas farmacêuticas adequadas para injeção podem incluir soluções aquosas estéreis ou dispersões e pós estéreis para a preparação extemporânea de soluções ou dispersões estéreis injetáveis. Em algumas modalidades, a forma pode ser estéril e sua viscosidade permite que ela flua através de uma seringa. De preferência, a forma é estável sob as condições de fabricação e de armazenamento e pode ser preservada contra a ação de contaminação de microorganismos como bactérias e fungos. O carreador pode ser um meio solvente ou de dispersão contendo, por exemplo, água, etanol, poliol (por exemplo, glicerol, propileno glicol e glicol polietileno líquido), misturas adequadas dos mesmos e óleos vegetais.

Os compostos descritos aqui podem ser administrados transdermicamente, isto é, administrados através da superfície do corpo e revestimentos internos de passagens corporais, incluindo tecidos epitelial e da mucosa. Tal administração pode ser realizada usando-se os compostos dos presentes ensinamentos incluindo sais, hidratos ou ésteres dos mesmos, seus sais aceitáveis do ponto de vista

farmacêutico, em loções, cremes, espumas, adesivos, suspensões, soluções e supositórios (retal e vaginal).

A administração transdérmica pode ser realizada através do uso de um adesivo transdérmico contendo um
5 composto, como um composto descrito aqui e um carreador, que pode ser inerte, pode ser não tóxico à pele e pode permitir a entrega do composto para absorção sistêmica no fluxo sanguíneo via pele. O carreador pode ter qualquer forma, como creme e ungüentos, pastas, géis e dispositivos
10 oclusivos. Os cremes e ungüentos podem ser líquidos viscosos ou emulsões semi-sólidas de óleo em água ou de água em óleo. As pastas compreendendo pós abortivos dispersos em petróleo ou em petróleo hidrofílico contendo o composto, também podem ser adequadas. Uma série de dispositivos oclusivos podem ser
15 usados para liberar o composto na corrente sanguínea, como uma membrana semipermeável que cobre um reservatório contendo o composto com ou sem um carreador, ou uma matriz contendo o composto. Outros dispositivos oclusivos são conhecidos na literatura.

20 Os compostos descritos aqui podem ser administrados retalmente ou vaginalmente na forma de supositório convencional. As formulações em supositório podem ser feitas de materiais tradicionais, incluindo manteiga de cacau, com ou sem a adição de ceras para alterar o ponto de fusão do
25 supositório, e glicerina. Bases de supositórios solúveis em água, como polietileno glicóis de diversos pesos moleculares, também podem ser usadas.

As formulações de lipídio ou nano-cápsulas podem ser usadas para introduzir compostos dos presentes ensinamentos em células hospedeiras, seja *in vitro* ou *in vivo*. As formulações de lipídio e as nano-cápsulas podem ser preparadas pelos métodos conhecidos na técnica.

Para aumentar a eficiência de compostos dos presentes ensinamentos, pode ser desejável combinar um composto com outros agentes eficazes no tratamento da enfermidade alvo. Por exemplo, outros compostos ativos (isto é, outros ingredientes ou agentes ativos) no tratamento da enfermidade alvo, podem ser administrados com compostos dos presentes ensinamentos. Os outros agentes podem ser administrados ao mesmo tempo ou em momentos diferentes dos compostos descritos aqui.

Os compostos dos presentes ensinamentos podem ser úteis para o tratamento ou para a inibição de condição patológica ou enfermidade em um mamífero, por exemplo, um ser humano. Os presentes ensinamentos, por conseguinte, fornecem métodos de tratamento ou de inibição de uma condição ou desordem patológica ao fornecer a um mamífero um composto dos presentes ensinamentos, inclusive seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico ou uma composição farmacêutica que inclua um ou mais compostos dos presentes ensinamentos em combustível ou em associação a carreadores aceitáveis do ponto de vista farmacêutico. Os compostos dos presentes ensinamentos podem ser administrados sozinhos ou em combinação com outros compostos eficazes do ponto de vista terapêutico ou em terapias para o tratamento ou

inibição da condição ou desordem patológica. Conforme usado no contexto, "eficaz do ponto de vista terapêutico" refere-se a uma substância ou a uma quantidade que evoca uma atividade ou efeito biológico desejável. Conforme usado no
5 contexto, "tratamento" refere-se a aliviar, inibir, prevenir e/ou melhorar, parcial ou completamente, a condição.

Exemplos não limitantes, de acordo com a presente invenção, incluem composição tendo de cerca de 0,001 mg a cerca de 1000 mg de uma ou mais 1-*N*-amino-2-imidazolidinonas,
10 de acordo com a presente invenção e um ou mais excipientes, de cerca de 0,01 mg a cerca de 100 mg de uma ou mais 1-*N*-amino-2-imidazolidinonas, de acordo com a presente invenção e um ou mais excipientes e de cerca de 0,1 mg a cerca de 10 mg de uma ou mais 1-*N*-amino-2-imidazolidinonas, de acordo
15 com a presente invenção e um ou mais excipientes.

O termo "quantidade eficaz", conforme usado no contexto, significa "uma quantidade de uma ou mais 1-*N*-amino-2-imidazolidinonas, eficaz em dosagens e por períodos de tempo necessários para atingir o resultado desejado ou
20 terapêutico. Uma quantidade eficaz pode variar de acordo com fatores que são conhecidos na etc como estado da enfermidade, idade, sexo e peso do indivíduo que está sendo tratado. Embora regimes de dosagens particulares possam ser descritos em exemplos aqui, uma pessoa versada na técnica
25 irá entender que o regime de dosagem pode ser alterado de modo a proporcionar resposta terapêutica ótima. Por exemplo, diversas doses divididas podem ser administradas diariamente ou a dose pode ser reduzida proporcionalmente, conforme for

indicado pelas exigências da situação terapêutica. Além disso, as composições da presente invenção podem ser administradas tão freqüentemente quanto for necessário para que se atinja uma quantidade terapêutica.

5

PROCEDIMENTOS

Os procedimentos a seguir são utilizados na avaliação e seleção de compostos como os inibidores de canal de potássio K_{1,5}.

Ensaio de Canal de Cálcio tipo L FLIPR^{1,2}

10

Células HL-1 expressando canais de cálcio do tipo L endógenos, são removidas dos frascos de cultura usando tripsina, depositada sobre micro-placas 96-compartimentos, com parede negra, revestidas por fibronectina/gelatina, com fundo claro, em meio Claycomb (JRH Biosciences #51800) contendo 10% soro bovino fetal, L-glutamina 4 mM e 10 µM de norepinefrina, e cultivadas até a confluência durante a noite. No dia seguinte, o meio de crescimento é aspirado das mono-camadas de célula confluenta e é substituído por 100 µL por compartimento de solução de Tyrode (em mM: 130 NaCl, 4 KCl, 1,8 CaCl₂, 1,0 MgCl₂, 20 HEPES, 10 glucose, pH 7,35) e 50 µL por compartimento de kit para ensaio de FLIPR Calcium, componente A (#R-8033, Molecular Devices Corporation) e com incubação por 60 min em uma incubadora a 37°C em 5% CO₂. 50 µL de compostos de teste, por compartimento, são adicionados às placas e adicionalmente incubados por 15 min em uma incubadora a 37°C por 15 min. em 5% CO₂ 37°C. Todas as soluções finais contêm o inibidor de troca de ion, probenecida (2,5 mM). As placas com 96 compartimentos são

colocadas então na posição central do FLIPR 1 (Fluorometric Imaging Plate Reader, Molecular Devices Corporation). Monocamadas de células, em cada compartimento, são simultaneamente iluminadas a 488 nm com um laser de íon Argônio e a emissão de fluorescência é monitorada usando um filtro de passagem de banda de 510-570 nm e uma câmera CCD resfriada. Para despolarizar a membrana de plasma e ativar os canais de cálcio tipo L, 50 μ L por compartimento de KCl a 20 mM (concentração final) são dispensados simultaneamente para todos os 96 compartimentos usando a pipeta para 96 compartimentos automática do FLIPR. As medições por fluorescência são capturadas por 5 minutos a seguir à adição de KCl. Influxo de cálcio, expresso como % controle, é calculado para cada concentração de composto de teste e as curvas de resposta de concentração e de valores IC50 são geradas usando GraphPad Prism 4.0.

Garra de Adesivo Kv1.5 EP

As correntes de Kv1,5 são registradas pelo modo de célula total de eletrofisiologia de garra de adesivo.¹ Kv1,5 é estavelmente expresso em células HEK ou LTK. Microeletrodos são puxados da placa de vidro de borossilicato (TW150) e polida termicamente (resistência da ponta, 1,5 a 3 megaohms). A solução externa é a solução de Tyrodes padrão. A solução interna (microeletrodo) continha KCL a 110 mM, K₂ATP a 5 mM, 5 mM K₄BAPTA, 1 mM MgCl₂ e 10 mM HEPES, ajustados para o pH de 7,2 com KOH. Potenciais de comando são aplicados por 1 segundo até +60mV a partir de um potencial de retenção de -70 mV usando software Axon (pClamp

8.1) e hardware (Axopatch 1D, 200B). Os compostos são preparados como estoques de DMSO a 10-20 mM e diluídos até concentrações de teste adequadas. Após serem atingidas correntes estáveis, os compostos sofrem perfusão para dentro das células e as células são pulsadas a cada 5 segundos até nenhuma mudança adicional na corrente estar evidente a uma dada concentração de composto. A inibição foi medida ao final dos pulsos de 1 segundo e expressa com relação a controles. A inibição inicial a Kv1,5 é estimada por determinações simples de ponto feitas a 1 μ M. As curvas de resposta de concentração são geradas para compostos apropriados utilizando pelo menos quatro concentrações e um n = 3. A adaptação de curva e a estimativa IC₅₀ são feitas usando o software Graphpad (Ver. 4).

