

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

(21) **PI0616141-3 A2**

(22) Data de Depósito: 11/09/2006
(43) Data da Publicação: 07/06/2011
(RPI 2109)



(51) Int.Cl.:

C07D 233/54 2006.01
C07D 401/04 2006.01
C07D 403/04 2006.01
C07D 403/10 2006.01
C07D 403/12 2006.01
C07D 401/12 2006.01
C07D 405/12 2006.01
C07D 405/06 2006.01
C07D 401/06 2006.01
C07D 409/12 2006.01
C07D 413/12 2006.01
C07D 487/04 2006.01
C07D 487/08 2006.01
A61K 31/4178 2006.01

(54) Título: **COMPOSTOS IMIDAZOL PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS**

(30) Prioridade Unionista: 22/09/2005 US 60/719.521

(73) Titular(es): PFIZER PRODUCTS INC.

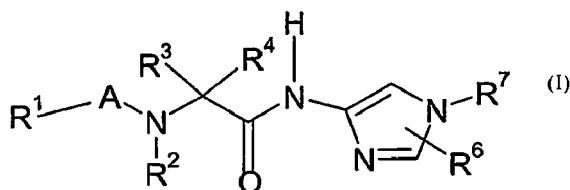
(72) Inventor(es): BRIAN THOMAS O'NEILL, EDWARD FOX
KLEINMAN, KAREN JEAN COFFMAN, MICHAEL AARON BRODNEY,
YUHPYNG LIANG CHEN

(74) Procurador(es): NELLIE ANNE DANIEL SHORES

(86) Pedido Internacional: PCT IB2006002753 de 11/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/034326 de 29/03/2007

(57) Resumo: COMPOSTOS IMIDAZOL PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS A presente invenção está relacionada a compostos de Fórmula (I) onde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 e A são como definidos. Os compostos de Fórmula (I) possuem atividade de inibição da produção de A β -peptídeo. A invenção também está relacionada a composições farmacêuticas e métodos para tratar doenças e distúrbios, por exemplo, distúrbios neurodegenerativos e/ou neurológicos, por exemplo, doença de Alzheimer, em um mamífero compreendendo os compostos de Fórmula (I)





"COMPOSTOS IMIDAZOL PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS
NEUROLÓGICOS"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção está relacionada ao tratamento
5 de doenças neurológicas e/ou neurodegenerativas, tais como
doença de Alzheimer, em mamíferos, incluindo humanos. Essa
invenção também está relacionada à inibição, em mamíferos,
incluindo humanos, da produção de A β -peptídeos que podem
10 contribuir para a formação de depósitos neurológicos de
proteína amilóide. Mais particularmente, essa invenção está
relacionada a compostos imidazol, composições farmacêuticas
compreendendo tais compostos e métodos de utilização de tais
compostos, isto é, para o tratamento de doenças neurodege-
nerativas e/ou neurológicas, tais como doença de Alzheimer,
15 relacionada à produção de A β -peptídeo.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A demência resulta de uma ampla variedade de
distintos processos patológicos. Os processos patológicos
mais comuns que causam demência são doença de Alzheimer
20 (AD), angiopatia amilóide cerebral (CAA) e doenças príon-
mediadas. A AD afeta quase metade de toda a população acima
dos 85 anos de idade, crescendo muito rapidamente na
população dos Estados Unidos. Como tal, o número de
pacientes com AD nos Estados Unidos é esperado aumentar de
25 cerca de 4 milhões para cerca de 14 milhões no próximo
século.

Tipicamente, o tratamento da AD é o suporte de
atenção provido pelos membros da família. Exercícios de

memória estimulada numa base regular têm se mostrado frear, mas não interromper, a perda de memória. Umas poucas drogas, por exemplo, Aricept™, proporcionam tratamento da AD.

Uma marca importante da AD é o acúmulo no cérebro de depósitos extracelulares insolúveis chamados placas amilóides e lesões anormais dentro das células neuronais chamados emaranhados de neurofibrilas. A aumentada formação de placas está associada com um aumentado risco da AD. Em realidade, a presença de placas amilóides, juntamente com emaranhados de neurofibrilas, é a base para o diagnóstico definitivo da AD.

Os compostos principais das placas amilóides são os A β -peptídeo amilóides, também chamados A β -peptídeos, que consistem de diversas proteínas incluindo 38, 40, 42, ou 43 aminoácidos, designados como peptídeos A β_{1-38} , A β_{1-40} e A β_{1-43} , respectivamente. Os A β -peptídeos são considerados induzir a destruição da célula nervosa, em parte porque eles são tóxicos aos neurônios em vitro e em vivo.

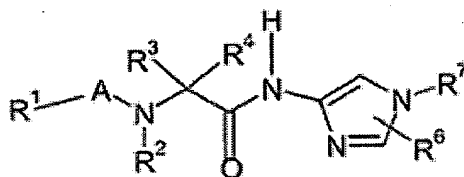
Os A β -peptídeos são derivados de proteínas precursoras amilóide maiores (proteínas APP) que consistem de quatro proteínas contendo 695, 714, 751 ou 771 aminoácidos, designados como APP₆₉₅, APP₇₁₄, APP₇₅₁, APP₇₇₁, respectivamente. As proteases são acreditadas produzir aos A β -peptídeos através da clivagem de específicas seqüências de aminoácidos contidas nas diversas proteínas APP. As proteases são denominadas "secretases" porque os A β -peptídeos que elas produzem são secretados pelas células ao ambiente extracelular. Essas secretases são cada uma denomi-

nadas de acordo com a(s) clivagem(s) que elas fazem para produzir os A β -peptídeos. A secretase que forma a ponta amino-terminal dos A β -peptídeos é chamada a beta-secretase. A secretase que forma a ponta carboxil-terminal dos A β -
 5 peptídeos é chamada gama-secretase.

Esta invenção está relacionada a novos compostos que inibem a produção do A β -peptídeo, a composições farmacêuticas que compreendem tais compostos, e a métodos de utilização de tais compostos para tratar doenças
 10 neurodegenerativas e/ou neurológicas.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção está relacionada a compostos de Fórmula I

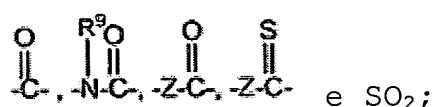


onde R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷ e A são como definidos
 15 adiante. Os compostos de Fórmula I possuem atividade inibitória na produção de A β -peptídeo. A invenção também está relacionada a composições farmacêuticas e métodos para tratar doenças e distúrbios, por exemplo, doenças neurodegenerativas e/ou neurológicas, por exemplo, doença de Alzheimer, em um
 20 mamífero compreendendo compostos de Fórmula I.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Em uma modalidade, a presente invenção está relacionada a compostos de Fórmula I

onde A é ausente ou é selecionado de



Z é selecionado de $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{OH})$, $-\text{CH}(\text{alquila } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{CH}(\text{alcoxila } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{CH}(\text{NR}^9\text{R}^{10})$, $-\text{CH}(\text{CH}_2(\text{OH}))$, $-\text{CH}(\text{CH}(\text{alquila } \text{C}_1\text{-C}_4)(\text{OH}))$ e $-\text{CH}(\text{C}(\text{alquila } \text{C}_1\text{-C}_4)(\text{alquila } \text{C}_1\text{-C}_4)(\text{OH}))$;

R^1 é selecionado de $-\text{alquila } \text{C}_1\text{-C}_{20}$, $-\text{alquenila } \text{C}_2\text{-C}_{20}$, $-\text{alquinila } \text{C}_2\text{-C}_{20}$, $-\text{alcoxila } \text{C}_1\text{-C}_{20}$, $-\text{alquenoxila } \text{C}_2\text{-C}_{20}$, $-\text{hidroxialquila } \text{C}_1\text{-C}_{20}$, $-\text{cicloalquila } \text{C}_3\text{-C}_8$, $\text{benzo}(\text{cicloalquila } \text{C}_3\text{-C}_8)$, $\text{benzo}(\text{heterocicloalquila } \text{C}_3\text{-C}_8)$, $-\text{cicloalquênila } \text{C}_4\text{-C}_8$, $-\text{bi- ou tricicloalquila } (\text{C}_5\text{-C}_{11})$, $\text{benzo bi- ou tricicloalquila } (\text{C}_5\text{-C}_{11})$, $\text{bi- ou tricicloalquênila } (\text{C}_7\text{-C}_{11})$, $\text{heterocicloalquila}$ (de 3 a 8 membros), $-\text{arila } \text{C}_6\text{-C}_{14}$ e heteroarila (de 5-14 membros), onde R^1 está opcionalmente substituído com R^{1a} ;

onde R^{1a} em cada caso é independentemente selecionado de $-\text{OH}$, halo , $-\text{alcoxila } \text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{SO}_2\text{-NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{-R}^{11}$, $-\text{cicloalquila } \text{C}_3\text{-C}_{15}$, $-\text{cicloalquênila } \text{C}_4\text{-C}_{15}$, $-\text{bi- ou tricicloalquila } (\text{C}_5\text{-C}_{11})$, $-\text{bi- ou tricicloalquênila } (\text{C}_7\text{-C}_{11})$, $-\text{heterocicloalquila}$ (de 4-20 membros), $-\text{arila } \text{C}_6\text{-C}_{15}$, $-\text{heteroarila}$ (de 5-15 membros), $-\text{ariloxila } \text{C}_6\text{-C}_{15}$ e $-\text{heteroariloxila}$ (de 5 a 15 membros);

onde as referidas alcoxila, cicloalquila, cicloalquênila, bi- ou tricicloalquila, bi- ou tricicloalquênila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, ariloxila e heteroariloxila de R^{1a} estão cada uma opcionalmente independentemente substituídas com de um a seis substituintes indepen-

dentemente selecionados do grupo R^{1b} ;

onde R^{1b} em cada caso é independentemente selecionado de -OH, -alquila C_1-C_{12} , -alquenila C_2-C_{12} , -alquinila C_2-C_{12} , -alcoxila C_1-C_6 , -alcoxialquila C_1-C_{12} -hidroxialquila C_1-C_{12} , -alquenoxila C_2-C_6 , -alquinoxila C_2-C_6 , halo, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -SO₂-NR⁹R¹⁰, -S(O)_n-R¹¹, -cicloalquila C_3-C_{15} , -cicloalquenila C_4-C_{15} , -bi- ou tricicloalquila (C_5-C_{11}), -bi- ou tricicloalquenila (C_7-C_{11}), -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C_6-C_{15} , -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C_6-C_{15} e -heteroariloxila (de 5 a 15 membros);

R^2 é selecionado de H, -alquila C_1-C_6 , -alquenila C_2-C_6 , -cicloalquila C_3-C_8 e -cicloalquenila C_3-C_8 , onde R^2 está opcionalmente independentemente substituído com de um a três substituintes independentemente selecionados de -alquila C_1-C_4 opcionalmente substituída com de um a três átomos halo, -alcoxila C_1-C_4 opcionalmente substituída com de um a três átomos de halogênio, halo e -OH;

ou R^1 e R^2 juntamente com o grupo A quando presente e o átomo de nitrogênio ao qual R^2 está anexado, ou R^1 e R^2 juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual R^1 e R^2 estão anexados quando A é ausente, podem opcionalmente formar um anel com de quatro a oito membros;

R^3 é selecionado de H, -alquila C_1-C_6 , -alquenila C_2-C_6 , -alquinila C_2-C_6 , -cicloalquila C_3-C_6 , -cicloalquenila C_5-C_6 e heterocicloalquila (de 3 a 8 membros), -arila C_6-C_{14} e -heteroarila de (5-14 membros), onde a referida alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, hetero-

cicloalquila, arila ou heteroarila estão cada uma opcionalmente substituídas com de um a três substituintes independentemente selecionados de -alcoxila C_1-C_4 , halo, -OH, -alquila $S(C_1-C_4)$, -alquila C_1-C_4 , $-C(=O)OR^9$, $-SO_2R^9$ e -
 5 heterocicloalquila de (3-8 membros) onde a referida alquila, alcoxila, e heterocicloalquila pode estar adicionalmente substituída por um a seis halo;

R^4 é H, -alquila C_1-C_6 ou halo;

ou R^3 e R^4 podem juntamente com o átomo de carbono
 10 ao qual eles estão ligados opcionalmente formar uma fração selecionada de ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, morfolino, piperidino, pirrolidino, tetraidrofuranoila e peridro-2H-piran, onde a referida fração formada por R^3 e R^4 está opcionalmente substituída com de um a três
 15 substituintes independentemente selecionados de -alquila C_1-C_6 opcionalmente substituída com de um a três átomos halo, -alcoxila C_1-C_6 opcionalmente substituída com de um a três átomos de halogênio, halo, -OH, -CN e alila;

R^6 é selecionado de H, -alquila C_1-C_6 , -alquilenos
 20 C_2-C_6 , -alcoxila C_1-C_6 , halo, -CN, -cicloalquila C_3-C_{12} , -cicloalquenila C_4-C_{12} , heteroarila (de 5-10 membros) e -arila C_6-C_{10} , onde a referida alquila, alquilenos e alcoxila de R^6 estão cada um opcionalmente substituídos com de um a três substituintes independentemente selecionados de halo e -CN,
 25 e onde a referida cicloalquila, cicloalquenila, heteroarila e arila de R^6 estão cada uma opcionalmente independentemente substituídas com de um a três substituintes independentemente selecionados de -alquila C_1-C_4 opcionalmente

substituída com de um a três átomos halo, -alcoxila C_1-C_4 opcionalmente substituída com de um a três átomos de halogênio, halo e -CN;

R^7 é -alquila C_1-C_{20} substituída por -cicloalquila C_3-C_{12} , -cicloalquenila C_4-C_{12} , -bi- ou tricicloalquila (C_5-C_{20}), -bi- ou tricicloalquenila (C_7-C_{20}), -heterocicloalquila (de 3-12 membros), -heterobi- ou heterotricicloalquila (de 7-20 membros), -arila C_6-C_{14} , benzo(heterocicloalquila C_3-C_8), -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C_6-C_{15} e -heteroariloxila (de 5-15 membros) onde R^7 está independentemente substituído com de um a seis substituintes independentemente selecionados de R^{7a} ;

ou R^7 é -cicloalquila C_3-C_{20} , -cicloalquenila C_4-C_{12} , -bi- ou tricicloalquila (C_5-C_{20}), -bi- ou tricicloalquenila (C_7-C_{20}), -heterocicloalquila (de 3-12 membros), -heterobi- ou heterotricicloalquila (de 7-20 membros), -arila C_6-C_{14} , benzo(cicloalquila C_3-C_8), -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C_6-C_{15} e -heteroariloxila (de 5 a 15 membros) substituída por pelo menos uma -alquila C_1-C_{20} , onde a referida cicloalquila, cicloalquenila, bi- ou tricicloalquila, bi- ou tricicloalquenila, heterocicloalquila, heterobi- ou heterotricicloalquila, arila, benzocicloalquila, heteroarila, ariloxila e heteroariloxila está opcionalmente independentemente substituído com de um a seis substituintes independentemente selecionados de R^{7a} ; e onde a referida alquila está substituída por R^{7c} ;

onde R^{7a} em cada caso é independentemente selecionado de -OH, -alquila C_1-C_{12} , -alquenila C_2-C_{12} , -alquinila

C_2-C_{12} , -alcoxila C_1-C_6 , -alcoxialquila C_1-C_{12} , -hidroxialquila C_1-C_{12} , -alquenoxila C_2-C_6 , -alquinoxila C_2-C_6 , halo, -CN, $-NO_2$, $-NR^9R^{10}$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-SO_2-NR^9R^{10}$, $-S(O)_n-R^{11}$, -cicloalquila C_3-C_{15} , -cicloalquenila C_4-C_{15} , -bi- ou tricicloalquila (C_5-C_{11}), -bi- ou tricicloalquenila (C_7-C_{11}), -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C_6-C_{15} , -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C_6-C_{15} e -heteroariloxila (de 5 a 15 membros); onde a referida alquila, alquenila, alquinila, alcoxila, alquenoxila, alquinoxila, cicloalquila, cicloalquenila, bi- ou tricicloalquila, bi- ou tricicloalquenila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, ariloxila e heteroariloxila de R^{7a} estão cada uma opcionalmente independentemente substituídas com de um a seis substituintes independentemente selecionados do grupo R^{7b} ;

onde R^{7b} em cada caso é independentemente selecionado de -OH, -alquila C_1-C_{12} , -alquenila C_2-C_{12} , -alquinila C_2-C_{12} , -alcoxila C_1-C_6 , -alcoxialquila C_1-C_{12} , -hidroxialquila C_1-C_{12} , -alquenoxila C_2-C_6 , -alquinoxila C_2-C_6 , halo, -CN, $-NO_2$, $-NR^9R^{10}$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-SO_2-NR^9R^{10}$, $-S(O)_n-R^{11}$, -cicloalquila C_3-C_{15} , -cicloalquenila C_4-C_{15} , -bi- ou tricicloalquila (C_5-C_{11}), -bi- ou tricicloalquenila (C_7-C_{11}), -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C_6-C_{15} , -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C_6-C_{15} e -heteroariloxila (de 5 a 15 membros);

onde R^{7c} em cada caso é independentemente selecionado de -alcoxila C_1-C_6 , -CN, $-NO_2$, $-NR^9R^{10}$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-SO_2-NR^9R^{10}$, $-S(O)_n-R^{11}$, -cicloalquila C_3-

C₁₅, -cicloalquenila C₄-C₁₅, -bi- ou tricicloalquila (C₅-C₁₁),
 -bi- ou tricicloalquenila (C₇-C₁₁), -heterocicloalquila (de
 4-20 membros), -arila C₆-C₁₅, -heteroarila (de 5-15 membros),
 -ariloxila C₆-C₁₅ e -heteroariloxila (de 5 a 15 membros);

5 onde as referidas alquenoxila, cicloalquila, cicloalquenila,
 bi- ou tricicloalquila, bi- ou tricicloalquenila,
 heterocicloalquila, arila, heteroarila, ariloxila e
 heteroariloxila de R^{7c} estão cada uma opcionalmente
 independentemente substituídas com de um a seis
 10 substituintes independentemente selecionados do grupo R^{7b};

ou R⁶ e R⁷ podem juntamente com os átomos de
 carbono e nitrogênio ao qual eles estão respectivamente
 anexados opcionalmente formar um anel -heterociclilalquila
 de (5-8 membros), um anel -heterocicloalquenila (de 5-8
 15 membros) ou um anel -heteroarila (de 6-8 membros), onde os
 referidos anéis heterocicloalquila, heterocicloalquenila e
 heteroarila estão cada um opcionalmente substituídos com de
 um a três substituintes independentemente selecionados de
 halo, -alquila C₁-C₆, opcionalmente substituídos com de um a
 20 três átomos de halogênio, -alcoxila C₁-C₆ opcionalmente
 substituída com de um a três átomos de halogênio, -hidro-
 xialquila C₁-C₆, -OH, -(CH₂)_{zero-10}NR⁹R¹⁰, -(CH₂)_{zero-10}C(=O)NR⁹R¹⁰,
 -SO₂NR⁹R¹⁰ e -cicloalquila C₃-C₁₂;

R⁹ e R¹⁰ em cada caso são cada um independentemente
 25 selecionados de H, -OH, -alquila C₁-C₁₂, -alquenila C₂-C₁₂, -
 alquinila C₂-C₁₂, -alcoxila C₁-C₆, -alcoxialquila C₁-C₁₂-
 hidroxialquila C₁-C₁₂, -alquenoxila C₂-C₆, -alquinoxila C₂-C₆,
 -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -SO₂-NR¹¹R¹², -S(O)_n-R¹¹, -

cicloalquila C_3-C_{15} , -cicloalquenila C_4-C_{15} , -bi- ou
 tricicloalquila (C_5-C_{11}), bis- ou tricicloalquenila (C_7-C_{11}),
 -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C_6-C_{15} ,
 -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C_6-C_{15} e
 5 -heteroariloxila (de 5-15 membros) onde a referida alquila,
 alquenila, alquinila, alcoxila, alquenoxila, alquinoxila,
 cicloalquila, cicloalquenila, bi- ou tricicloalquila, bi- ou
 tricicloalquenila, heterocicloalquila, arila, heteroarila,
 ariloxila e heteroariloxila de R^9 de R^{10} estão cada uma
 10 opcionalmente independentemente substituídas com de um a seis
 substituintes independentemente selecionados do grupo R^{10a} ;

onde R^{10a} em cada caso é independentemente
 selecionado de -OH, halo, -hidroxialquila C_1-C_{12} , -alcoxila
 C_1-C_6 , -CN, -NO₂, -NR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹,
 15 -SO₂-NR¹¹R¹², -S(O)_nR¹¹, -cicloalquila C_3-C_{15} , -cicloalquenila
 C_4-C_{15} , -bi- ou tricicloalquila (C_5-C_{11}), -bi- ou
 tricicloalquenila (C_7-C_{11}), -heterocicloalquila (de 4-20
 membros), -arila C_6-C_{15} , -heteroarila (de 5-15 membros), -
 ariloxila C_6-C_{15} e -heteroariloxila (de 5 a 15 membros); onde
 20 as referidas alcoxila, cicloalquila, cicloalquenila, bi- ou
 tricicloalquila, bi- ou tricicloalquenila, hetero-
 cicloalquila, arila, heteroarila, ariloxila e heteroari-
 loxila de R^{10a} estão cada uma opcionalmente independentemente
 substituídas com de um a seis substituintes independente-
 25 mente selecionados do grupo R^{10b} ;

onde R^{10b} em cada caso é independentemente
 selecionado de -OH, halo; -alquila C_1-C_{12} , -alquenila C_2-C_{12} ,
 -alquinila C_2-C_{12} , -alcoxila C_1-C_6 , -alcoxialquila C_1-C_{12} -

hidroxialquila C₁-C₁₂, -alquenoxila C₂-C₆, -alquinoxila C₂-C₆, halo, -CN, -NO₂, -NR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -SO₂-NR¹¹R¹², -S(O)_nR¹¹, -cicloalquila C₃-C₁₅, -cicloalquenila C₄-C₁₅, -(C₅-C₁₀) bis- ou tricicloalquila, -bi- ou tricicloalquenila (C₇-C₁₁), -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C₆-C₁₅, -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C₆-C₁₅ e -heteroariloxila (de 5 a 15 membros);

ou NR⁹R¹⁰ pode formar uma heterocicloalquila (de 4-20 membros), heterobi- ou tricicloalquila (de 5-18 membros), heterobi- ou tricicloalquenila (de 5-18 membros), ou -heteroarila (de 5-15 membros), onde as referidas heterocicloalquila, heterobi- ou tricicloalquila, heterobi- ou tricicloalquenila ou heteroarila estão opcionalmente independentemente selecionadas de alquila C₁-C₆, -alquenila C₂-C₆, -alquenila C₂-C₆, -alcoxila C₁-C₆, -alquenoxila C₂-C₆, -alquinoxila C₂-C₆, -hidroxialquila C₁-C₆, -hidroxialquenila C₂-C₆, -hidroxialquenila C₂-C₆, halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹R¹²-C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -S(O)_nR¹¹ e -S(O)_n-NR¹¹R¹²;

R¹¹ e R¹² em cada caso são cada um independentemente selecionados de H, -alquila C₁-C₈, -cicloalquila C₃-C₈, -cicloalquenila C₄-C₈, -bi- ou tricicloalquila (C₅-C₁₁), -bi- ou tricicloalquenila (C₇-C₁₁), heterocicloalquila (de 3 a 8 membros), -arila C₆-C₁₀ e -heteroarila de (5-14 membros), onde a referida alquila de R¹¹ está opcionalmente independentemente substituída com de um a três substituintes independentemente selecionados de -OH, -CN e -cicloalquila C₃-C₈, e onde cada átomo de hidrogênio da referida alquila está opcionalmente substituído com um átomo de halogênio, e

onde as referidas cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila, arila e heteroarila de R^{11} estão cada uma opcionalmente substituídas com de um a três substituintes independentemente selecionados de halo, -alquila C_1-C_8 5 opcionalmente substituída com de um a três átomos halo, -OH, -CN e -cicloalquila C_3-C_8 ; e

n é em cada caso um inteiro independentemente selecionado de zero, 1 e 2; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

10 Em um aspecto da modalidade acima, R^7 é uma -cicloalquila C_4-C_8 , -heterocicloalquila (de 4-10 membros), -arila C_6-C_{14} ou -heteroarila (de 5-15 membros) substituída por a-alquila C_1-C_4 e onde a referida alquila está adicionalmente substituída por R^{7c} , onde R^{7c} é $-NR^9R^{10}$.