15 Garra de Adesivo HERG EP

As correntes HERG são registradas pelo modo de célula integral de eletrofisiologia de garra de adesivo, conforme descrito por Hamill et al.³ HERG é estavelmente expresso em células HEK cells. Microeletrodos são puxados do vidro de borossilicato (TW150) e polidos termicamente (resistência da ponta, 1,5 a 3 megaohms). A solução externa é a solução padrão de Tyrodes. A solução interna (microeletrodo) continha: 110 mM KCl, 5 mM K₂ATP, 5 mM K₄BAPTA, 1 mM MgCl₂ e 10 mM HEPES, ajustados para pH 7,2 com KOH. Os potenciais de comando são aplicados por 2 segundos até +20mV a partir de um potencial de retenção de -80 mV usando software Axon (pClamp 8,1) e hardware (Axopatch 1D, 200B). Correntes de fuga são geradas retornando-se para

-40mV por 2 segundos. Os compostos são preparados como estoques de DMSO a 10-20 mM DMSO e são diluídos até concentrações de teste adequadas. Após serem atingidas correntes estáveis, os compostos sofrem perfusão para dentro das células e as células são pulsadas a cada 20 segundos até nenhuma mudança adicional ficar evidente a uma dada concentração de composto. A inibição de HERG é medida no pico das correntes de fuga e expressa com relação aos controles. A atividade HERG inicial é estimada por determinações de pontos simples a 10 μ M. As curvas de resposta de concentração são geradas para os compostos apropriados utilizando-se pelo menos quatro concentrações e um $n = 3$. A adaptação de curva e a estimativa IC_{50} são feitas usando-se o software Graphpad (Ver. 4).

1. Claycomb W.C. et al., "HL-1 cells: A cardiac muscle cell line that contracts and retains phenotypic characteristics of the adult cardiomyocyte." *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 Mar17; 95(6): 2979-84.

2. Xia M et al., "Functional expression of L- and T-type Ca^{2+} channels in murine HL-1 cells." *J. Mol. Cell Cardiol.*, 204 Jan; 3(1): 111-9.

3. Hamill et al., *Pflugers Archiv.* 391:85, 1981.

Os resultados para os compostos representativos, de acordo com a presente invenção, estão relacionados na Tabela XI abaixo.

TABELA XI

Nº do Composto	¹ Porcentagem de inibição de Kv1.5 @ 1,0 µM	² Ca ²⁺ tipo L IC ₅₀ µM	³ Porcentagem de inibição HERG @ 10 µM	¹ Kv1.5 IC ₅₀ nM	³ HERG IC ₅₀ µM
1	59	5,5			
2	46				
3	13				
4	72	4,5	5,3		
5	36				
6	53	12	29		
7	92	43	16	232	
8	90	15	16		
9	90	23	62	689	7,3
10	89	22	57	238	
11	95	13	45		
12	82	38	19		
13	83	27	10		
14	28				
15	46				
16	48				
17	89	40	22		
18	59	24	12		
19	27				
20	73	30	15		
21	72	26	57		
22	30				
23	66	30	21	703	23,6
24	82	10	74	514	6,4
25	84	28	31		
26	66	17,5	76	716	4,1
27	56	19	63		
28	89	16	30	184	10,3
29	85	34	31		
30	88	3,3	62		
31	84	4			

Nº do Composto	¹ Porcentagem de inibição de Kv1.5 @ 1,0 µM	² Ca ²⁺ tipo L IC ₅₀ µM	³ Porcentagem de inibição HERG @ 10 µM	¹ Kv1.5 IC ₅₀ nM	³ HERG IC ₅₀ µM
32	69	6,7			
33	85	35	20		
34	98	18	38		
35	71	30	14		
36	85	14	50		
37	87	30	6		
38	85	5,6	56		
39	81	12			
40	70	30	1		
41	42				
42	91	20	90	418	
43	93	4,3	2		
44	60	25	22		
45	83	16	55		
46	40				
47	73	26	65		
48	96	9	70	231	3,6
49	76	23	25	466	11,4
50	79	10	34	233	5,3
51	87	21	20		
52	80	16	29		
54	80	30	46		
55	29	29			
56	39				
57	66	30	12	631	12,4
60	77	10,6	44	453	7,4
61	85	25	28		
62	26				
63	95	6,3	44		
64	96	14	55		
65	88	31	38		
66	86	30		257	12,6
67	90	8	22		

Nº do Composto	¹ Porcentagem de inibição de Kv1.5 @ 1,0 µM	² Ca ²⁺ tipo L IC ₅₀ µM	³ Porcentagem de inibição HERG @ 10 µM	¹ Kv1.5 IC ₅₀ nM	³ HERG IC ₅₀ µM
68	60	16	48		
69	Não detectado				
70	22				
71	94	13	30		
72	81	18			
73	62	7	56	658	
74	85	25			
75	Não detectado				
76	Não detectado				
77	Não detectado				
78	75	11			
79	68	11	70		
80	77	20	51		
81	78	4			
82	72	30	42		
83	96	2,8	97		
84	67	10	73	570	
85	92	3,3	52		
86	20				
87	57				
88	94	11	90	399	
89	85	7,6	98		
90	74	7	28		
91	85	4			
92	95	30	58	353	5,6
93	46				
94	67	13	35		
95	43				
96	86	1,9	87		
97	81	3,5			
98	83	4,8			

Nº do Composto	¹ Porcentagem de inibição de Kv1.5 @ 1,0 µM	² Ca ²⁺ tipo L IC ₅₀ µM	³ Porcentagem de inibição HERG @ 10 µM	¹ Kv1.5 IC ₅₀ nM	³ HERG IC ₅₀ µM
99	73	4,9	90		
100	46	16	92		
101	81	19	24		
102	6				
104	87	21	56		
106	74	30	17	474	35
107	41	39		1100	54
108	Não detectado				
109	71	4,6			
110	7				
111	9		33		
112	8				
113	5				
114	75	15	55		
115	5				
116	Não detectado				
117	19				
118	9				
119	80	2	70		
120	5				
121	7				
122	36				
123	25				
124	38				
125	42				
126	46				
127	91	19	54		
128	8		19		
129	4				
130	37				
131	Não detectado				

Nº do Composto	¹ Porcentagem de inibição de Kv1.5 @ 1,0 µM	² Ca ²⁺ tipo L IC ₅₀ µM	³ Porcentagem de inibição HERG @ 10 µM	¹ Kv1.5 IC ₅₀ nM	³ HERG IC ₅₀ µM
132	3				
133	Não detectado				
134	22				
135	53	8			
136	44				
137	4				
138	7				
139	14				
140	6				
141	4				
142	40		91		
143	21				
144	16				
145	16		11		
146	83	15	86		
147	42				
148	2				
149	9				
150	17				
151	8				
152	16				
153	12				
154	7				
155	Não detectado				
156	7				
157	Não detectado				
158	10				
159	4				
160	Não detectado				
161	8				
162	8				

Nº do Composto	¹ Porcentagem de inibição de Kv1.5 @ 1,0 µM	² Ca ²⁺ tipo L IC ₅₀ µM	³ Porcentagem de inibição HERG @ 10 µM	¹ Kv1.5 IC ₅₀ nM	³ HERG IC ₅₀ µM
163	16				
164	2				
165	11				
166	41				
167	36				
168	Não detectado				
169	16				
170	49	30	62		
171	71	30	55	531	5,8
172	55	9,8	51		
173	94	14,6	48		
174	9				
175	7				

¹Garra de Adesivo Kv1.5 EP conforme ora descrito

²Ensaio do Canal de Cálcio tipo FLIPR L conforme ora descrito

³Garra de Adesivo HERG EP conforme ora descrito acima

A seguir encontram-se métodos adicionais usados a fim de determinar a compatibilidade dos compostos da presente invenção para uso como inibidores do canal de potássio Kv1.5.

5

Teste In Vivo

Veículo: Os compostos são dissolvidos formando uma concentração final de 20 a 50 mg/ml, primeiramente em acetamida de dimetila (DMAC) e, em seguida, adiciona-se o saldo de glicol de propileno 200 (PEG200) em uma razão de 10 DMAC/PEG200 (1:4).

Minisuíno: Uma injeção IM de cetamina/xilasina fez a indução dos animais seguida brevemente por 1 a 1,5% de isoflurano, se necessário para a introdução de uma linha no

interior das veias cavas do pescoço. Após a intubação, a anestesia é mantida somente com pentobarbital IV com bolos dados a cada 30 minutos durante o estudo. Dois cateteres com ponta de eletrodo são introduzidos através da jugular, um no interior do átrio direito e o outro no interior do ventrículo esquerdo. A artéria carótida é isolada e um cateter com ponta de transdutor é introduzido no ventrículo esquerdo. Uma incisão na virilha é usada a fim de acessar a artéria e veia femoral. A artéria é canulada com o objetivo de monitorar a pressão arterial na aorta descendente e a veia é canulada com um cateter com ponta de eletrodo que avança para o interior do átrio direito. Uma incisão é realizada acima do quarto espaço intercostal e as costelas são separadas para que se tenha acesso ao coração. O pericárdio é aberto e o átrio esquerdo é grampeado frouxamente à parede do tórax. Um eletrodo de sensibilidade e dois eletrodos de estimulação são posicionados no átrio. A pressão arterial, o ECG, a pressão do LV, o eletrograma atrial, a temperatura corporal e o PCO_2 exalado são monitorados continuamente.