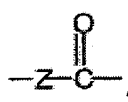
15 Em um outro aspecto da modalidade acima, R^9 é hidrogênio ou metila, R^{10} é -alquila C_1-C_8 ou -cicloalquila C_4-C_8 , onde a referida alquila ou cicloalquila de R^{10} está opcionalmente substituída com de um a seis substituintes selecionados de R^{10a} onde R^{10a} é selecionado de halo, -alquila 20 C_1-C_4 , -cicloalquila C_4-C_8 , -heteroarila (de 5-15 membros) ou -hidroxialquila C_1-C_4 ; ou $-NR^9R^{10}$ é uma -heterocicloalquila (de 4-6 membros) opcionalmente substituída com de um a seis substituintes selecionados de halo, -alquila C_1-C_4 ou -hidroxialquila C_1-C_4 .

25 Em um outro aspecto da modalidade acima, R^7 é uma -alquila C_1-C_8 substituída por uma -cicloalquila C_4-C_8 ; -bi- ou tricicloalquila (C_5-C_{20}), -heterocicloalquila (de 4-8 membros), -heterobi ou heterotricicloalquila (de 7-12

membros), -arila C₆-C₁₄, benzo(cicloalquila C₃-C₈), -hetero-
 arila (de 5-15 membros), onde R⁷ está opcionalmente
 independentemente substituído com de um a seis substituintes
 independentemente selecionados de R^{7a}, onde R^{7a} é -NR⁹R¹⁰,
 5 halo, -alquila C₁-C₄ ou -hidroxialquila C₁-C₄.

Em um outro aspecto da modalidade acima, R⁷ é uma
 -alquila C₁-C₆ substituída por uma -heterocicloalquila (de
 4-8 membros) ou -arila C₆-C₁₄, onde R⁷ está opcionalmente
 independentemente substituído com de um a seis substituintes
 10 independentemente selecionados de R^{7a}, onde R^{7a} é -NR⁹R¹⁰,

halo, -OH, -alquila C₁-C₄ ou -hidroxialquila C₁-C₄,
 onde a referida alquila ou hidroxialquila está opcionalmente
 substituída com de um a seis halo.

Em um outro aspecto da modalidade acima, A é
 15 ausente e R¹ é benzo(C₅-C₆ cicloalquila) opcionalmente
 substituída com de um a três substituintes independentemente
 selecionados de -alquila C₁-C₆, halo e -OH; ou A é ; Z
 é -CH₂, -CH(OH) ou -CH(alquila C₁-C₆) e R¹ é -Alquila C₁-C₁₀,
 -arila C₆-C₁₀ ou heteroarila (de 6-10 membros), onde a
 20 referida alquila, arila e heteroarila estão opcionalmente
 independentemente substituídas com de um a três substituin-
 tes independentemente selecionados de -alquila C₁-C₆, halo e
 -OH; R² é H ou -alquila C₁-C₆; R³ é H, -CH₂CH₂SCH₃, -
 CH₂CH₂CH₃ ou -alquila C₁-C₆; R⁴ é H e R⁶ é H ou -alquila C₁-
 25 C₆.

Em uma outra modalidade, a presente invenção está
 relacionada a compostos de Fórmula I onde A é ausente ou é

selecionado de $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{R}^9 \text{O} \\ \parallel \\ \text{N} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Z} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{Z} \end{array}$ e SO_2 .

Z é selecionado de $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{OH})$, $-\text{CH}(\text{alquila } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{CH}(\text{Alcoxila } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{CH}(\text{NR}^9\text{R}^{10})$, $-\text{CH}(\text{CH}_2(\text{OH}))$, $-\text{CH}(\text{CH}(\text{alquila } \text{C}_1\text{-C}_4)(\text{OH}))$ e $-\text{CH}(\text{C}(\text{alquila } \text{C}_1\text{-C}_4)(\text{alquila } \text{C}_1\text{-C}_4)(\text{OH}))$;

R^1 é selecionado de $-\text{alquila } \text{C}_1\text{-C}_{20}$, $-\text{alquenila } \text{C}_2\text{-C}_{20}$, $-\text{alquinila } \text{C}_2\text{-C}_{20}$, $-\text{alcoxila } \text{C}_1\text{-C}_{20}$, $-\text{alquenoxila } \text{C}_2\text{-C}_{20}$, $-\text{Hidroxialquila } \text{C}_1\text{-C}_{20}$, $-\text{cicloalquila } \text{C}_3\text{-C}_8$, $\text{benzo}(\text{cicloalquila } \text{C}_3\text{-C}_8)$, $\text{benzo}(\text{heterocicloalquila } \text{C}_3\text{-C}_8)$, $-\text{cicloalque-}$
 10 $\text{nila } \text{C}_4\text{-C}_8$, $-\text{bi- ou tricicloalquila } (\text{C}_5\text{-C}_{11})$, $\text{benzo bi- ou tricicloalquila } (\text{C}_5\text{-C}_{11})$, $-\text{bi- ou tricicloalquenila } (\text{C}_7\text{-C}_{11})$, $\text{heterocicloalquila de } (3\text{-}8 \text{ membros})$, $-\text{arila } \text{C}_6\text{-C}_{14}$ e $-\text{heteroarila de } (5\text{-}14 \text{ membros})$, onde R^1 está opcionalmente substituído com R^{1a} ;

15 onde R^{1a} em cada caso é independentemente selecionado de $-\text{OH}$, halo, $-\text{alcoxila } \text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{SO}_2\text{-NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{-R}^{11}$, $-\text{cicloalquila } \text{C}_3\text{-C}_{15}$, $-\text{cicloalquenila } \text{C}_4\text{-C}_{15}$, $-\text{bi- ou trici-}$
 20 $\text{cloalquila } (\text{C}_5\text{-C}_{11})$, ou tricicloalquenila , $-\text{heterocicloalquila (de } 4\text{-}20 \text{ membros)}$, $-\text{arila } \text{C}_6\text{-C}_{15}$, $-\text{heteroarila (de } 5\text{-}15 \text{ membros)}$, $-\text{ariloxila } \text{C}_6\text{-C}_{15}$ e $-\text{heteroariloxila (de } 5 \text{ a } 15 \text{ membros)}$;

onde as referidas alcoxila, cicloalquila, cicloalquenila, bi- ou tricicloalquila, bi- ou tricicloalquenila,
 25 heterocicloalquila, arila, heteroarila, ariloxila e heteroariloxila de R^{1a} estão cada uma opcionalmente independentemente substituídas com de um a seis substituintes

independentemente selecionados do grupo R^{1b} ;

onde R^{1b} em cada caso é independentemente selecionado de -OH, -alquila C_1-C_{12} , -alquenila C_2-C_{12} , -alquinila C_2-C_{12} , -alcoxila C_1-C_6 , -alcoxialquila C_1-C_{12} -hidroxialquila C_1-C_{12} , -alquenoxila C_2-C_6 , -alquinoxila C_2-C_6 , halo, -CN, -
 5 NO_2 , $-NR^9R^{10}$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-SO_2-NR^9R^{10}$, $-S(O)_n-R^{11}$, -cicloalquila C_3-C_{15} , -cicloalquenila C_4-C_{15} , $-(C_5-C_{11})bi-$ ou tricicloalquila, -bi- ou tricicloalquenila (C_7-C_{11}) , -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C_6-C_{15} , -
 10 heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C_6-C_{15} e -heteroariloxila (de 5 a 15 membros);

R^2 é selecionado de H, -alquila C_1-C_6 , -alquenila C_2-C_6 , -cicloalquila C_3-C_8 e cicloalquenila C_3-C_8 , onde R^2 está opcionalmente independentemente substituído com de um a
 15 três substituintes independentemente selecionados de -alquila C_1-C_4 opcionalmente substituída com de um a três átomos halo, -alcoxila C_1-C_4 opcionalmente substituída com de um a três átomos de halogênio, halo e -OH;

ou R^1 e R^2 juntamente com o grupo A quando presente
 20 e o átomo de nitrogênio ao qual R^2 está anexado, ou R^1 e R^2 juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual R^1 e R^2 estão anexados quando A é ausente, podem opcionalmente formar um anel com de quatro a oito membros;

R^3 é selecionado de H, -alquila C_1-C_6 , -alquenila C_2-C_6 , -alquinila C_2-C_6 , -cicloalquila C_3-C_6 , -cicloalquenila C_5-C_6 e heterocicloalquila (de 3 a 8 membros), -arila C_6-C_{14} e heteroarila (de 5-14 membros), onde a referida alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, hetero-
 25

cicloalquila arila ou heteroarila estão cada uma
 opcionalmente substituídas com de um a três substituintes
 independentemente selecionados de -alcoxila C_1-C_4 , halo, -
 OH, -S-alquila (C_1-C_4) -alquila $C_1-C_4-C(=O)OR^9$, $-SO_2R^9$ e -
 5 heterocicloalquila de (3-8 membros) onde a referida alquila,
 alcoxila, e heterocicloalquila pode estar adicionalmente
 substituída por um a seis halogênios;

R^4 é H, -alquila C_1-C_6 ou halo;

ou R^3 e R^4 podem juntamente com o átomo de carbono
 10 ao qual eles estão ligados opcionalmente formar uma fração
 selecionada de ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila,
 cicloexila, morfolino, piperidino, pirrolidino, tetraidro-
 furanoila e peridro-2H-piran, onde a referida fração formada
 por R^3 e R^4 está opcionalmente substituída com de um a três
 15 substituintes independentemente selecionados de -alquila C_1-
 C_6 opcionalmente substituída com de um a três átomos halo, -
 alcoxila C_1-C_6 opcionalmente substituída com de um a três
 átomos de halogênio, halo, -OH, -CN e alila;

R^6 é selecionado de H, -alquila C_1-C_6 , -alquilenos
 20 C_2-C_6 , -alcoxila C_1-C_6 , halo, -CN, -cicloalquila C_3-C_{12} , -
 cicloalquenila C_4-C_{12} , -heteroarila (de 5 a 10 membros) e -
 arila C_6-C_{10} , onde a referida alquila, alquilenos e alcoxila
 de R^6 estão cada um opcionalmente substituídos com de um a
 três substituintes independentemente selecionados de halo e
 25 -CN, e onde a referida cicloalquila, cicloalquenila,
 heteroarila e arila de R^6 estão cada um opcionalmente
 substituídos com de um a três substituintes independente-
 mente selecionados de -alquila C_1-C_4 opcionalmente substi-

tuída com de um a três átomos halo, -alcoxila C_1-C_4 opcionalmente substituída com de um a três átomos de halogênio, halo e -CN;

R^7 é selecionado de -alquila C_1-C_{20} , -alcoxila C_1-C_{20} , -Hidroxiálquila C_1-C_{20} , -cicloalquila C_3-C_{12} , -cicloalquenila C_4-C_{12} , -bi- ou tricicloalquila (C_5-C_{20}), -bi- ou tricicloalquenila (C_7-C_{20}), heterocicloalquila (de 3-12 membros), -heterobi- ou heterotricicloalquila (de 7-20 membros), -arila C_6-C_{14} , -heteroarila (de 5-15 membros)-ariloxila C_6-C_{15} e -heteroariloxila (de 5-15 membros) onde a referida alquila, alquenila, alquinila, alcoxila, alquenoxila, alquinoxila, cicloalquila, cicloalquenila, bi- ou tricicloalquila, bi- ou tricicloalquenila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, ariloxila e heteroariloxila de R^7 estão cada um independentemente substituídos com de um a seis substituintes independentemente selecionados do grupo R^{7a} ou estão cada um independentemente opcionalmente substituídos com de um a seis substituintes independentemente selecionados do grupo R^{7d}

onde R^{7a} em cada caso é independentemente selecionado de -alcoxila C_1-C_6 , -alcoxialquila C_1-C_{12} , - NR^9R^{10} , - $C(=O)NR^9R^{10}$, -cicloalquila C_3-C_{15} , -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C_6-C_{15} , -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C_6-C_{15} e -heteroariloxila (de 5-15 membros) onde a referida alquila, alcoxila, alcoxialquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila heteroarila, ariloxila, e heteroariloxila de R^{7a} são cada um independentemente substituída por R^{7b} ;

onde R^{7d} em cada caso é independentemente selecionado de: -alquenila C_2-C_{12} , -alquinila C_2-C_{12} , -hidroxialquila C_1-C_{12} , -alquenoxila C_2-C_6 , -alquinoxila C_2-C_6 , - NR^9R^{10} , $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-SO_2-NR^9R^{10}$, -cicloalquenila C_4-C_{15} , -bi-
 5 ou tricicloalquila (C_5-C_{11}) , -bi- ou tricicloalquenila (C_7-C_{11}) ; onde as referidas alquenila, alquinila, hidroxialquila, alquenoxila, alquinoxila, cicloalquenila, bi- ou tricicloalquila, bi- ou tricicloalquenila, de R^{7d} estão cada uma opcionalmente independentemente substituídas com de um a
 10 seis substituintes independentemente selecionados do grupo R^{7b} ;

onde R^{7b} em cada caso é independentemente selecionado de -alquenila C_2-C_{12} , -alquinila C_2-C_{12} , -alcoxila C_1-C_6 , -alcoxialquila C_1-C_{12} -hidroxialquila C_1-C_{12} , -alqueno-
 15 xila C_2-C_6 , -alquinoxila C_2-C_6 , halo, -CN, $-NO_2$, $-NR^9R^{10}$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-SO_2-NR^9R^{10}$, $-S(O)_n-R^{11}$, -cicloalquila C_3-C_{15} , -cicloalquenila C_4-C_{15} , -bi- ou tricicloalquila (C_5-C_{11}) , -bi- ou tricicloalquenila (C_7-C_{11}) , -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C_6-C_{15} , -
 20 heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C_6-C_{15} e -heteroariloxila (de 5 a 15 membros);

ou R^6 e R^7 podem juntamente com os átomos de carbono e nitrogênio ao qual eles estão respectivamente anexados opcionalmente formam um anel heterociclilalquila
 25 (de 5-8 membros), um anel heterocicloalquenila (de 5-8 membros) ou um anel heteroarila (de 6-8 membros), onde os referidos anéis heterocicloalquila, heterocicloalquenila e heteroarila estão cada um opcionalmente substituídos com de

um a três substituintes independentemente selecionados de halo, -alquila C_1-C_6 , opcionalmente substituídos com de um a três átomos de halogênio, -alcoxila C_1-C_6 opcionalmente substituída com de um a três átomos de halogênio, -hidroxialquila C_1-C_6 , -OH, $-(CH_2)_{\text{zero}-10}NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_{\text{zero}-10}C(=O)NR^9R^{10}$, $-SO_2NR^9R^{10}$ e -cicloalquila C_3-C_{12} ;

R^9 e R^{10} em cada caso são cada um independentemente selecionados de -H, $-C(=O)R^{13}$ ou -alquila C_1-C_{20} , onde pelo menos um de R^9 e R^{10} são $-C(=O)R^{13}$ ou -alquila C_1-C_{20} , e onde cada-alquila C_1-C_{20} está substituída com R^{10a}

onde R^{10a} em cada caso é independentemente selecionado de -alcoxila C_1-C_6 , -CN, $-NO_2$, $-NR^{11}R^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-SO_2-NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_n-R^{11}$, -cicloalquila C_3-C_{15} , -cicloalquenila C_4-C_{15} , -bi- ou tricicloalquila (C_5-C_{11}), -bi- ou tricicloalquenila (C_7-C_{11}), -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C_6-C_{15} , -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C_6-C_{15} e -heteroariloxila (de 5 a 15 membros); onde as referidas alcoxila, cicloalquila, cicloalquenila, bi- ou tricicloalquila, bi- ou tricicloalquenila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, ariloxila e heteroariloxila de R^{10a} estão cada uma opcionalmente independentemente substituídas com de um a seis substituintes independentemente selecionados do grupo R^{10b}

onde R^{10b} em cada caso é independentemente selecionado de -OH, -alquila C_1-C_{12} , -alquenila C_2-C_{12} , -alquinila C_2-C_{12} , -alcoxila C_1-C_6 , -alcoxialquila C_1-C_{12} -hidroxialquila C_1-C_{12} , -alquenoxila C_2-C_6 , -alquinoxila C_2-C_6 , halo, -CN, $-NO_2$, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$,

-SO₂-NR¹¹R¹², -S(O)_nR¹¹, -cicloalquila C₃-C₁₅, -cicloalquenila C₄-C₁₅, -bi- ou tricicloalquila (C₅-C₁₁), -bi- ou tricicloalquenila (C₇-C₁₁), -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C₆-C₁₅, -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C₆-C₁₅ e -heteroariloxila (de 5 a 15 membros)

ou NR⁹R¹⁰ podem formar uma heterocicloalquila (de 4-20 membros), heterobi- ou tricicloalquila (de 5-18 membros), heterobi- ou tricicloalquenila (de 5-18 membros), ou -heteroarila (de 5-15 membros), onde as referidas heterocicloalquila, heterobi- ou tricicloalquila, heterobi- ou tricicloalquenila ou heteroarila estão opcionalmente independentemente substituídas com de um a seis substituintes independentemente selecionados de -alquila C₁-C₆, -alquenila C₂-C₆, -alquenila C₂-C₆, -alcoxila C₁-C₆, -alquenoxila C₂-C₆, -alquinoxila C₂-C₆, -hidroxialquila C₁-C₆, -hidroxialquenila C₂-C₆, -hidroxialquenila C₂-C₆, halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR¹¹R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -C(=O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)_nR¹¹ e -S(O)_nNR¹¹R¹²;

R¹¹ e R¹² em cada caso são cada um independentemente selecionados de H, -alquila C₁-C₈, -cicloalquila C₃-C₈, -cicloalquenila C₄-C₈, bi- ou tricicloalquila (C₅-C₁₁), -bi- ou tricicloalquenila (C₇-C₁₁), heterocicloalquila (de 3 a 8 membros), -arila C₆-C₁₀ e heteroarila (de 5-14 membros), onde a referida alquila de R¹¹ e R¹² está opcionalmente independentemente substituída com de um a três substituintes independentemente selecionados de -OH, -CN e -cicloalquila C₃-C₈, e onde cada átomo de hidrogênio da referida alquila está opcionalmente

substituído com um átomo de halogênio, e onde as referidas cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila, arila e heteroarila de R^{11} e R^{12} estão cada um opcionalmente substituídos com de um a três substituintes independentemente selecionados de halo, $-C_1-C_8$ aikil
 5 opcionalmente substituída com de um a três átomos de halogênio, $-OH$, $-CN$ e $-cicloalquila C_3-C_8$;

R^{13} é em cada caso é independentemente selecionado de alquila substituída por $-alcoxila C_1-C_{12}$, $-cicloalquila$
 10 C_3-C_{15} , $-cicloalquenila C_4-C_{15}$, $-bi-$ ou $tricicloalquila (C_5-C_{11})$, $-bi-$ ou $tricicloalquenila (C_7-C_{11})$, $-heterocicloalquila$ (de 4-20 membros), $-arila C_6-C_{15}$, $-heteroarila$ (de 5-15 membros), $-ariloxila C_6-C_{15}$ e $-heteroariloxila$ (de 5 a 15 membros); onde as referidas alcoxila, cicloalquila, cicloalquenila, $bi-$ ou $tricicloalquila$, $bi-$ ou $tricicloalquenila$, heterocicloalquila, arila, heteroarila, ariloxila e heteroariloxila de R^{13} está opcionalmente substituído com one to three substituintes independentemente selecionados de halo, $-alquila C_1-C_8$ opcionalmente
 15 substituída com de um a três átomos halo, $-OH$, $-CN$ e $-cicloalquila C_3-C_8$;

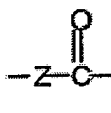
n é em cada caso um inteiro independentemente selecionado de zero, 1 e 2;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

25 Em um aspecto da modalidade acima, R^7 é uma $-alquila C_1-C_8$ substituída por R^{7a} ; R^{7a} é $-NR^9R^{10}$; R^9 é H ou metila; R^{10} é uma $-alquila C_1-C_8$; R^{10a} é $-alcoxila C_1-C_6$, $-cicloalquila C_4-C_8$, $-heterocicloalquila$ (de 4-8 membros), $-$

arila C₆-C₁₅ ou -heteroarila (de 5-15 membros), onde as referidas alcoxila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila de R^{10a} estão cada uma opcionalmente independentemente substituídas com de um a seis substituintes independentemente selecionados do grupo R^{10b}; onde R^{10b} é halo, -OH, -alquila C₁-C₄ ou -hidroxialquila C₁-C₄, onde a referida alquila ou hidroxialquila de R^{10b} está opcionalmente substituído com de um a seis halo.

Em um outro aspecto da modalidade acima, R⁷ é uma -alquila C₁-C₈ substituída por R^{7a}; R^{7a} é -C(=O)NR⁹R¹⁰; R⁹ é H ou metila; R¹⁰ é uma -alquila C₁-C₈; R^{10a} é -alcoxila C₁-C₆, -cicloalquila C₄-C₈, -heterocicloalquila (de 4-8 membros), -arila C₆-C₁₅ ou -heteroarila (de 5-15 membros), onde as referidas alcoxila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, ariloxila e heteroariloxila de R^{10a} estão cada uma opcionalmente independentemente substituídas com de um a seis substituintes independentemente selecionados do grupo R^{10b}; onde R^{10b} é halo, -OH, -alquila C₁-C₄ ou -C₁-C₄ hidroxialquila, onde a referida alquila ou hidroxialquila de R^{10b} está opcionalmente substituído com de um a seis halo.

Em um outro aspecto da modalidade acima A é ausente e R¹ é benzo(C₅-C₆ cicloalquila) opcionalmente substituída com de um a três substituintes independentemente selecionados de alquila C₁-C₆, halo e OH; ou A é ; Z é -CH₂, -CH(OH) ou -CH(alquila C₁-C₆) e R¹ é alquila C₁-C₁₀, arila C₆-C₁₀ ou heteroarila (de 6-10 membros), onde a referida alquila, arila e heteroarila estão opcionalmente

independentemente substituídas com de um a três substituintes independentemente selecionados de alquila C₁-C₆, halo e OH; R² é H ou alquila C₁-C₆; R³ é H, -CH₂CH₂SCH₃, -CH₂CH₂OCH₃ ou alquila C₁-C₆; R⁴ é H e R⁶ é H ou alquila C₁-C₆.

5 Em uma outra modalidade, a presente invenção está relacionada a compostos de Fórmula I onde A é ausente ou é

selecionado de $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{R}^9 \\ \parallel \\ \text{N}-\text{C}- \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{Z}-\text{C}- \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ -\text{Z}-\text{C}- \end{array}$ e SO₂;

Z é selecionado de -CH₂, -CH(OH), -CH(alquila C₁-C₆), -CH(Alcoxila C₁-C₆), -CH(NR⁹R¹⁰), -CH(CH₂(OH)), -CH(CH(alquila C₁-C₄)(OH)) e -CH(C(alquila C₁-C₄)(alquila C₁-C₄)(OH));

R¹ é selecionado de -alquila C₁-C₂₀, -alquenila C₂-C₂₀, -alquinila C₂-C₂₀, -alcoxila C₁-C₂₀, -alquenoxila C₂-C₂₀, -Hidroxiálquila C₁-C₂₀, -cicloalquila C₃-C₈, benzo(cicloalquila C₃-C₈), benzo(heterocicloalquila C₃-C₈), -cicloalquenila C₄-C₈, -bi- ou tricicloalquila (C₅-C₁₁), benzobi- ou tricicloalquila (C₅-C₁₁), -bi- ou tricicloalquenila (C₇-C₁₁), -heterocicloalquila de (3-8 membros), -arila C₆-C₁₄ e -heteroarila (de 5-14 membros), onde R¹ está opcionalmente substituído com R^{1a};

onde R^{1a} em cada caso é independentemente selecionado de -OH, halo, -alcoxila C₁-C₆, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -SO₂-NR⁹R¹⁰, -S(O)_n-R¹¹, -cicloalquila C₃-C₁₅, -cicloalquenila C₄-C₁₅, -bi- ou tricicloalquila (C₅-C₁₁), -bi- ou tricicloalquenila (C₇-C₁₁), -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C₆-C₁₅, -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C₆-C₁₅ e -

heteroariloxila (de 5-15 membros)

onde as referidas alcoxila, cicloalquila, cicloalquenila, bi- ou tricicloalquila, bi- ou tricicloalquenila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, ariloxila e heteroariloxila de R^{1a} estão cada uma opcionalmente independentemente substituídas com de um a seis substituintes independentemente selecionados do grupo R^{1b} ;

onde R^{1b} em cada caso é independentemente selecionado de -OH, -alquila C_1-C_{12} , -alquenila C_2-C_{12} , -alquinila C_2-C_{12} , -alcoxila C_1-C_6 , -alcoxialquila C_1-C_{12} , -hidroxialquila C_1-C_{12} , -alquenoxila C_2-C_6 , -alquinoxila C_2-C_6 , halo, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -SO₂-NR⁹R¹⁰, -S(O)_n-R¹¹, -cicloalquila C_3-C_{15} , -cicloalquenila C_4-C_{15} , -bi- ou tricicloalquila (C_5-C_{11}), -bi- ou tricicloalquenila (C_7-C_{11}), -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C_6-C_{15} , -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C_6-C_{15} e -heteroariloxila (de 5 a 15 membros);