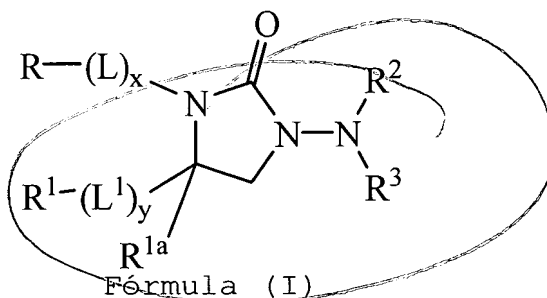
Quando a preparação cirúrgica está estável, os períodos refratários efetivos da linha de base (ERPs) são determinados a taxas medidas de 150, 200, 240 e 300 batidas por minuto a partir dos átrios direito e esquerdo e do ventrículo direito. O composto é, em seguida, infusado por 15 minutos e as determinações do ERP são repetidas iniciando-se no 12º minuto da infusão. Permite-se que o animal seja estabilizado e, em sequência, cerca de 15

minutos após a primeira dose, uma segunda dose é administrada por 15 minutos seguida por ERPs. Uma terceira dose pode ser administrada. Após a dose final, os ERPs são determinados a cada 15 minutos até que os valores retornem à
5 linha de base. As amostras de sangue são coletadas na linha de base ao final de cada dose e 15 minutos após a dose final.

Embora as modalidades particulares da presente invenção tenham sido ilustradas e descritas, seria evidente
10 para os versados na técnica que diversas outras alterações e modificações poderiam ser realizadas sem que se abandonassem o espírito e o escopo da invenção. Pretende-se, portanto, abranger, nas reivindicações em anexo, todas essas alterações e modificações que se encontram dentro do escopo
15 da presente invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, dotado de Fórmula I:



caracterizado pelo fato de que R é fenila
opcionalmente substituída;

5 R¹ é fenila opcionalmente substituída, alquila
C₁-C₆ linear ou ramificada opcionalmente substituída,
cicloalquila C₃-C₇ opcionalmente substituída, ou heteroarila
opcionalmente substituída;

 R^{1a} é hidrogênio ou alquila C₁-C₆ linear ou
10 ramificada;

R² é hidrogênio ou é selecionado a partir de:

- i) -SO₂[C(R^{5a}R^{5b})]_jR⁴;
- ii) -C(O)[C(R^{5a}R^{5b})]_kR⁴; ou
- iii) -[C(R^{5a}R^{5b})]_nR⁴;

15 R³ é hidrogênio ou é selecionado a partir de:

i) alquila C₁-C₄ linear ou ramificada, ou
cicloalquila C₃ - C₇;

- ii) -SO₂[C(R^{5a}R^{5b})]_jR⁴; ou
- iii) -[C(R^{5a}R^{5b})]_nR⁴; ou

20 R² e R³ são tomados juntos com o átomo ao qual os
mesmos são ligados para formar um anel opcionalmente
substituído dotado de 3 a 7 átomos no anel contendo

opcionalmente um ou mais átomos no anel de heteroátomo adicional selecionado a partir de N, O, ou S;

R^{5a} e R^{5b} são cada um dos quais independentemente hidrogênio ou alquila C_1-C_4 linear;

5 R^4 é selecionado a partir de;

i) hidrogênio;

ii) $-N(R^{6a}R^{6b})$;

iii) $-SO_2R^7$;

iv) $-C(O)N(R^{8a}R^{8b})$;

10 v) alquila C_1-C_6 linear ou ramificada opcionalmente substituída, ou cicloalquila C_3-C_6 opcionalmente substituída;

vi) alquenila C_2-C_6 linear ou ramificada opcionalmente substituída;

15 vii) alcóxi C_1-C_6 linear ou ramificada opcionalmente substituído;

viii) arila C_6 ou C_{10} opcionalmente substituída;

ix) arilóxi C_6 ou C_{10} opcionalmente substituído;

x) heteroarila opcionalmente substituída;

20 xi) heterociclo opcionalmente substituído; ou

xii) $C(O)O(\text{arilalquila})$ opcionalmente substituída;

R^{6a} e R^{6b} são cada um dos quais independentemente hidrogênio, alquila C_1-C_6 linear ou ramificada opcionalmente substituída, cicloalquila C_3-C_6 opcionalmente substituída, benzila opcionalmente substituída, fenila opcionalmente substituída, ou $-C(O)OR^{7a}$, ou R^{6a} e R^{6b} são tomados juntos com o átomo ao qual os mesmos são ligados para formar um anel dotado de 3 a 7 átomos no anel contendo opcionalmente um ou

mais átomos no anel de heteroátomo adicional selecionado a partir de N, O, ou S;

R^7 é hidrogênio, alquila C_1-C_6 linear ou ramificada opcionalmente substituída, cicloalquila C_3-C_6 opcionalmente substituída, ou $N(R^{7a})_2$;

R^{7a} , em cada ocorrência, independentemente, é hidrogênio, alquila C_1-C_6 linear ou ramificada opcionalmente substituída, ou cicloalquila C_3-C_6 opcionalmente substituída;

R^{8a} e R^{8b} são cada um dos quais independentemente hidrogênio, alquila C_1-C_6 linear ou ramificada opcionalmente substituída, cicloalquila C_3-C_6 opcionalmente substituída, ou R^{8a} e R^{8b} são tomados juntos com o átomo ao qual os mesmos são ligados para formar um anel dotado de 3 a 7 átomos no anel contendo opcionalmente um ou mais átomos no anel de heteroátomo adicional selecionado a partir de N, O, ou S;

L e L^1 são, independentemente, $-[C(R^{9a}R^{9b})]_m^-$;

R^{9a} e R^{9b} são, em cada ocorrência, cada um dos quais independentemente hidrogênio ou metila, ou R^{9a} e R^{9b} são tomados juntos com o átomo ao qual os mesmos são ligados para formar um anel ciclopropila;

x e y são independentemente 0 ou 1;

m, em cada ocorrência, independentemente é 0 a 4;

j, em cada ocorrência, independentemente é 0 a 4; e

k e n, em cada ocorrência, são independentemente 0 a 3; ou uma forma de sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que R^{1a} é hidrogênio.

3. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que R é a fenila para-substituída.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das
5 reivindicações 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que R é fenila, 4-metilfenila, 4-(fluorometil)fenila, 4-(difluorometil)fenila, 4-(trifluorometil)fenila, 4-metoxifenila, 4-(fluorometoxi)fenila, 4-(difluorometoxi)fenila, ou 4-(trifluorometoxi)fenila.

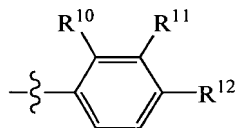
10 5. Composto, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado** pelo fato de que R é 4-metoxifenila.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado** pelo fato de que R¹ é a fenila para-substituída.

15 7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado** pelo fato de que R¹ é fenila opcionalmente substituída com de 1 a 5 grupos independentemente selecionados a partir de alquila C₁-C₄ linear ou ramificada opcionalmente substituída com
20 halogênio, cicloalquila C₃-C₆ opcionalmente substituída com halogênio, ou alcóxi C₁-C₄ linear ou ramificado opcionalmente substituído com halogênio.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado** pelo fato de que R¹ é
25 3,4-dimetilfenila, 4-terc-butilfenila, 4-ciclopropilfenila, 4-dietilaminofenila, 4-(trifluorometil)fenila, 4-metoxifenila, 4-(difluorometoxi)fenila, ou 4-(trifluorometoxi)fenila.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 0, **caracterizado** pelo fato de que R^1 é uma fenila substituída dotada de fórmula:



onde R^{10} e R^{11} ou R^{11} e R^{12} são tomados juntos com os átomos ao qual os mesmos são ligados para formar um anel opcionalmente substituído dotado de 5 a 7 átomos, contendo opcionalmente um ou mais heteroátomos independentemente selecionado a partir de N, O, ou S.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado** pelo fato de que R^1 é benzo[1,3]-dioxol-4-ila, 2-metilbenzo[1,3]dioxol-4-ila, 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-4-ila, 2-metilbenzo[1,3]dioxol-5-ila, 2,2-difluorobenzo[1,3]-dioxol-5-ila, 2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-5-ila, 2-metil-2,3-diidrobenzo[1,4]-dioxin-5-ila, 2-hidroximetil-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-5-ila, 2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, 2-metil-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-ila, ou 2-hidroximetil-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-ila.

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado** pelo fato de que R^2 e R^3 tomados juntos com o átomo ao qual os mesmos são ligados formam um anel opcionalmente substituído dotado de 3 a 7 átomos no anel contendo opcionalmente um ou mais átomos no anel de heteroátomo adicional selecionado a partir de N, O, ou S.

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado** pelo fato de que R^2 e R^3 tomados juntos com o átomo ao qual os mesmos são ligados formam dioxidoisotiazolidinila opcionalmente substituída ou piperazinila opcionalmente substituída.

13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado** pelo fato de que R^4 é piperidinila opcionalmente substituída, piperazinila opcionalmente substituída, pirazinila opcionalmente substituída, piridinila opcionalmente substituída, furanila opcionalmente substituída, isoxazolila opcionalmente substituída, quinolinila opcionalmente substituída, imidazolila opcionalmente substituída, ou morfolinila opcionalmente substituído.

14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado** pelo fato de que R^2 é $-\text{SO}_2[\text{C}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})]_j\text{R}^4$ e j é zero.