R^2 é selecionado de H, -alquila C_1-C_6 , -alquenila C_2-C_6 , -cicloalquila C_3-C_8 e -cicloalquenila C_3-C_8 , onde R^2 está opcionalmente independentemente substituído com de um a três substituintes independentemente selecionados de -alquila C_1-C_4 opcionalmente substituída com de um a três átomos halo, -alcoxila C_1-C_4 opcionalmente substituída com de um a três átomos de halogênio, halo e -OH;

ou R^1 e R^2 juntamente com o grupo A quando presente e o átomo de nitrogênio ao qual R^2 está anexado, ou R^1 e R^2 juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual R^1 e R^2 estão anexados quando A é ausente, podem opcionalmente formar um

anel com de quatro a oito membros;

R^3 é selecionado de -arila C_6-C_{14} e heteroarila (de 5-14 membros), onde as referidas arila ou heteroarila estão cada uma opcionalmente substituídas com de um a três substituintes independentemente selecionados de -alcoxila C_1-C_4 , halo, -OH, -S-alquila(C_1-C_4), -alquila C_1-C_4 , -C(=O)OR⁹, -SO₂R⁹ e heterocicloalquila (de 3 a 8 membros) onde a referida alquila, alcoxila, e heterocicloalquila pode estar adicionalmente substituída por um a seis halo; R^4 é H, -alquila C_1-C_6 ou halo; ou R^3 e R^4 podem juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados opcionalmente formar uma fração selecionada de ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, morfolino, piperidino, pirrolidino, tetraidrofuranoila e peridro-2H-piran, onde a referida fração formada por R^3 e R^4 está opcionalmente substituída com de um a três substituintes independentemente selecionados de -alquila C_1-C_6 opcionalmente substituída com de um a três átomos halo, -alcoxila C_1-C_6 opcionalmente substituída com de um a três átomos de halogênio, halo, -OH, -CN e alila;

R^6 é selecionado de H, -alquila C_1-C_6 , -alquileno C_2-C_6 , -alcoxila C_1-C_6 , halo, -CN, -cicloalquila C_3-C_{12} , -cicloalquenila C_4-C_{12} , heteroarila (de 5 a 10 membros) e -arila C_6-C_{10} , onde a referida alquila, alquileno e alcoxila de R^6 estão cada um opcionalmente substituídos com de um a três substituintes independentemente selecionados de halo e -CN, e onde a referida cicloalquila, cicloalquenila, heteroarila e arila de R^6 estão cada um opcionalmente

substituídos com de um a três substituintes independentemente selecionados de -alquila C₁-C₄ opcionalmente substituída com de um a três átomos de halogênio, -alcoxila C₁-C₄ opcionalmente substituída com de um a três átomos de halogênio, halo e -CN;

R⁷ é selecionado de H, -alquila C₁-C₂₀, -alcoxila C₁-C₂₀, -Hidroxiálquila C₁-C₂₀, -cicloalquila C₃-C₁₂, -cicloalquenila C₄-C₁₂, bi ou tricicloalquila (C₅-C₂₀), -bi- ou tricicloalquenila (C₇-C₂₀), heterocicloalquila (de 3-12 membros), -heterobi- ou heterotricicloalquila (de 7-20 membros), -arila C₆-C₁₄ e -heteroarila (de 5-15 membros), onde a referida alquila, alquenila, alquinila, alcoxila, alquenoxila, alquinoxila, cicloalquila, cicloalquenila, bi- ou tricicloalquila, bi- ou tricicloalquenila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, ariloxila e heteroariloxila de R⁷ estão cada uma opcionalmente independentemente substituídas com de um a seis substituintes independentemente selecionados do grupo R^{7a};

onde R^{7a} em cada caso é independentemente selecionado de -OH, -alquila C₁-C₁₂, -alquenila C₂-C₁₂, -alquinila C₂-C₁₂, -alcoxila C₁-C₆, -alcoxialquila C₁-C₁₂, -hidroxialquila C₁-C₁₂, -alquenoxila C₂-C₆, -alquinoxila C₂-C₆, halo, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -SO₂-NR⁹R¹⁰, -S(O)_n-R¹¹, -cicloalquila C₃-C₁₅, -cicloalquenila C₄-C₁₅, -bi- ou tricicloalquila (C₅-C₁₁), -bi- ou tricicloalquenila (C₇-C₁₁), -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C₆-C₁₅, -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C₆-C₁₅ e -heteroariloxila (de 5 a 15 membros); onde

a referida alquila, alquenila, alquinila, alcoxila, alquenoxila, alquinoxila, cicloalquila, cicloalquenila, bi- ou tricicloalquila, bi- ou tricicloalquenila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, ariloxila e heteroariloxila de
 5 R^{7a} estão cada uma opcionalmente independentemente substituídas com de um a seis substituintes independentemente selecionados do grupo R^{7b} ;

onde R^{7b} em cada caso é independentemente selecionado de -OH, -alquila C_1-C_{12} , -alquenila C_2-C_{12} , -
 10 alquinila C_2-C_{12} , -alcoxila C_1-C_6 , -alcoxialquila C_1-C_{12} -hidroxialquila C_1-C_{12} , -alquenoxila C_2-C_6 , -alquinoxila C_2-C_6 , halo, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -SO₂-NR⁹R¹⁰, -S(O)_n-R¹¹, -cicloalquila C_3-C_{15} , -cicloalquenila C_4-C_{15} , -bi- ou tricicloalquila (C_5-C_{11}), -bi- ou triciclo-
 15 alquenila (C_7-C_{11}), -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C_6-C_{15} , -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C_6-C_{15} e -heteroariloxila (de 5 a 15 membros);

ou R^6 e R^7 podem juntamente com os átomos de carbono e nitrogênio ao qual eles estão respectivamente
 20 anexados opcionalmente formam um anel heterociclilalquila (de 5-8 membros), um anel heterocicloalquenila (de 5-8 membros) ou um anel heteroarila (de 6-8 membros), onde os referidos anéis heterocicloalquila, heterocicloalquenila e heteroarila estão cada um opcionalmente substituídos com de
 25 um a três substituintes independentemente selecionados de halo, -alquila C_1-C_6 , opcionalmente substituídos com de um a três átomos de halogênio, -alcoxila C_1-C_6 opcionalmente substituída com de um a três átomos de halogênio, -

hidroxialquila C_1-C_6 , $-OH$, $-(CH_2)_{zero-10}NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_{zero-10}C(=O)NR^9R^{10}$, $-SO_2NR^9R^{10}$ e $-cicloalquila C_3-C_{12}$;

R^9 e R^{10} em cada caso são cada um independentemente selecionados de H , $-OH$, $-alquila C_1-C_{12}$, $-alquenila C_2-C_{12}$, $-alquinila C_2-C_{12}$, $-alcoxila C_1-C_6$, $-alcoxialquila C_1-C_{12}$,
5 $-hidroxialquila C_1-C_{12}$,

$-alquenoxila C_2-C_6$, $-alquinoxila C_2-C_6$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-SO_2-NR^{10}R^{11}$, $-S(O)_n-R^{11}$, $-cicloalquila C_3-C_{15}$, $-cicloalquenila C_4-C_{15}$, $-bi-$ ou
10 $-tricicloalquila (C_5-C_{11})$, $-bi-$ ou $-tricicloalquenila (C_7-C_{11})$, $-heterocicloalquila$ (de 4-20 membros), $-arila C_6-C_{15}$, $-heteroarila$ (de 5-15 membros), $-ariloxila C_6-C_{15}$ e $-heteroariloxila$ (de 5-15 membros) onde a referida alquila, alquenila, alquinila, alcoxila, alquenoxila, alquinoxila,
15 $-cicloalquila$, $-cicloalquenila$, $-bi-$ ou $-tricicloalquila$, $-bi-$ ou $-tricicloalquenila$, $-heterocicloalquila$, $-arila$, $-heteroarila$, $-ariloxila$ e $-heteroariloxila$ de R^9 de R^{10} estão cada uma opcionalmente independentemente substituídas com de um a seis substituintes independentemente selecionados do grupo
20 R^{10a} ;

onde R^{10a} em cada caso é independentemente selecionado de $-OH$, $halo$, $-alcoxila C_1-C_6$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-SO_2-NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_n-R^{11}$, $-cicloalquila C_3-C_{15}$, $-cicloalquenila C_4-C_{15}$, ou
25 $-tricicloalquila$, $-bi-$ ou $-tricicloalquenila (C_7-C_{11})$, $-heterocicloalquila$ (de 4-20 membros), $-arila C_6-C_{15}$, $-heteroarila$ (de 5-15 membros), $-ariloxila C_6-C_{15}$ e $-heteroariloxila$ (de 5 a 15 membros); onde as referidas

alcoxila, cicloalquila, cicloalquenila, bi- ou tricicloalquila, bi- ou tricicloalquenila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, ariloxila e heteroariloxila de R^{10a} estão cada uma opcionalmente independentemente substituídas com de
 5 um a seis substituintes independentemente selecionados do grupo R^{10b} ;

onde R^{10b} em cada caso é independentemente selecionado de -OH, halo; -alquila C_1-C_{12} , -alquenila C_2-C_{12} , -alquinila C_2-C_{12} , -alcoxila C_1-C_6 , -alcoxialquila C_1-C_{12} -
 10 hidroxialquila C_1-C_{12} , -alquenoxila C_2-C_6 , -alquinoxila C_2-C_6 , halo, -CN, -NO₂, -NR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -SO₂-NR¹¹R¹², -S(O)_n-R¹¹, -cicloalquila C_3-C_{15} , -cicloalquenila C_4-C_{15} , -bi- ou tricicloalquila (C_5-C_{11}), -bi- ou tricicloalquenila (C_7-C_{11}), -heterocicloalquila (de 4-20
 15 membros), -arila C_6-C_{15} , -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C_6-C_{15} e -heteroariloxila (de 5 a 15 membros);

ou NR⁹R¹⁰ pode formar uma -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -heterobi- ou tricicloalquila (de 5-18 membros), -heterobi- ou tricicloalquenila (de 5-18 membros),
 20 ou -heteroarila (de 5-15 membros), onde as referidas heterocicloalquila, heterobi- ou tricicloalquila, heterobi- ou tricicloalquenila ou heteroarila estão opcionalmente independentemente substituídas com de um a seis substituintes independentemente selecionados de -alquila C_1-C_6 , -
 25 alquenila C_2-C_6 , -alquenila C_2-C_6 , -alcoxila C_1-C_6 , -alquenoxila C_2-C_6 , -alquinoxila C_2-C_6 , -hidroxialquila C_1-C_6 , -hidroxialquenila C_2-C_6 , -hidroxialquenila C_2-C_6 , halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -

$S(O)_nR^{11}$ e $-S(O)_nNR^{11}R^{12}$;

onde R^{11} e R^{12} em cada caso são cada um independentemente selecionados de H, -alquila C_1-C_8 , -cicloalquila C_3-C_8 , -cicloalquenila C_4-C_8 , -bi- ou tricicloalquila (C_5-C_{11}), -bi- ou tricicloalquenila (C_7-C_{11}), heterocicloalquila de (3-8 membros)-, -arila C_6-C_{10} e -heteroarila de (5-14 membros), onde a referida alquila de R^{11} está opcionalmente independentemente substituído com de um a três substituintes independentemente selecionados de -OH, -CN e -cicloalquila C_3-C_8 , e onde cada átomo de hidrogênio da referida alquila está opcionalmente substituído com um átomo de halogênio, e onde as referidas cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila, arila e heteroarila de R^{11} estão cada um opcionalmente independentemente substituídas com de um a três substituintes independentemente selecionados de halo, -alquila C_1-C_8 opcionalmente substituída com de um a três átomos de halogênio, -OH, -CN e -cicloalquila C_3-C_8 ;

e n é em cada caso um inteiro independentemente selecionado de zero, 1 e 2;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Em uma outra modalidade, a presente invenção está relacionada a compostos de Fórmula I, onde A é ausente;

R^1 é -alquila C_1-C_{20} ; onde R^1 está independentemente substituído com de um a seis substituintes independentemente selecionados de R^{1A} ;

onde R^{1A} em cada caso é independentemente selecionado de -alcoxila C_1-C_6 , -CN, -cicloalquila C_3-C_{15} , -cicloalquenila C_4-C_{15} , -bi- ou tricicloalquila (C_5-C_{11}), -bi-

ou tricicloalquenila (C_7-C_{11}), heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C_6-C_{15} , -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C_6-C_{15} e -heteroariloxila (de 5 a 15 membros);

onde a referida cicloalquila, cicloalquenila, bi-
 5 ou tricicloalquila, bi- ou tricicloalquenila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, ariloxila e heteroariloxila de R^{1a} estão cada uma opcionalmente independentemente substituídas com de um a seis substituintes independentemente selecionados do grupo R^{1b} ;

10 onde R^{1b} em cada caso é independentemente selecionado de -OH, -alquila C_1-C_{12} , -alquenila C_2-C_{12} , -alquinila C_2-C_{12} , -alcoxila C_1-C_6 , -alcoxialquila C_1-C_{12} -hidroxialquila C_1-C_{12} , -alquenoxila C_2-C_6 , -alquinoxila C_2-C_6 , halo, -CN, - NO_2 , - NR^9R^{10} , - $C(=O)NR^9R^{10}$, - $C(=O)R^{11}$, - $C(=O)OR^{12}$, - $SO_2-NR^9R^{10}$, -
 15 $S(O)_n-R^{11}$, -cicloalquila C_3-C_{15} , -cicloalquenila C_4-C_{15} , -bi- ou tricicloalquila (C_5-C_{11}), -bi- ou tricicloalquenila (C_7-C_{11}), -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C_6-C_{15} , -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C_6-C_{15} e -heteroariloxila (de 5 a 15 membros);

20 R^2 é selecionado de H, -alquila C_1-C_6 , -alquenila C_2-C_6 , -cicloalquila C_3-C_8 e -cicloalquenila C_3-C_8 , onde R^2 está opcionalmente independentemente substituído com de um a três substituintes independentemente selecionados de -alquila C_1-C_4 opcionalmente substituída com de um a três
 25 átomos halo, -alcoxila C_1-C_4 opcionalmente substituída com de um a três átomos de halogênio, halo e -OH;

R^3 é selecionado de H, -alquila C_1-C_6 , -alquenila C_2-C_6 , -alquinila C_2-C_6 , -cicloalquila C_3-C_6 , -cicloalquenila

C₅-C₆ e heterocicloalquila (de 3 a 8 membros), -arila C₆-C₁₄ e heteroarila (de 5-14 membros), onde a referida alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila arila ou heteroarila estão cada uma opcionalmente substituídas com de um a três substituintes independentemente selecionados de -alcoxila C₁-C₄, halo, -OH, -S-alquila (C₁-C₄), -alquila C₁-C₄, -C(=O)OR⁹, -

SO₂R⁹ e heterocicloalquila (de 3 a 8 membros) onde a referida alquila, alcoxila, e heterocicloalquila pode estar adicionalmente substituída por um a seis halo;

R⁴ é H, -alquila C₁-C₆ ou halo;

ou R³ e R⁴ podem juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados opcionalmente formar uma fração selecionada de ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, morfolino, piperidino, pirrolidino, tetraidrofuranoila e peridro-2H-piran, onde a referida fração formada por R³ e R⁴ está opcionalmente substituída com de um a três substituintes independentemente selecionados de -alquila C₁-C₆ opcionalmente substituída com de um a três átomos halo, -alcoxila C₁-C₆ opcionalmente substituída com de um a três átomos de halogênio, halo, -OH, -CN e alila;

R⁶ é selecionado de H, -alquila C₁-C₆, -alquilenos C₂-C₆, -alcoxila C₁-C₆, halo, -CN, -cicloalquila C₃-C₁₂, -cicloalquenila C₄-C₁₂, heteroarila (de 5 a 10 membros) e -arila C₆-C₁₀, onde a referida alquila, alquilenos e alcoxila de R⁶ estão cada um opcionalmente substituídos com de um a três substituintes independentemente selecionados de halo e -CN, e onde a referida cicloalquila, cicloalquenila,

heteroarila e arila de R^6 estão cada um opcionalmente substituídos com de um a três substituintes independentemente selecionados de -alquila C_1-C_4 opcionalmente substituída com de um a três átomos halo, -alcoxila C_1-C_4 5 opcionalmente substituída com de um a três átomos de halogênio, halo e -CN;

R^7 é selecionado de H, -alquila C_1-C_{20} , -alcoxila C_1-C_{20} , -Hidroxialquila C_1-C_{20} , -cicloalquila C_3-C_{12} , -cicloalquenila C_4-C_{12} , -bi- ou tricicloalquila (C_5-C_{20}), -bi- ou 10 tricicloalquenila (C_7-C_{20}), heterocicloalquila (de 3-12 membros), heterobi- ou heterotricicloalquila (de 7-20 membros), -arila C_6-C_{14} e heteroarila (de 5-15 membros), onde a referida alquila, alquenila, alquinila, alcoxila, alquenoxila, alquinoxila, cicloalquila, cicloalquenila, bi- 15 ou tricicloalquila, bi- ou tricicloalquenila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, ariloxila e heteroariloxila de R^7 estão cada uma opcionalmente independentemente substituídas com de um a seis substituintes independentemente selecionados do grupo R^{7a} ;

20 onde R^{7a} em cada caso é independentemente selecionado de -OH, -alquila C_1-C_{12} , -alquenila C_2-C_{12} , -alquinila C_2-C_{12} , -alcoxila C_1-C_6 , -alcoxialquila C_1-C_{12} , -hidroxialquila C_1-C_{12} , -alquenoxila C_2-C_6 , -alquinoxila C_2-C_6 , halo, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -SO₂- 25 NR⁹R¹⁰, -S(O)_n-R¹¹, -cicloalquila C_3-C_{15} , -cicloalquenila C_4-C_{15} , -bi- ou tricicloalquila (C_5-C_{11}), -bi- ou tricicloalquenila (C_7-C_{11}), -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C_6-C_{15} , -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C_6 -

C₁₅ e -heteroariloxila (de 5 a 15 membros); onde a referida alquila, alquenila, alquinila, alcoxila, alquenoxila, alquinoxila, cicloalquila, cicloalquenila, bi- ou tricicloalquila, bi- ou tricicloalquenila, heterociclo-
 5 alquila, arila, heteroarila, ariloxila e heteroariloxila de R^{7a} estão cada uma opcionalmente independentemente substituídas com de um a seis substituintes independentemente selecionados do grupo R^{7b};

onde R^{7b} em cada caso é independentemente selecionado de -OH, -alquila C₁-C₁₂, -alquenila C₂-C₁₂, -alquinila C₂-C₁₂, -alcoxila C₁-C₆, -alcoxialquila C₁-C₁₂, -hidroxialquila C₁-C₁₂, -alquenoxila C₂-C₆, -alquinoxila C₂-C₆, halo, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -SO₂-NR⁹R¹⁰, -S(O)_n-R¹¹, -cicloalquila C₃-C₁₅, -cicloalquenila C₄-
 10 C₁₅, -bi- ou tricicloalquila (C₅-C₁₁), -bi- ou tricicloalquenila (C₇-C₁₁), -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C₆-C₁₅, -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C₆-C₁₅ e -heteroariloxila (de 5 a 15 membros);

ou R⁶ e R⁷ podem juntamente com os átomos de carbono e nitrogênio ao qual eles estão respectivamente anexados opcionalmente formar um anel -heterociclilalquila de (5-8 membros), um anel -heterocicloalquenila (de 5-8 membros) ou um anel -heteroarila (de 6-8 membros), onde os referidos anéis heterocicloalquila, heterocicloalquenila e
 25 heteroarila estão cada um opcionalmente substituídos com de um a três substituintes independentemente selecionados de halo, -alquila C₁-C₆, opcionalmente substituídos com de um a três átomos de halogênio, -alcoxila C₁-C₆ opcionalmente

substituída com de um a três átomos de halogênio, -hidroxialquila C_1-C_6 , -OH, $-(CH_2)_{\text{zero-10}}NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_{\text{zero-10}}C(=O)NR^9R^{10}$, $-SO_2NR^9R^{10}$ e -cicloalquila C_3-C_{12} ;

R^9 e R^{10} em cada caso são cada um independentemente
 5 selecionados de H, -OH, -alquila C_1-C_{12} , -alquenila C_2-C_{12} , -alquinila C_2-C_{12} , -alcoxila C_1-C_6 , -alcoxialquila C_1-C_{12} -hidroxialquila C_1-C_{12} , -alquenoxila C_2-C_6 , -alquinoxila C_2-C_6 , $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-SO_2-NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_n-R^{11}$, -cicloalquila C_3-C_{15} , -cicloalquenila C_4-C_{15} , -bi- ou
 10 tricicloalquila (C_5-C_{11}), -bi- ou tricicloalquenila (C_7-C_{11}), -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C_6-C_{15} , -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C_6-C_{15} e -heteroariloxila (de 5-15 membros) onde a referida alquila, alquenila, alquinila, alcoxila, alquenoxila, alquinoxila,
 15 cicloalquila, cicloalquenila, bi- ou tricicloalquila, bi- ou tricicloalquenila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, ariloxila e heteroariloxila de R^9 de R^{10} estão cada uma opcionalmente independentemente substituídas com de um a seis substituintes independentemente selecionados do grupo
 20 R^{10a} ;

onde R^{10a} em cada caso é independentemente selecionado de -OH, Halo, -alcoxila C_1-C_6 , -CN, $-NO_2$, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(O)OR^{12}$, $-SO_2-NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_n-R^{11}$, -cicloalquila C_3-C_{15} , -cicloalquenila C_4-C_{15} , -bi-
 25 ou tricicloalquila (C_5-C_{11}), -bi- ou tricicloalquenila (C_7-C_{11}), -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C_6-C_{15} , -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C_6-C_{15} e -heteroariloxila (de 5 a 15 membros); onde as referidas

alcoxila, cicloalquila, cicloalquenila, bi- ou tricicloalquila, bi- ou tricicloalquenila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, ariloxila e heteroariloxila de R^{10a} estão cada uma opcionalmente independentemente substituídas com de
 5 um a seis substituintes independentemente selecionados do grupo R^{10b} ;

onde R^{10b} em cada caso é independentemente selecionado de -OH, halo; -alquila C_1-C_{12} , -alquenila C_2-C_{12} , -alquinila C_2-C_{12} , -alcoxila C_1-C_6 , -alcoxialquila C_1-C_{12} -
 10 hidroxialquila C_1-C_{12} , -alquenoxila C_2-C_6 , -alquinoxila C_2-C_6 , halo, -CN, -NO₂, -NR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -SO₂-NR¹¹R¹², -S(O)_n-R¹¹, -cicloalquila C_3-C_{15} , -cicloalquenila C_4-C_{15} , -bi- ou tricicloalquila (C_5-C_{11}), -bi- ou tricicloalquenila (C_7-C_{11}), -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -
 15 arila C_6-C_{15} , -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C_6-C_{15} e -heteroariloxila (de 5 a 15 membros);

ou NR⁹R¹⁰ pode formar uma heterocicloalquila (de 4-20 membros), heterobi- ou tricicloalquila (de 5-18 membros) heterobi- ou tricicloalquenila (de 5-18 membros), ou -
 20 heteroarila (de 5-15 membros), onde as referidas a heterocicloalquila, heterobi- ou tricicloalquila, heterobi- ou tricicloalquenila ou heteroarila estão opcionalmente independentemente substituídas com de um a seis substituintes independentemente selecionados de -alquila C_1-C_6 , -
 25 alquenila C_2-C_6 , -alquenila C_2-C_6 , -alcoxila C_1-C_6 , -alquenoxila C_2-C_6 , -alquinoxila C_2-C_6 , -hidroxialquila C_1-C_6 , -hidroxialquenila C_2-C_6 , -hidroxialquenila C_2-C_6 , halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹R¹², -C(O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -

$S(O)_nR^{11}$ e $-S(O)_nNR^{11}R^{12}$;

R^{11} e R^{12} em cada caso são cada um independentemente selecionados de H, -alquila C_1-C_8 , -cicloalquila C_3-C_8 , -cicloalquenila C_4-C_8 , -bi- ou tricicloalquila (C_5-C_{11}), -bi- ou tricicloalquenila (C_7-C_{11}), -heterocicloalquila (de 3 a 8 membros), -arila C_6-C_{10} e -heteroarila de (5-14 membros), onde a referida alquila de R^{11} está opcionalmente independentemente substituído com de um a três substituintes independentemente selecionados de -OH, -CN e -cicloalquila C_3-C_8 , e onde cada átomo de hidrogênio da referida alquila está opcionalmente substituído com um átomo de halogênio, e onde a referida cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila, arila e heteroarila de R^{11} estão cada um opcionalmente substituídos com de um a três substituintes independentemente selecionados de halo, alquila C_1-C_8 opcionalmente substituída com de um a três átomos halo, -OH, -CN e -cicloalquila C_3-C_8 ; e

n é em cada caso um inteiro independentemente selecionado de zero, 1 e 2;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Os compostos de Fórmula 1 podem ter centros óticos e, portanto, podem ocorrer em diferentes configurações enantioméricas e diastereoméricas. A presente invenção inclui todos os enantiômeros, diastereômeros, e outros estereoisômeros de tais compostos de Fórmula I, bem como compostos racêmicos e misturas racêmicas e outras misturas de seis estereoisômeros.

Sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de

Fórmula I incluem seus sais de adição ácida e básica.

Sais de adição ácida adequados são formados a partir de ácidos os quais formam sais não tóxicos. Exemplos incluem, mas não estão limitados a, aos sais acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/5 carbonato, bissulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorfosfato, hibenzato, cloridrato/cloreto, bromidrato/brometo, iodidrato/iodeto, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mandelates10 mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogênio fosfato/diidrogeno fosfato, piroglutamato, salicilato, sacarato, estearato, succinato, sulfonato, estanato, tartarato, tosilato, trifluoracetato e xinofoato.15

Sais básicos adequados são formados a partir de bases as quais formem sais não tóxicos. Exemplos incluem, mas não estão limitados a, aos sais de alumínio, arginina, benzatina, cálcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnésio, meglumina, olamina, potássio, sódio,20 trometamina e de zinco.

Hemi-sais de ácidos e bases podem ser também formados, por exemplo, sais hemisulfato e hemicálcio.

Para uma pesquisa a respeito de sais adequados, ver Handbook de Pharmaceutical Salts: Properties, Selection,25 e Use by Stahl e Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Sais farmaceuticamente aceitáveis de compostos de Fórmula I podem ser preparados por meio de um ou mais dos

três métodos:

(i) pela reação do composto de Fórmula I com o ácido ou base desejado;

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

(iii) pela conversão de um sal do composto de Fórmula I em um outro através da reação com um apropriado ácido ou base ou por meio de uma adequada coluna de troca iônica.

Todas as três reações são tipicamente realizadas em solução. O sal resultante pode ser separado por precipitação e coletado por filtração ou pode ser recuperado por evaporação do solvente. O grau de ionização no sal resultante pode variar desde completamente ionizado a quase não ionizado.

Os compostos da invenção podem existir num contínuo de estados sólidos variando desde totalmente amorfo até totalmente cristalino. O termo 'amorfo' se refere a um estado no qual o material carece de ordenamento a nível molecular e, dependendo da temperatura, pode apresentar as propriedades físicas de um sólido ou um líquido. Tipicamente, tais materiais não produzem padrões distintos de difração de raios-X e, embora apresentando as propriedades de um sólido, são mais formalmente descritos como um líquido. Quando do aquecimento, uma mudança das

propriedades de sólido para líquido ocorre o qual é caracterizado por uma mudança de estado, tipicamente de segunda ordem ('transição vítrea'). O termo 'cristalino' se refere a uma fase sólida na qual o material possui uma
5 estrutura interna regular ordenada ao nível molecular e produz um distintivo padrão de difração de raios-X com picos definidos. Tais materiais quando aquecidos suficientemente irão também apresentar as propriedades de um líquido, mas a mudança de sólido para líquido é caracterizada por uma
10 mudança de fase, tipicamente de primeira ordem ('ponto de derretimento').

Os compostos da invenção podem também existir em formas solvatadas e não solvatadas. O termo 'solvato' é usado aqui para descrever um complexo molecular que
15 compreende o composto da invenção e uma ou mais moléculas solventes farmacologicamente aceitáveis, por exemplo, etanol. O termo 'hidrato' é empregado quando o referido solvente é água.

Um sistema de classificação usualmente aceito para
20 hidratos orgânicos é um que define isolados sítio, canal, ou hidratos coordenados metal-íon - ver Polymorphism em Pharmaceutical Solids by K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Hidratos de sítio isolado são aqueles nos quais as moléculas de água estão isoladas do contato
25 direto entre si mediante intervenção de moléculas orgânicas. Em hidratos canais, as moléculas de água se situam nos canais da rede onde elas estão próximas de outras moléculas de água. Em hidratos metal-íon coordenados, as moléculas de

água estão ligadas ao íon metálico.

Quando o solvente ou água está fortemente unido, o complexo terá uma estequiometria bem definida independente da umidade. Quanto, entretanto, o solvente ou água está fracamente unido como em solvatos canais e compostos higroscópicos, o teor de água/solvente será dependente da umidade e condições de secagem. Em tais casos a não estequiometria será a norma.

Os compostos da invenção podem também existir num estado mesomórfico (cristal mesofase ou líquido) quando submetido a condições adequadas. O estado mesomórfico é intermediário entre o estado cristalino verdadeiro e o estado líquido verdadeiro (ou derretido ou em solução). O mesomorfismo que surge como o resultado de uma mudança na temperatura é descrito como 'termotrófico' e que resulta da adição de um segundo componente, tal como água ou um outro solvente, é descrito como 'liotrófico'. Compostos que possuem o potencial para formar mesofases liotróficas são descritos como 'amfifílicos' e consistem de moléculas que possuem um grupo encabeçador iônico polar (tal como $\text{-COO}^-\text{Na}^+$, $\text{-COO}^-\text{K}^+$, ou $\text{-SO}_3^-\text{Na}^+$) ou não-iônico (tal como $\text{-N}^+\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$). Para mais informações, ver Crystals and the Polarizing Microscope by N. H. Hartshome e A. Stuart, 4th Edition (Edward Arnold, 1970).

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

Os compostos da invenção incluem compostos de

Fórmula I como anteriormente definidos, incluindo todos os polimorfos e seus habituais cristais, suas prodrogas e isômeros (incluindo isômeros óticos, geométricos e tautoméricos) como daqui em diante definido e compostos isotopicamente marcados de Fórmula I.

A menos que de outro modo indicado, como usado aqui, o termo "A é ausente" significa uma ligação direta entre o nitrogênio e R^1 (isto é, $-N-R^1$). A menos que de outro modo indicado, como usado aqui, o termos "halogênio" e "halo" inclui F, Cl, Br, e I.

A menos que de outro modo indicado, como usado aqui, o termo "alquila" inclui radicais hidrocarbonetos monovalentes saturados que possuem frações lineares ou ramificadas. Exemplos de grupos alquila inclui, mas não estão limitados a, metila, etila, n-propila, isopropila, e t-butila.

A menos que de outro modo indicado, como usado aqui, o termo "alquenila" inclui frações alquila que possuem pelo menos uma dupla ligação carbono-carbono onde a alquila é como definido acima. Exemplos de alquenila inclui, mas não estão limitados a, etenila e propenila.

A menos que de outro modo indicado, como usado aqui, o termo "alquinila" inclui frações alquila que possuem pelo menos uma tripla ligação carbono-carbono onde a alquila é como definido acima. Exemplos de grupos alquinila inclui, mas não estão limitados a, etinila e 2-propinila.

A menos que de outro modo indicado, como usado aqui, o termo "alcoxila", significa "alquila-O-", onde

"alquila" é como definido acima. Exemplos de grupos "alcoxila" inclui, mas não estão limitados a, metoxila, etoxila, propoxila, butoxila, pentoxila e aliloxila.

A menos que de outro modo indicado, como usado aqui, o termo "alquenoxila", significa "alquenila-O-", onde "alquenila" é como definido acima.

A menos que de outro modo indicado, como usado aqui, o termo "cicloalquila" inclui frações cíclicas saturadas não aromáticas onde a alquila é como definido acima. Exemplos de cicloalquila inclui, mas não estão limitados a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila e cicloeptila. Grupos "bicicloalquila" e "tricicloalquila" são grupos carbocíclicos saturados não aromáticos que consistem de dois ou três anéis respectivamente, onde os referidos anéis compartilham pelo menos um átomo de carbono. A menos que de outro modo indicado, para os propósitos da presente invenção, grupos bicicloalquila incluem grupos spiro e grupos de anéis fundidos. Exemplos de grupos bicicloalquila inclui, mas não estão limitados a, biciclo-[3,1,0]-hexil, biciclo -2.2.1]-hept-1-ila, norbornila, spiro[4,5]decila, spiro[4,4]nonila, spiro[4,3]octila, e spiro[4,2]heptila. Um exemplo de um grupo tricicloalquila é adamantila. Outros grupos cicloalquila, bicicloalquila, e tricicloalquila são conhecidos na arte, e tais grupos são abrangidos pelas definições "cicloalquila", "bicicloalquila" e "tricicloalquila" aqui apresentada.

"Cicloalquenila", "bicicloalquenila", e "tricicloalquenila" se referem a frações carbocíclicas não aromáticas

cicloalquila, bicicloalquila, e tricicloalquila como definido acima, exceto compreendendo uma ou mais duplas ligações carbono-carbono conectando membros anel carbônico uma dupla ligação "endocíclica") e/ou uma ou mais duplas
 5 ligações carbono-carbono conectando um elemento anel carbônico e um adjacente carbono não anel (uma dupla ligação "exocíclica"). Exemplos de grupos cicloalquenila incluem, mas não estão limitados a, ciclopentenila, ciclobutenila, e cicloexenila, e um exemplo não limitante de um grupo
 10 bicicloalquenila é norbornenila. Outros grupos cicloalquenila, bicicloalquenila e tricicloalquenila são conhecidos na arte, e tais grupos estão inclusos nas definições "cicloalquenila", "bicicloalquenila" e "tricicloalquenila" aqui apresentadas.

15 Grupos cicloalquila, cicloalquenila, bicicloalquila, e bicicloalquenila também incluem grupos que estão substituídos com uma ou mais frações oxo. Exemplos de tais grupos com frações oxo são oxociclopentila, oxociclobutila, oxociclopentenila, e norcanforila. Como usado aqui, o termo
 20 "benzocicloalquila" inclui, sem limitação, frações tais como tetraidronaftila, indanila, 1,2-benzocicloheptanila e semelhantes.

A menos que de outro modo indicado, como usado aqui, o termo "arila" inclui um radical orgânico derivado de
 25 um hidrocarboneto aromático pela remoção de um hidrogênio, tal como fenila, naftil, indenila, indanila, e fluorenila. "Arila" abrange grupos anéis fundidos onde pelo menos um anel é aromático.

A menos que de outro modo indicado, como usado aqui, os termos "heterocíclico" e "heterocicloalquila" se referem a grupos cíclicos não aromáticos contendo um ou mais heteroátomos, preferivelmente de um a quatro heteroátomos, cada um selecionado de O, S e N. Grupos "heterobicicloalquila" são grupos cíclicos não aromáticos de dois anéis, onde os referidos anéis compartilham um ou dois átomos, onde pelo menos um dos anéis contém um heteroátomo (O, S, ou N). Grupos heterobicicloalquilas para os propósitos da presente invenção e a menos que de outro modo indicado, incluem grupos spiro e grupos anel fundido. Grupos "heterotricicloalquila" são grupos cíclicos não aromáticos de três anéis, onde os referidos anéis estão fundidos um ao outro ou formam um grupo spiro (em outras palavras, pelo menos dois dos referidos anéis compartilham um ou dois átomos e o terceiro anel compartilha um ou dois átomos com pelo menos um dos referidos dois anéis). Os grupos heterotricicloalquila dos compostos da presente invenção podem incluir um ou mais heteroátomos O, S e/ou N. Em uma modalidade, cada anel na heterobicicloalquila ou heterotricicloalquila contém até quatro heteroátomos (isto é de zero a quatro heteroátomos, com a condição de que pelo menos um anel contenha pelo menos um heteroátomo). Os grupos heterocicloalquila, heterobicicloalquila e heterotricicloalquila da presente invenção podem também incluir sistemas anel substituídos com uma ou mais frações oxo. Os grupos heterocíclicos, incluindo os grupos heterobicíclicos e heterotricíclicos, podem compreender duplas ou triplas ligações, por exemplo,

heterocicloalquenila, heterobicicloalquenila, e hetero-
 tricicloalquenila. Exemplos de grupos heterocíclicos não
 aromáticos são aziridinila, azetidinila, pirrolidinila,
 piperidinila, azepinila, piperazinila, 1,2,3,6-
 5 tetraidropiridinila, oxiranila, oxetanila, tetraidrofura-
 noila, tetraidrotienila, tetraidropiranila, tetraidrotiopi-
 ranila, morfolino, tiomorfolino, tioxanila, pirrolinila,
 indolinila, 2H-piranila, 4H-piranila, dioxanila, 1,3-
 dioxolanila, pirazolinila, diidropiranila, diidrotienila,
 10 diidrofuranila, pirazolidinila, imidazolinila, imidazolidi-
 nila, 3-azabicciclo[3,1,0]hexanila, 3-azabicciclo[4,1,0]
 heptanila, quinolizininila, quinuclidinila, 1,4-dioxaspiro
 [4,5]decil, 1,4-dioxaspiro[4,4]nonila, 1,4-dioxaspiro[4,3]
 octila, e 1,4-dioxaspiro[4,2]heptila.