15. Composto, de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado** pelo fato de que R^4 é $-\text{N}(\text{R}^{6a}\text{R}^{6b})$, alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$ linear ou ramificada opcionalmente substituída, ou cicloalquila $\text{C}_3\text{-C}_6$ opcionalmente substituída.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado** pelo fato de que R^4 é NH_2 , metila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, clorometila, diclorometila, etila, 2,2,2-trifluoroetila, 2,2,2-tricloroetila, n-propila, iso-propila, ciclopropila, n-butila, iso-butila, terc-butila, ou ciclobutila.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado** pelo fato de que R^4 é metila.

18. Composto, de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado** pelo fato de que R^4 é piperidin-1-ila, 4-metilpiperidin-1-ila, piperazin-1-ila, 4-metilpiperazin-1-ila, ou morfolin-4-ila.

19. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado** pelo fato de que R^2 é $-\text{SO}_2[\text{C}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})]_j\text{R}^4$ e j é 1 a 4.

20. Composto, de acordo com a reivindicação 19, **caracterizado** pelo fato de que, R^4 é fenila opcionalmente substituída, heterociclo opcionalmente substituído, ou heteroarila opcionalmente substituída.

21. Composto, de acordo com a reivindicação 19, **caracterizado** pelo fato de que R^2 é $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{R}^4$ e R^4 é fenila, furan-2-ila, isoxazol-5-ila, imidazol-1-ila, piridin-2-ila, piridin-3-ila, piridin-4-ila, ou pirazin-2-ila.

22. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado** pelo fato de que R^2 é $-\text{SO}_2[\text{C}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})]_j\text{R}^4$, j é 1, R^{5a} e R^{5b} são cada um dos quais hidrogênio, R^4 é $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{8a}\text{R}^{8b})$, e R^{8a} e R^{8b} são cada um dos quais independentemente selecionado a partir de hidrogênio metila, etila, n-propila, iso-propila, ciclopropila, n-butila, sec-butila, iso-butila, terc-butila, ou ciclopropilmetila.

23. Composto, de acordo com a reivindicação 22, **caracterizado** pelo fato de que R^2 é $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,

$-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_3\text{H}_5)$, ou $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{C}_3\text{H}_5)$.

24. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado** pelo fato de que R^2 é
5 $-\text{C}(\text{O})[\text{C}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})]_k\text{R}^4$, k é 0, e R^4 é alquila opcionalmente substituída C_1 - C_4 linear ou ramificada ou cicloalquila C_3 - C_6 .

25. Composto, de acordo com a reivindicação 24, **caracterizado** pelo fato de que R^4 é metila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, clorometila, diclorometila,
10 triclorometila, (*N*-metil-*N*-benzil)aminometila, (*N*-metil-*N*-terc-butoxicarbonil)aminometila, etila, 2,2,2-trifluoroetila, 2,2,2-tricloroetila, *n*-propila, *iso*-propila, ciclopropila, *n*-butila, *iso*-butila, *terc*-butila, ciclopropilmetila, ou ciclobutila.

15 26. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado** pelo fato de que R^2 é $-\text{C}(\text{O})[\text{C}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})]_k\text{R}^4$; R^4 é arila C_6 ou C_{10} opcionalmente substituída ou arilóxi C_6 ou C_{10} opcionalmente substituído; e k é 0 ou 1.

20 27. Composto, de acordo com a reivindicação 26, **caracterizado** pelo fato de que R^4 é fenila, 4-fluoro-fenila, 4-clorofenila, 4-(trifluorometil)fenila, 4-metoxifenila, ou 4-(trifluorometoxi)fenila.

25 28. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado** pelo fato de que R^2 é $-\text{C}(\text{O})[\text{C}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})]_k\text{R}^4$; R^4 é heteroarila C_1 - C_{10} opcionalmente substituída ou heterociclo C_1 - C_{10} opcionalmente substituído; e k é 0 a 2.

29. Composto, de acordo com a reivindicação 28, **caracterizado** pelo fato de que R^4 é furan-2-ila, isoxazol-5-ila, imidazol-1-ila, piridin-2-ila, piridin-3-ila, piridin-4-ila, pirazin-2-ila, piperidin-1-ila, 4-metilpiperidin-1-ila, piperazin-1-ila, 4-metilpiperazin-1-ila, ou morfolin-4-ila.

30. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado** pelo fato de que R^2 é $-C(O)[C(R^{5a}R^{5b})]_kR^4$; R^4 é metóxi opcionalmente substituído, etóxi opcionalmente substituído, n-propóxi opcionalmente substituído, iso-propóxi opcionalmente substituído, n-butóxi opcionalmente substituído, iso-butóxi opcionalmente substituído, ou terc-butóxi opcionalmente substituído; e k é 1 ou 2.

31. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado** pelo fato de que R^2 é $-[C(R^{5a}R^{5b})]_nR^4$; R^4 é arila opcionalmente substituída, arilóxi opcionalmente substituído, heterociclo opcionalmente substituído, ou heteroarila opcionalmente substituída; e n é 1 ou 2.

32. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado** pelo fato de que R^2 é $-CH_2R^4$; e R^4 é quinolin-3-ila, piridin-2-ila, piridin-3-ila, piridin-4-ila, 4-dimetilaminofenila, 4-dietilaminofenila, 4-fluorofenila, 4-clorofenila, 4-(imidazol-1-il)fenila, ou 4-cianofenila.

33. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado** pelo fato de que R^2 é

$C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, $-C(O)$ ciclopropila, $C(O)OC(CH_3)_3$,
 $C(O)CH_2N(CH_3)$ benzila, $C(O)CH_2N(CH_3)C(O)OR^{7a}$, $-C(O)$ furan-2-ila,
 $C(O)C_6H_5$, $C(O)CH_2C_6H_5$, $C(O)CH_2OC_6H_5$, $-C(O)$ isoxazol-5-ila,
 $-C(O)$ pirazin-2-ila, $-CH_2$ (ciclopropil), $CH_2C_6H_5$, $CH_2CH_2C_6H_5$,
 5 $CH_2C_6H_4(4-CN)$, $CH_2C_6H_4(4-F)$, $-CH_2C_6H_4[4-N(CH_3)_2]$, $-CH_2C_6H_4[4-N(C_2H_5)_2]$,
 $-CH_2C_6H_4[4-imidazolil]$, $-CH_2(imidazol-1-il)$,
 $-CH_2(piridina-2-il)$, $CH_2(piridina-3-il)$, ou $CH_2(piridina-4-il)$ e R^{7a} é terc-butila.

10 34. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado** pelo fato de que R^2 é SO_2R_4 , $SO_2CH_2C(O)N(R^{8a}R^{8b})$, $SO_2[C(R^{5a}R^{5b})]_jSO_2-R^7$, ou $SO_2[C(R^{5a}R^{5b})]_jR^4$.

15 35. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, **caracterizado** pelo fato de que x é 1 e L é $-CH_2CH_2-$.

36. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, **caracterizado** pelo fato de que x é 1 e L é $-CH_2-$ ou $-CH_2CH_2CH_2-$.

20 37. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, **caracterizado** pelo fato de que y é 1 e L^1 é $-C(R^{9a}R^{9b})-$.

38. Composto, de acordo com a reivindicação 37, **caracterizado** pelo fato de que R^{9a} e R^{9b} são cada um dos quais hidrogênio.

25 39. Composto, de acordo com a reivindicação 37, **caracterizado** pelo fato de que R^{9a} e R^{9b} tomados juntos com o átomo ao qual os mesmos são ligados formam ciclopropila.

40. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, **caracterizado** pelo fato de que y é 0.

41. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, **caracterizado** pelo fato de que x é 1,
5 L é $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, e y é 0.

42. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que:

R^2 é hidrogênio, SO_2R_4 , $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{8a}\text{R}^{8b})$,
 $\text{SO}_2[\text{C}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})]_j\text{SO}_2-\text{R}^7$, ou $\text{SO}_2[\text{C}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})]_j\text{R}^4$;

10 R^4 é $-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, -ciclopropila,
 $-\text{CH}=\text{CH}_2$, CHF_2 , CHCl_2 , $-\text{CH}_2\text{CN}$, -(piridin-2-il), -(piridin-3-il),
-(piridin-4-il), ou $-\text{C}_6\text{H}_5$;

R^{8a} é hidrogênio, $-\text{CH}_3$, -ciclopropila, ou
15 $-\text{CH}_2(\text{ciclopropil})$;

R^{8b} é hidrogênio, $-\text{CH}_3$, -ciclopropila, ou
 $-\text{CH}_2(\text{ciclopropil})$;

R^{5a} é hidrogênio;

R^{5b} é hidrogênio;

20 R^7 é $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, ou
-ciclopropila, e

j é 0, 1 ou 2.

43. Composto, de acordo com a reivindicação 42, **caracterizado** pelo fato de que R^3 é hidrogênio ou metila.

25 44. Composto, de acordo com a reivindicação 42, **caracterizado** pelo fato de que R e R^1 são independentemente
selecionado a partir de fenila opcionalmente substituída com
de 1 a 5 substituintes independentemente selecionados a

partir de alquila C_1-C_4 linear ou ramificada opcionalmente substituída com halogênio ou cicloalquila C_3-C_6 , cicloalquila C_3-C_6 , $-OR^{13}$, $-CN$, $-N(R^{13})_2$, $-CO_2R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(O)R^{13}$, $-NO_2$, ou $-SO_2R^{13}$; e cada um dos quais R^{13} é
 5 independentemente hidrogênio, alquila C_1-C_4 linear ou ramificada, haloalquila C_1-C_4 linear ou ramificada ou cicloalquila C_3-C_6 ou duas unidades R^{13} são tomados juntas com o átomo ao qual as mesmas são ligadas para formar um anel que compreende de 3-7 átomos no anel e contendo
 10 opcionalmente um ou mais heteroátomos adicionais independentemente selecionados a partir de N, O, ou S.

45. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que R é fenila ou 4-metoxifenil e R^1 é 4-terc-butilfenila, 4-ciclopropilfenila, 3,4-
 15 dimetilfenila, 4-metoxifenila, 4-difluorometoxifenila, 4-isopropoxifenila, 4-(dietilamino)fenila, benzo[1,3]dioxol-5-ila, 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-ila, 2,2-dimetilbenzo[1,3]dioxol-5-ila, 2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, 4-difluorometoxifenila, ou 4-metoxifenila.

20 46. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que os grupos alquila, benzila, alquenila, arila, arilóxi, alcóxi, heteroarila, heterociclo são opcionalmente substituídos com de 1 a 5 substituintes independentemente selecionados a partir de $-OR^{15}$; $-C(O)R^{15}$;
 25 $-C(O)OR^{15}$; $-C(O)N(R^{15})_2$; $-N(R^{15})_2$; $-NR^{15}COR^{15}$; halogênio; $-SO_2R^{15}$; alquila C_1-C_6 linear ou ramificada opcionalmente substituída com cicloalquila C_3-C_6 ou halogênio; cicloalquila C_3-C_6 ; ciano; nitro; oxo; heteroarila; ou

heterociclo; onde duas unidades R^{15} podem ser tomadas juntas com o átomo ao qual as mesmas são ligadas para formar um anel que compreende de 3-7 átomos no anel e contendo opcionalmente um ou mais heteroátomos adicionais independentemente selecionados a partir de N, O, ou S ou cada um dos quais R^{15} é independentemente hidrogênio, alquila C_1-C_4 linear ou ramificada, haloalquila C_1-C_4 linear ou ramificada ou cicloalquila C_3-C_6 .

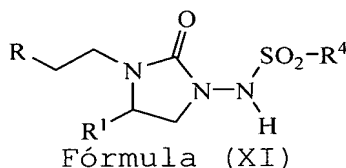
47. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado** pelo fato de que R^2 e R^3 não são ambos hidrogênio.

48. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado** pelo fato de que quando um de R^2 e R^3 é hidrogênio ou alquila opcionalmente substituída, o outro de R^2 e R^3 não é hidrogênio ou alquila opcionalmente substituída.

49. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado** pelo fato de que quando R^2 ou R^3 é $-[C(R^{5a}R^{5b})]_n R^4$, então R^4 não é arilóxi.

50. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado** pelo fato de que R^2 e R^3 são tomados juntos para formar um anel opcionalmente substituído dotado de 3 a 7 átomos no anel, então R é fenila opcionalmente substituída por pelo menos um substituinte alcóxi.

51. Composto, de acordo com a reivindicação 1, dotado da fórmula (XI):



caracterizado pelo fato de que R é fenila
opcionalmente substituída;

R¹ é fenila opcionalmente substituída; e

R⁴ é selecionado a partir de;

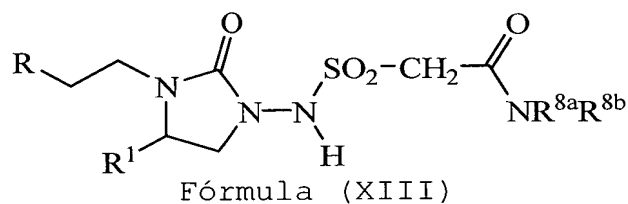
- 5 i) hidrogênio;
- ii) alquila C₁-C₆ linear ou ramificada opcionalmente
substituída ou cicloalquila C₃-C₆;
- iii) arila C₆ ou C₁₀ opcionalmente substituída;
- iv) heteroarila C₁-C₁₀ opcionalmente substituída;

10 ou

 v) heterociclo C₁-C₁₀ opcionalmente substituído;
ou uma forma de sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

52. Composto, de acordo com a reivindicação 51,
caracterizado pelo fato de que R⁴ é metila, fluorometila,
15 difluorometila, clorometila, diclorometila, etila, 2,2,2-
trifluoroetila, 2,2,2-tricloroetila, n-propila, iso-propila,
ciclopropila, n-butila, iso-butila, terc-butila,
ciclobutila, fenila, furan-2-ila, isoxazol-5-ila, imidazol-
1-ila, piridin-2-ila, piridin-3-ila, piridin-4-ila, e
20 pirazin-2-ila, piperidin-1-ila, 4-metilpiperidin-1-ila,
piperazin-1-ila, 4-metilpiperazin-1-ila, ou morfolin-4-ila.

53. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
dotado de fórmula (XIII):

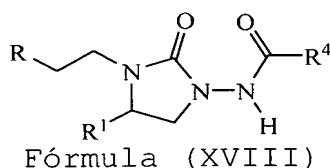


caracterizado pelo fato de que R é fenila
opcionalmente substituída;

R¹ é fenila opcionalmente substituída; e

R⁸ᵃ e R⁸ᵇ são cada um dos quais independentemente
5 hidrogênio, metila, etila, n-propila, iso-propila,
ciclopropila, n-butila, sec-butila, iso-butila, terc-butila,
ou ciclopropilmetila; ou uma forma de sal farmaceuticamente
aceitável do mesmo.

54. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
10 dotado de fórmula (XVIII):



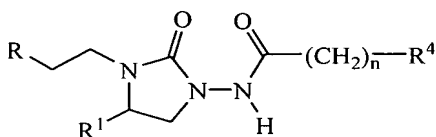
caracterizado pelo fato de que R é fenila
opcionalmente substituída;

R¹ é fenila opcionalmente substituída; e

R⁴ é metila, fluorometila, difluorometila,
15 trifluorometila, clorometila, diclorometila, triclorometila,
amino, metilamino, dimetilamino, aminometila, (N-
metil)aminometila, (N,N-dimetil)amino-metila, (N-metil-N-
benzil)aminometila, (N-metil-N-terc-butoxicarbonil)-
aminometila, etila, 2,2,2-trifluoroetila, 2,2,2-
20 tricloroetila, n-propila, iso-propila, ciclopropila, n-

butila, *iso*-butila, *terc*-butila, ciclopropilmetila, ou ciclobutila; ou uma forma de sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

55. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
5 dotado de fórmula (XIX):



Fórmula (XIX)

caracterizado pelo fato de que R é fenila opcionalmente substituída;

R¹ é fenila opcionalmente substituída; e

R⁴ é metóxi, etóxi, *n*-propóxi, *iso*-propóxi, *n*-
10 butóxi, *iso*-butóxi, *terc*-butóxi, fenila, 4-fluorofenila, 4-clorofenila, 4-(trifluoro-metil)fenila, 4-metoxifenila, 4-(trifluorometoxi)fenila, furan-2-ila, isoxazol-5-ila, imidazol-1-ila, piridin-2-ila, piridin-3-ila, piridin-4-ila, pirazin-2-ila, piperidin-1-ila, 4-metilpiperidin-1-ila,
15 piperazin-1-ila, 4-metilpiperazin-1-ila, ou morfolin-4-ila;
ou uma forma de sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

56. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado pelo fato de ser:

1-Amino-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(3,4-dimetil-
20 fenil)-2-imidazolidinona;

1-Amino-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-[4-(*terc*-butil)fenila]-2-imidazolidinona;

1-Amino-3-(3-fenilpropil)-4-(4-metoxifenil)-2-imidazolidinona;

1-Amino-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(4-metilfenil)-2-imidazolidinona;

1-Amino-3-[3-(4-metoxifenil)propil]-4-(4-metoxifenil)-2-imidazolidinona;

5 1-Amino-3-[3-(4-metoxifenil)propil]-4-(4-ciclopropilfenil)-2-imidazolidinona;

ou 1-Amino-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(4-difluorometoxifenil)-2-imidazolidinona; ou uma forma de sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

10 57. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de ser:

1-(Aminossulfonilamino)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(3,4-dimetilfenil)-2-imidazolidinona;

15 1-(Aminossulfonilamino)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-[4-(*terc*-butil)fenila]-2-imidazolidinona;

1-(Aminossulfonilamino)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-[(4-ciclopropil)-fenila]-2-imidazolidinona;

1-(Metilssulfonilamino)-3-[2-(4-Metoxifenil)etil]-4-(3,4-dimetilfenil)-2-imidazolidinona;

20 1-(Metilsulfonilamino)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-[(4-*terc*-butil)benzil]-2-imidazolidinona;

1-(Metilsulfonilamino)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-[(3-metil-4-metóxi)fenila]-2-imidazolidinona;

25 1-(Metilsulfonilamino)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-[(3-metoxi-4-metil)fenila]-2-imidazolidinona;

1-(Metilsulfonilamino)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-[(4-isopropilóxi)-fenila]-2-imidazolidinona;

1-(Metilsulfonilamino)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4
 -(benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-imidazolidinona;

1-(Metilsulfonilamino)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4
 -(2,2-difluorobenzo-[1,3]dioxol-5-il)-2-imidazolidinona;

5 1-(Metilsulfonilamino)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4
 -[(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)]-2-imidazolidinona;

1-(Metilsulfonilamino)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4
 -(2,2-dimetilbenzo-[1,3]dioxol-5-il)-2-imidazolidinona;

10 1-(Metilsulfonilamino)-3-[(4-metoxifenil)etil]-4-
 (4-ciclopropilfenil)-2-imidazolidinona;

1-(Metilsulfonilamino)-3-[(4-metoxifenil)etil]-4-
 (4-metilfenil)-2-imidazolidinona;

1-(Metilsulfonilamino)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4
 -(4-clorofenil)-2-imidazolidinona;

15 1-(Metilsulfonilamino)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4
 -(4-trifluorometil-fenila)-2-imidazolidinona;

1-(Metilsulfonilamino)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4
 -(4-metoxifenil)-2-imidazolidinona;

20 1-(Metilsulfonilamino)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4
 -[(4-dietilamino)-fenila]-2-imidazolidinona;

1-[(Metilsulfonil)amino]-3-[2-(4-Metoxifenil)etil]
 -4-(4-difluoro-metoxifenil)-2-imidazolidinona;

1-[(Metilsulfonil)amino]-3-[2-(4-Metoxifenil)etil]
 -4-(4-trifluoro-metoxifenil)-2-imidazolidinona;

25 1-[(Metilsulfonil)amino]-3-[(4-metoxifenil)etil]-4
 -(4-ciclopropilfenil)-2-imidazolidinona;

1-(Metilsulfonilamino)-3-[(4-metoxifenil)etil]-4-
 [4-(terc-butyl)fenila]-2-imidazolidinona;

1-(Ciclopropilsulfonilamino)-3-[(4-Metoxifenil)
etil]-4-(4-metoxifenil)-2-imidazolidinona;

1-(Propilsulfonilamino)-3-[(4-metoxifenil)etil]-4-
(4-ciclopropilfenil)-2-imidazolidinona;

5 1-(Butilsulfonilamino)-3-[(4-metoxifenil)etil]-4-
(4-ciclopropilfenil)-2-imidazolidinona;

1-(Butilsulfonilamino)-3-[(4-metoxifenil)-etil]-4-
[4-(*terc*-butil)fenila]-2-imidazolidinona;

1-(Vinilsulfonilamino)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4
10 -[(2,3-diidrobenzo-[1,4]dioxin-6-il)]-2-imidazolidinona;

1-(Fluorometilsulfonilamino)-3-[2-(4-metoxifenil)
etil]-4-(4-ciclopropil-fenila)-2-imidazolidinona;

1-(Fluorometilsulfonilamino)-3-[2-(4-metoxifenil)
etil]-4-(4-metóxi-fenila)-2-imidazolidinona;

15 1-(Fluorometilsulfonilamino)-3-[2-(4-metoxifenil)
etil]-4-(4-*terc*-butil-fenila)-2-imidazolidinona;

1-(Fluorometilsulfonilamino)-3-[2-(4-metoxifenil)
etil]-4-[(2,3-diidro-benzo[b][1,4]dioxin-6-il)]-2-imidazoli-
dinona;

20 1-(2,2,2-Trifluoroetanossulfonilamino)-4-[4-(*terc*-
butil)fenila]-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-imidazolidinona;

1-(Clorometilsulfonilamino)-3-[2-(4-metoxifenil)
etil]-4-(4-*terc*-butil-fenila)-2-imidazolidinona;

1-(Cianometilsulfonilamino)-3-[2-(4-metoxifenil)
25 etil]-4-[(2,3-diidro-benzo[b][1,4]dioxin-6-il)]-2-imidazoli-
dinona;

1-(Cianometilsulfonilamino)-3-[2-(4-metoxifenil)
etil]-4-[(4-metóxi)-fenila]-2-imidazolidinona;

1-[(N-3-Piridinilmetilsulfonil)amino]-3-[2-(4-Metoxifenil)etil]-4-(4-difluorometoxifenil)-2-imidazolidinona;

1-[(Fenilmetil)sulfonilamino]-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(3,4-dimetil-fenila)-2-imidazolidinona;

5 1-[(Fenilmetil)sulfonilamino]-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(4-metoxifenil)-2-imidazolidinona;

1-[(Piridin-3-il)sulfonilamino]-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(4-metoxifenil)-2-imidazolidinona;

10 1-[(Piridin-3-il)metanossulfonil]amino-3-[(4-metoxifenil)etil]-4-(4-ciclopropilfenil)-imidazolidin-2-ona;

1-[(Piridin-3-il)metilsulfonil]amino-3-[(4-metóxi-fenil)etil]-4-(4-metilfenil)-2-imidazolidinona; ou

15 1-[(Piridin-3-il)metilsulfonil]amino-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(4-metoxifenil)-2-imidazolidinona; ou uma forma de sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

58. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de ser:

1-(Aminossulfonilamino)-3-[3-(4-metoxifenil)propil]-4-[(4-metóxi)fenila]-2-imidazolidinona;

20 1-(Metilsulfonilamino)-3-(3-fenilpropil)-4-(4-ciclopropilfenil)-2-imidazolidinona;

1-(Metilsulfonilamino)-3-(3-fenilpropil)-4-(4-metoxifenil)-2-imidazolidinona;

25 1-(Metilsulfonilamino)-3-(3-fenilpropil)-4-[4-(*terc*-butil)fenila]-2-imidazolidinona;

1-(Metilsulfonilamino)-3-[3-(4-metoxifenil)propil]-4-[(4-ciclopropil)-fenila]-2-imidazolidinona;

1-(Metilsulfonilamino)-3-[3-(4-metoxifenil)propil]
-4-[(4-metóxi)-fenila]-2-imidazolidinona;

1-(Metilsulfonilamino)-3-[3-(4-metoxifenil)propil]
-4-[(4-*terc*-butil)fenila]-2-imidazolidinona; ou

5 1-[(Piridin-3-il)metilsulfonil]amino-3-(3-fenil-
propil)-4-(4-Metoxifenil)-2-imidazolidinona; ou uma forma de
sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

59. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado pelo fato de ser:

10 1-[(2-Amino-2-oxoetil)sulfonilamino]-3-[2-(4-meto-
xifenil)etil]-4-(4-ciclopropilfenil)-2-imidazolidinona;

1-[[2-(Ciclopropilamino)-2-oxoetil]sulfonilamino]-
3-[2-(4-metoxifenil)-etil]-4-(4-ciclopropilfenil)-2-imidazo-
lidinona;

15 1-([[(2,2-Dimetil-2-hidróxi-1-metiletil)amino]-2-
oxoetil}sulfonilamino)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(4-ciclo-
propilfenil)-2-imidazolidinona;

1-[[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]sulfonilamino]-3-
[2-(4-metoxifenil)-etil]-4-(4-ciclopropilfenil)-2-imidazoli-
20 dinona;

1-[[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]sulfonilamino]-3-
[2-(4-metoxifenil)-etil]-4-(4-metoxifenil)-2-imidazolidino-
na;

1-[[2-(Ciclopropilamino)-2-oxoetil]sulfonilamino]-
25 3-[2-(4-metoxifenil)-etil]-4-(4-metoxifenil)-2-imidazolidi-
nona;

1-[[2-[(Ciclopropilmetil) amino]-2-oxoetil]sulfonilamino]-3-[2-(4-metóxi-fenila)etil]-4-(4-metoxifenil)-2-imidazolidinona;

(S)-1-[[2-[(Ciclopropilmetil) amino]-2-oxoetil]sulfonilamino]-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(4-metoxifenil)-2-imidazolidinona;

1-[[2-[(Ciclopropilmetil) amino]-2-oxoetil]sulfonilamino]-3-[2-(4-ciclo-propilfenil)etil]-4-(4-metoxifenil)-2-imidazolidinona;

1-[[2-(Ciclobutilamino)-2-oxoetil]sulfonilamino]-3-[2-(4-metoxifenil)-etil]-4-(4-metoxifenil)-2-imidazolidinona; ou

1-[[2-[(Bis(metoxietil) amino)]-2-oxoetil]sulfonilamino]-3-[2-(4-metóxi-fenila)etil]-4-(4-ciclopropilfenil)-2-imidazolidinona; ou uma forma de sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

60. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de ser:

1-[(Metilsulfonilmetil)sulfonil]amino-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(4-Ciclopropilfenil)-2-imidazolidinona;

1-[(N-Metil-N-metilsulfonil) amino]-3-[2-(4-metóxi-fenila)etil]-4-(3,4-dimetilfenil)-2-imidazolidinona;

1-[(N-Metoxietil-N-metilsulfonil) amino]-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(4-ciclopropilfenil)-2-imidazolidinona;

ou

1-[(N-Metil-N-fenilsulfonil) amino]-3-[2-(4-metoxifenil)-etil]-4-(3,4-dimetilfenil)-2-imidazolidinona; ou uma forma de sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

61. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de ser:

{2-Oxo-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(3,4-dimetilfenil)-imidazolidin-1-il}-uréia;

5 1-(Acetilamino)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(3,4-dimetil-fenila)-2-imidazolidinona;

1-(Acetilamino)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-[(4-*terc*-butil)benzil]-2-imidazolidinona;

{3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(3,4-dimetilfenil)-2-
10 oxo-imidazolidin-1-il}-amida de ácido ciclopropano carboxílico;

1-Ciclopropanocarbonilamino-4-[4-(*terc*-butil)fenila]-3-[2-(4-metóxi-fenila)etil]-2-imidazolidinona;

1-(2-Furanoilamino)-3-[2-(4-Metoxifenil)etil]-4-
15 (3,4-dimetilfenil)-2-imidazolidinona;

1-(Benzoilamino)-3-[2-(4-Metoxifenil)etil]-4-(3,4-dimetilfenil)-2-imidazolidinona;

N-{3-[2-(4-Metoxifenil)etil]-4-(3,4-dimetilfenil)-2-oxo-imidazolidin-1-il}-2-fenoxiacetamida;

20 *N*-{3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-[(3,4-dimetilfenil)]-2-oxo-imidazolidin-1-il}-2-fenila-acetamida;

1-(Isoxazol-5-ilcarbonilamino)-3-[2-(4-metoxifenil)-etil]-4-(3,4-dimetilfenil)-2-imidazolidinona;

1-(Isoxazol-5-ilcarbonilamino)-3-[2-(4-metoxifenil)-etil]-4-[4-(*terc*-butil)fenila]-2-imidazolidinona;

1-(Metoxicarbonilamino)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-[4-(*terc*-butil)fenila]-2-imidazolidinona;

2-(Benzilmetilamino)-N-{4-[4-(*terc*-butil)fenila]-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxo-imidazolidin-1-il}-acetamida;
ou

5 N-(4-(4-ciclopropilfenil)-3-(4-metoxifenetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-(N,N-dimetilsulfamoil)acetamida; ou
uma forma de sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

62. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de ser:

1-(Ciclopropilmetilamino)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(3,4-dimetilfenil)-2-imidazolidinona;

1-Benzilamino-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-[4-(*terc*-butil)fenila]-2-imidazolidinona;

1-Benzilamino-4-(3,4-dimetilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-imidazolidinona;

15 1-[(4-Fluorofenilmetil)amino]-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(3,4-dimetilfenil)-2-imidazolidinona;

1-[(4-Cianofenilmetil)amino]-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(3,4-dimetilfenil)-2-imidazolidinona;

20 1-[(4-(Dimetilamino)fenilmetil)amino]-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(4-metoxifenil)-2-imidazolidinona;

1-[(4-(Dimetilamino)fenilmetil)amino]-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-[4-(*terc*-butil)fenila]-2-imidazolidinona;

1-[(4-(Dimetilamino)fenilmetil)amino]-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(3,4-dimetilfenil)-2-imidazolidinona;

25 1-[(Piridin-2-ilmetil)amino]-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(3,4-dimetilfenil)-2-imidazolidinona;

1-[(Piridin-3-ilmetil)amino]-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(3,4-dimetilfenil)-2-imidazolidinona;

1-[(Piridin-4-ilmetil) amino]-3-[2-(4-metoxifenil) etil]-4-(3,4-dimetilfenil)-2-imidazolidinona;

1-[(Piridin-4-ilmetil) amino]-3-[2-(4-metoxifenil) etil]-4-(4-(*terc*-butil) fenila)-2-imidazolidinona;

5 1-[(Quinolin-2-ilmetil)-amino]-3-[2-(4-metoxifenil) etil]-4-(3,4-dimetilfenil)-2-imidazolidinona;

1-[(Feniletil) amino]-3-[2-(4-metoxifenil) etil]-4-(3,4-dimetilfenil)-2-imidazolidinona;

10 1-[(4-(1H-imidazol-1-il) fenilmetil) amino]-3-[2-(4-metoxifenil) etil]-4-(3,4-dimetilfenil)-2-imidazolidinona;

1-N-[2-(Imidazol-1-il) etil]-N-[acetil] amino-3-[2-(4-metoxifenil) etil]-4-[(4-*terc*-butil) fenila]-2-imidazolidinona;

15 1-N-[2-(imidazol-1-il) etil]-N-[*iso*-butiril] amino-3-[2-(4-metoxifenil)-etil]-4-[(4-*terc*-butil) fenila]-2-imidazolidinona; ou

1-[(2-Amino-2-oxoetil) sulfonilamino]-3-[3-(4-metoxifenil) propil]-4-(4-ciclopropilfenil)-2-imidazolidinona; ou uma forma de sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

20 63. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de ser:

1-(Metilsulfonilamino)-3-[2-(4-Metoxifenil) etil]-4-(*R*)-(3,4-dimetilfenil)-2-imidazolidinona;

25 1-(Metilsulfonilamino)-3-[2-(4-Metoxifenil) etil]-4-(*R*)-(4-metoxifenil)-2-imidazolidinona;

1-(Metilsulfonilamino)-3-[2-(4-Metoxifenil) etil]-4-(*R*)-(4-*terc*-butilfenil)-2-imidazolidinona;

1-(Metilsulfonilamino)-3-[2-(4-Metoxifenil)etil]-4
-(R)-(4-ciclopropilfenil)-2-imidazolidinona;

1-(Metilsulfonilamino)-3-(3-fenilpropil)-4-(R)-(3,
4-dimetilfenil)-2-imidazolidinona;

5 1-(Metilsulfonilamino)-3-(3-fenilpropil)-4-(R)-(4-
metoxifenil)-2-imidazolidinona;

1-(Metilsulfonilamino)-3-(3-fenilpropil)-4-(R)-(4-
terc-butilfenil)-2-imidazolidinona;

10 1-(Metilsulfonilamino)-3-(3-fenilpropil)-4-(R)-(4-
ciclopropilfenil)-2-imidazolidinona;

1-(Metilsulfonilamino)-3-[2-(4-Metoxifenil)etil]-4
-(S)-(3,4-dimetilfenil)-2-imidazolidinona;

1-(Metilsulfonilamino)-3-[2-(4-Metoxifenil)etil]-4
-(S)-(4-metoxifenil)-2-imidazolidinona;

15 1-(Metilsulfonilamino)-3-[2-(4-Metoxifenil)etil]-4
-(S)-(4-*terc*-butilfenil)-2-imidazolidinona;

1-(Metilsulfonilamino)-3-[2-(4-Metoxifenil)etil]-4
-(S)-(4-ciclopropilfenil)-2-imidazolidinona;

20 1-(Metilsulfonilamino)-3-(3-fenilpropil)-4-(S)-(3,
4-dimetilfenil)-2-imidazolidinona;

1-(Metilsulfonilamino)-3-(3-fenilpropil)-4-(S)-(4-
metoxifenil)-2-imidazolidinona;

1-(Metilsulfonilamino)-3-(3-fenilpropil)-4-(S)-(4-
terc-butilfenil)-2-imidazolidinona; ou

25 1-(Metilsulfonilamino)-3-(3-fenilpropil)-4-(S)-(4-
ciclopropilfenil)-2-imidazolidinona; ou uma forma de sal
farmaceuticamente aceitável do mesmo.

64. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de ser:

1-Amino-4-[4-(*terc*-butil)fenila]-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-imidazolidinona;

5 1-Amino-4-(4-ciclopropilfenil)-3-[3-(4-metoxifenil)propil]-2-imidazolidinona;

1-Amino-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(4-ciclopropilfenil)-2-imidazolidinona;

10 1-(Sulfamoilamino)-3-[3-(4-metoxifenil)propil]-4-[(4-metóxi)fenila]-2-imidazolidinona;

1-Amino-3-[3-(4-metoxifenil)propil]-4-[(4-metóxi)fenila]-2-imidazolidinona;

1-Amino-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(4-ciclopropilfenil)-2-imidazolidinona;

15 1-[[2-(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)-2-oxoetil]sulfonilamino]-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(4-ciclopropilfenil)-2-imidazolidinona;

1-Amino-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(4-metoxifenil)-2-imidazolidinona;

20 1-[(Fenilmetil)sulfonilamino]-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(4-metoxifenil)-2-imidazolidinona;

1-[(Piridin-3-il)metanossulfonil]amino-3-[(4-metoxifenil)etil]-4-(4-ciclopropilfenil)-imidazolidin-2-ona;

25 4-(3,4-Dimetilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-1-[(piridin-4-ilmetil)amino]-imidazolidin-2-ona;

Éster *terc*-butílico de ácido {4-(3,4-dimetilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxo-imidazolidin-1-il}-carbâmico;

4-(3,4-Dimetilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-1-
[(quinolin-3-ilmetil)-amino]-2-imidazolidinona;

1-[[(Dimetilamino) sulfonil] acetilamino]-3-[2-(4-
metóxi-fenila)etil]-4-(4-ciclopropilfenil)-2-imidazolidi-
5 nona;

1-{[2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil] sulfonilamino}-
3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(4-ciclopropilfenil)-2-imidazo-
lidinona;

1-[[2-[(Ciclopropilmetil)amino]-2-oxoetil] sulfo-
10 nilamino]-3-[2-(4-ciclo-propilfenil)etil]-4-(4-metoxifenil)-
2-imidazolidinona; ou uma forma de sal farmaceuticamente
aceitável do mesmo.

65. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado pelo fato de ser:

15 *N*-{(4*S*)-4-(4-metoxifenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-
-2-oxoimidazolidin-1-il}metanossulfonamida;

terc-butil [2-({4-(4-*terc*-butilfenil)-3-[2-(4-
metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}amino)-2-oxoetil]
metilcarbamato;

20 1-amino-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-[4-(trifluoro-
metoxi)fenila]imidazolidin-2-ona;

N-{4,4-dietil-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimi-
dazolidin-1-il}metanossulfonamida;

4-(4-*terc*-butilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-1-
25 piperazin-1-ilimidazolidin-2-ona;

N-{3-[2-(4-etoxifenil)etil]-4-(4-metoxifenil)-2-
oxoimidazolidin-1-il}metanossulfonamida;

N-{4-(4-ciclopropilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}-2-(metilsulfonil)etanossulfonamida;

2-({4-(4-metoxifenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}sulfamoil)acetamida;

5 4-{4-(4-*terc*-butilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}-*N*-metilpiperazina-1-carboxamida;

N-[4-(4-*terc*-butilfenil)-3-(2-{4-[2-(dimetilamino)etóxi]fenila}etil)-2-oxoimidazolidin-1-il]metanossulfonamida;

10 1-amino-4-(4-*terc*-butilfenil)-3-[3-(4-metoxifenil)propil]imidazolidin-2-ona;

N-{4-(4-fluorobenzil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}metanossulfonamida;

15 4-(4-*terc*-butilfenil)-1-{[2-(1*H*-imidazol-1-il)etil]amino}-3-[2-(4-metoxifenil)etil]imidazolidin-2-ona;

N-{4-(4-ciclopropilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}-2-piridin-3-ilacetamida;

4-(4-*terc*-butilfenil)-1-{[4-(dietilamino)benzil]amino}-3-[2-(4-metoxifenil)etil]imidazolidin-2-ona;

20 4-(4-ciclopropilfenil)-1-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]imidazolidin-2-ona;

N-{4-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}-2-morfolin-4-iletanossulfonamida;

25 *N*-{4-(4-metoxifenil)-3-[3-(4-metoxifenil)propil]-2-oxoimidazolidin-1-il}-1-(metilsulfonil)metanossulfonamida;

N-{4-(4-ciclopropilfenil)-3-[3-(4-metoxifenil)propil]-2-oxoimidazolidin-1-il}-1-(metilsulfonil)metanossulfonamida;

1-ciano-*N*-{4-(4-metoxifenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}metanossulfonamida;

N-{4-butil-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}metanossulfonamida;

1-amino-4-(4-fluorobenzil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]imidazolidin-2-ona;

4-{4-(4-*terc*-butilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}-*N,N*-dimetilpiperazina-1-carboxamida;

2-(*N*-(4-(4-ciclopropilfenil)-3-(4-metoxifenetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)sulfamoil)-*N*-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-*N*-metilacetamida;

N-{3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxo-4-(1-fenilciclopropil)imidazolidin-1-il}-1-piridin-3-ilmetanossulfonamida;

3-amino-4-({4-(3,4-dimetilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}amino)benzoato de metila;

N-(ciclopropilmetil)-2-({(4*R*)-4-(4-metoxifenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}sulfamoil)acetamida;

N-{4-(4-fluorofenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}metanossulfonamida;

4-(3,4-dimetilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-1-{[(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metil]amino}imidazolidin-2-ona;

N-{4-(4-fluorofenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}-1-piridin-3-ilmetanossulfonamida;

N-{3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxo-4-(1-fenilciclopropil)imidazolidin-1-il}metanossulfonamida;

1-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenila]-3-[2-(4-metoxifenil)etil]imidazolidin-2-ona;

5 *N*-[3-{2-[4-(difluorometoxi)fenila]etil}-4-(4-metoxifenil)-2-oxoimidazolidin-1-il]metanossulfonamida;

N-{3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxo-4-quinolin-6-ilimidazolidin-1-il}metanossulfonamida;

10 *N*-{4-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}metanossulfonamida;

N-{4-cicloexil-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}metanossulfonamida;

15 *terc*-butil {4-(4-*terc*-butilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}[2-(1*H*-imidazol-1-il)etil]carbamato;

N-{4-(4-*terc*-butilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}pirazina-2-carboxamida;

20 *N*-{4-(4-*terc*-butilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}-1,1,1-trifluorometanossulfonamida;

N-{3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxoimidazolidin-1-il}metanossulfonamida;

4-{4-(4-*terc*-butilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}piperazina-1-carboxamida;

25 *N*-{4-[4-(2-metoxietoxi)fenila]-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}metanossulfonamida;

N-[4-(4-metoxifenil)-2-oxo-3-{2-[4-(trifluorometoxi)fenila]etil}imidazolidin-1-il]metanossulfonamida;

N-{4-(4-metoxifenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}-1-(metilsulfonil)metanossulfonamida;

1-amino-3-{2-[4-(difluorometoxi)fenila]etil}-4-(4-metoxifenil)imidazolidin-2-ona;

5 1-amino-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(1-fenilciclopropil)imidazolidin-2-ona;

N-{4-(3,4-dimetilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}-*N*-[(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metil]metanossulfonamida;

10 *N*-{4-(3,4-dimetoxifenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}metanossulfonamida;

4-(3,4-dimetilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-1-[[1-oxidopiridin-4-il)metil]amino}imidazolidin-2-ona;

15 *N*-{4,4-dietil-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}-1-piridin-3-ilmetanossulfonamida;

1-amino-4-[1-(4-fluorofenil)ciclopropil]-3-[2-(4-metoxifenil)etil]imidazolidin-2-ona;

N-{4-[1-(4-fluorofenil)ciclopropil]-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}metanossulfonamida;

20 *N*-{4-(3,4-dimetilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}-4-metilpiperazina-1-sulfonamida;

N-{4-(4-metoxifenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}sulfamida;

25 *N*-[4-(4-*terc*-butilfenil)-3-{2-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenila]etil}-2-oxoimidazolidin-1-il]metanossulfonamida;

ou

N-{4-(4-ciclopropilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}-2-(dimetilsulfamoil)acetamida; ou uma forma de sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

66. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
5 **caracterizado** pelo fato de ser:

terc-butil {4-(3,4-dimetilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}(quinolin-3-ilmetil)carbamato;

terc-butil ({4-(3,4-dimetilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}sulfamoil)carbamato;
10

1-amino-4-(4-metoxifenil)-3-(3-fenilpropil)imidazolidin-2-ona;

N-{4-(3,4-dimetilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}-*N*-(fenilsulfonil)benzenossulfonamida;

15 1-{4-(3,4-dimetilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}-3-feniluréia;

1-amino-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(4-metilfenil)imidazolidin-2-ona;

N-{4-butyl-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}-1-piridin-3-ilmetanossulfonamida;
20

1-amino-4-(4-isopropoxifenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]imidazolidin-2-ona; ou

2-(4-acetilpiperazin-1-il)-*N*-{4-(4-metoxifenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}-2-oxoetanossulfonamida;
25

1-[(*N*-metil-*N*-benzilsulfonil)amino]-3-[2-(4-metóxi-fenila)etil]-4-(3,4-dimetilfenil)-2-imidazolidinona;

1-[(4-(1H-imidazol-1-il)fenilmetil)amino]-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(3,4-dimetilfenil)-2-imidazolidinona;

1-Amino-4-(4-metoxifenil)-3-[3-(4-metoxifenil)propil]-2-imidazolidinona; ou uma forma de sal farmaceuticamente
5 aceitável do mesmo.

67. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de ser:

1-Amino-4-(4-ciclopropilfenil)-3-[3-(4-metoxifenil)propil]-2-imidazolidinona;

10 1-(Metilsulfonilamino)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(3,4-dimetilfenil)-2-imidazolidinona;

1-(Metilsulfonilamino)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(R)-(4-metoxifenil)-2-imidazolidinona;

15 N-{(4S)-4-(4-metoxifenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}metanossulfonamida;

terc-butil {4-(3,4-dimetilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}(quinolin-3-ilmetil)carbamato;

20 1-[[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]sulfonilamino]-3-[2-(4-metoxifenil)-etil]-4-(4-metoxifenil)-2-imidazolidinona;

1-[[2-[(Bis(metoxietil)amino)]-2-oxoetil]sulfonilamino]-3-[2-(4-metóxi-fenila)etil]-4-(4-ciclopropilfenil)-2-imidazolidinona;

25 N-{(4R)-4-[4-(difluorometoxi)fenila]-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}metanossulfonamida;

N-{(4S)-4-[4-(difluorometoxi)fenila]-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}metanossulfonamida;

N-{(4R)-4-(4-terc-butilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}metanossulfonamida;

N-{(4S)-4-(4-terc-butilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il}metanossulfonamida;

5 Ácido [[[4-(4-ciclopropilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxo-imidazolidin-1-il]amino]sulfonil]acético;

1-amino-4-(4-metoxifenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]imidazolidin-2-ona;

1-(Aminossulfonilamino)-3-[2-(4-metoxifenil)propil]-4-[(4-metóxi)fenila]-2-imidazolidinona;

1-(Sulfamoilamino)-3-[2-(4-metoxifenil)propil]-4-[(4-metóxi)fenila]-2-imidazolidinona;

1-([(2,2-Dimetil-2-hidróxi-1-metiletil)amino]-2-oxoetil)sulfonilamino)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-(4-ciclopropilfenil)-2-imidazolidinona;

1-[[2-[(Ciclopropilmetil)amino]-2-oxoetil]sulfonilamino]-3-[2-(4-ciclopropilfenil)etil]-4-(4-metoxifenil)-2-imidazolidinona;

N-{4-(Ciclopropilfenil)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-oxo-imidazolidin-1-il}-2-dimetilsulfamoil-acetamida; ou

1-[(2-Amino-2-oxoetil)sulfonilamino]-3-[2-(4-metoxifenil)propil]-4-(4-ciclopropilfenil)-2-imidazolidinona; ou uma forma de sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

68. Composição, **caracterizada** pelo fato de que compreende uma quantidade eficaz de um ou mais compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 67 e um ou mais excipientes.

69. Método, **caracterizado** pelo fato de ser para o tratamento ou prevenção de arritmias atriais que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz do composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 670.

5 70. Método, **caracterizado** pelo fato de ser para o tratamento ou prevenção de tromboembolismo, derrame, ou insuficiência cardíaca, que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz do composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 67.

10 71. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 67, **caracterizado** pelo fato de ser para uso como um medicamento.

 72. Uso do composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 67, **caracterizado** pelo fato de ser
15 para a fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir arritmias atriais.

 73. Uso do composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 67, **caracterizado** pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir
20 tromboembolismo, derrame, ou insuficiência cardíaca.

RESUMO

"INIBIDORES DE CANAL DE POTÁSSIO IMIDAZOLA KVL.5"

A presente invenção se refere a 1-N-amino-2-imidazolidinonas e derivados da mesma os quais são eficazes
 5 como inibidores de canal de potássio Kvl.5 proporcionando agentes antiarrítmicos atrial seletivos. A presente invenção adicionalmente se refere a composições que compreendem os referidos inibidores de canal de cálcio Kvl.5, e a métodos para o tratamento das arritmias cardíacas.