15 A menos que de outro modo indicado, como usado
 aqui, "heteroarila" se refere a grupos aromáticos contendo
 um o mais heteroátomos (O, S, ou N), preferivelmente de um a
 quatro heteroátomos. Um grupo multicíclico contendo um ou
 mais heteroátomos onde pelo menos um anel do grupo é
 20 aromático é um grupo "heteroarila". Os grupos heteroarila
 dessa invenção podem também incluir sistemas anel
 substituídos com uma ou mais frações oxo. Exemplos de grupos
 heteroarila são piridinila, piridazinila, imidazolila,
 pirimidinila, pirazolila, triazolila, pirazinila, quinolila,
 25 isoquinolila, 1,2,3,4-tetraidroquinolila, tetrazolila,
 furil, tienila, isoxazolila, tiazolila, oxazolila,
 isotiazolila, pirrolila, indolila, benzimidazolila, benzo-
 furanila, cinolinila, indazolila, indolizininila, ftalazinila,

triazinila, 1,2,4-triazinila, 1,3,5-triazinila, isoindolila,
 1-oxoisoindolila, purinila, oxadiazolila, thiadiazolila,
 furazanila, benzofurazanila, benzotiofenila, benzotria-
 zolila, benzotiazolila, benzoxazolila, quinazolinila, quino-
 5 xalinila, naftiridinila, diidroquinolila, tetraidroquino-
 lila, diidroisoquinolila, tetraidroisoquinolila, benzofu-
 rila, furopiridinila, pirolopirimidinila, e azaindolila.

A menos que de outro modo indicado o contrário,
 todos os grupos mencionados derivados de hidrocarbonetos
 10 podem estar opcionalmente substituídos por um ou mais átomos
 de halogênio (por exemplo, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2-\text{CF}_3$, $-\text{PhCl}$, etc.).

A menos que de outro modo indicado, o termo "um ou
 mais substituintes", como usado aqui, se refere de um até o
 número máximo e substituintes possíveis com base no número
 15 de sítios ligantes disponíveis.

A menos que de outro modo indicado, todos os
 grupos mencionados derivados de hidrocarbonetos podem
 possuir de 1 a cerca de 20 átomos de carbono (por exemplo
 alquila C_1-C_{20} , alquenila C_2-C_{20} , cicloalquila C_3-C_{20} ,
 20 heterocicloalquila de 3-20 membros; arila C_6-C_{20} , heteroarila
 de 5-20 membros, etc.) ou de 1 a cerca de 15 átomos de
 carbono (por exemplo, alquila C_1-C_{15} , alquenila C_2-C_{15} ,
 cicloalquila C_3-C_{15} , heterocicloalquila de 3-15 membros,
 arila C_6-C_{15} , heteroarila de 5-15 membros, etc.), ou de 1 a
 25 cerca de 12 átomos de carbono, ou de 1 a cerca de 8 átomos
 de carbono, ou de 1 a cerca de 6 átomos de carbono.

Como percebido por aqueles usualmente versados na
 técnica, o uso da Fórmula I é uma conveniência, e a invenção

é vislumbrada a abranger cada uma e todas as espécies subordinadas como consideradas individualmente identificada e apresentada aqui. Desse modo, a presente invenção contempla cada espécie separadamente e qualquer e todas as
5 combinações e permutações de espécies que se insiram na Fórmula I.

Os grupos mencionados, como derivados dos compostos listados acima, podem ser C-anexados ou N-anexados onde tal seja possível. Por exemplo, um grupo derivado de pirrol pode
10 ser pirrol-1-ila (N-anexado) ou pirrol-3-ila (C-anexado). Os termos que se referem aos grupos também abrangem todos os tautômeros possíveis.

Como indicado, as assim chamadas 'prodrogas' dos compostos também estão inseridas no escopo da invenção.
15 Desse modo certos derivados dos compostos de Fórmula I que possam ter pouca ou nenhuma atividade farmacológica propriamente podem, quando administrados ao interior ou por sobre o corpo, serem convertidos nos compostos de Fórmula I possuindo a desejada atividade, por exemplo, por clivagem
20 hidrolítica. Tais derivados são referidos como 'prodrogas'. Informação adicional acerca do uso das prodrogas pode ser encontrada em Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi e W. Stella) e Bioreversible Carriers em Drug Design, Pergamon Press, 1987
25 (Ed. E. B. Roche, American Farmaceutical Association).

Prodrogas de acordo com a invenção podem ser, por exemplo, produzidas mediante substituir as apropriadas funcionalidades presentes nos compostos de Fórmula I com

certas frações conhecidas por aqueles usualmente versados na técnica como 'pro-frações' como descrito, por exemplo, em Design de Prodrogas by H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Alguns exemplos de prodrogas de acordo com a
5 invenção inclui, mas não estão limitados a,

(i) onde o composto de Fórmula 1 contém uma funcionalidade ácido carboxílico ($-\text{COOH}$), um seu éster, por exemplo, um composto onde o hidrogênio da funcionalidade ácido carboxílico do composto de Fórmula (I) está
10 substituído por alquila ($\text{C}_1\text{-C}_8$);

(ii) onde o composto de Fórmula I contém uma funcionalidade álcool ($-\text{OH}$), um seu éter, por exemplo, um composto onde o hidrogênio de a funcionalidade álcool do composto de Fórmula I está substituída por alcanoiloximetila
15 ($\text{C}_1\text{-C}_6$); e

(iii) onde o composto de Fórmula I contém uma funcionalidade amina primária ou secundária ($-\text{NH}_2$ ou $-\text{NHR}$ onde $\text{R} \neq \text{H}$), uma sua amida, por exemplo, um composto onde, como possa ser o caso, um ou ambos hidrogênios e a
20 funcionalidade amino do composto de Fórmula I está/estão substituídos por alcanóila ($\text{C}_1\text{-C}_6$).

Exemplos adicionais de grupos de substituição de acordo com os exemplos mencionados e exemplos de outros tipos de prodrogas podem ser encontrados nas referências
25 mencionadas.

Além disso, certos compostos de Fórmula I podem propriamente atuar como prodrogas de outros compostos de Fórmula I.

Também incluso no escopo da invenção estão metabolitos de compostos de Fórmula I, isto é, compostos formados em vivo quando da administração da droga. Alguns exemplos de metabolitos de acordo com a invenção incluem,
5 mas não estão limitados a,

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

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

10 (iii) onde o composto de Fórmula I contém um grupo amino terciário, um seu derivado amino secundário ($-\text{NR}^1\text{R}^2 \rightarrow -\text{NHR}^1$ ou $-\text{NHR}^2$);

(iv) onde o composto de Fórmula I contém um grupo amino secundário, um seu derivado primário ($-\text{NHR}^1 \rightarrow -\text{NH}_2$);

15 (v) onde o composto de Fórmula I contém uma fração fenila, um seu derivado fenol ($-\text{Ph} \rightarrow -\text{PhOH}$); e

(vi) onde o composto de Fórmula I contém um grupo amida, um seu derivado ácido carboxílico ($-\text{CONH}_2 \rightarrow \text{COOH}$).

Os compostos de Fórmula I contendo um ou mais
20 átomos de carbono assimétrico podem existir como dois ou mais estereoisômeros. Onde um composto de Fórmula I contém um grupo alquênico ou alquênico, isômeros geométricos cis/trans (ou Z/E) são possíveis. Onde isômeros estruturais são interconversíveis por meio de uma barreira de baixa
25 energia, o isomerismo tautomérico ('tautomerismo') pode ocorrer. Isso pode ter a forma de tautomerismo protônico em compostos de Fórmula I contendo, por exemplo, um grupo imino, ceto, ou oxima, ou assim chamada tautomerismo de

valência em compostos que podem conter uma fração aromática. Seque que um único composto pode apresentar mais que um tipo de tautomerismo.

Incluso no escopo da presente invenção estão todos
5 os estereoisômeros, isômeros geométricos e formas tautoméricas dos compostos de Fórmula I, incluindo compostos que apresentem mais que um tipo de isomerismo, e misturas de um ou mais deles. Também inclusos estão sais de adição ácida ou de adição básica onde o contra-íon é opticamente ativo, por
10 exemplo, *d*-lactato ou *l*-lisina, ou racêmico, por exemplo, *dl*-tartarato ou *dl*-arginina.

Os isômeros *cis/trans* podem ser separados através de técnicas convencionais bem conhecidas por aqueles usualmente versados na técnica, por exemplo, cromatografia e
15 cristalização fracionada.

Técnicas convencionais para a preparação/separação de enantiômeros individuais incluem síntese quiral a partir de um adequado precursor opticamente puro ou resolução do racemato (ou o racemato de um sal ou derivado) usando, por
20 exemplo, cromatografia líquida quiral de alta pressão (HPLC).

De modo alternativo, o racemato (ou um precursor racêmico) pode ser reagido com um composto opticamente ativo, por exemplo, um álcool, ou no caso onde o composto de
25 Fórmula I contém uma fração de caráter ácido ou básico, uma base ou ácido tal como *l*-feniletilamina ou ácido tartárico. A mistura diastereomérica resultante pode ser separada por cromatografia e/ou cristalização fracionada e um ou ambos os

diastereoisômeros convertidos ao correspondente enantiômero(s) puro por meios bem conhecidos por aqueles usualmente versados na técnica.

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

Quando qualquer racemato cristaliza, são possíveis dois diferentes tipos de cristais. O primeiro tipo é o composto racêmico (racemato verdadeiro) referido acima onde uma forma homogênea do cristal é produzida contendo ambos enantiômeros em quantidades equimolares. O segundo tipo é a mistura racêmica ou conglomerado onde duas formas de cristais são produzidas em quantidades equimolares compreendendo cada uma delas um único enantiômero.

Embora ambas as formas cristalinas presentes numa mistura racêmica possuam propriedades idênticas, elas podem ter diferentes propriedades comparadas às do racemato verdadeiro. As misturas racêmicas podem se separadas através de técnicas convencionais conhecidas por aqueles usualmente versados na técnica -ver, por exemplo, Stereochemistry of Organic Compostos by E. L. Eliel e S. H. Wilen (Wiley, 1994).

A presente invenção inclui todos os compostos isotopicamente marcados farmacêuticamente aceitáveis de Fórmula I onde um ou mais átomos estão substituídos por átomos possuindo o mesmo número atômico, mas uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa que predomina na natureza.

Exemplos de isótopos adequados para inclusão nos compostos da invenção incluem, mas não estão limitados a, isótopos de hidrogênio, tal como ^2H e ^3H , carbono, tal como ^{11}C , ^{13}C e ^{14}C , cloro, tal como ^{36}Cl , flúor, tal como ^{18}F , iodo, tal como ^{123}I e ^{125}I , nitrogênio, tal como ^{13}N e ^{15}N , oxigênio, tal como ^{15}O , ^{17}O e ^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P , e enxofre, tal como ^{35}S .

Certos compostos isotopicamente marcados de Fórmula I, por exemplo, aqueles que incorporam um isótopo radioativo, são úteis em estudos de distribuição da droga e/ou substrato tecidual. Os isótopos radiativos de trítio, isto é, ^3H , e carbono-14, isto é ^{14}C , são particularmente úteis para esse propósito em vista de sua facilidade de incorporação e de meios fáceis de detecção.

A substituição com isótopos mais pesados tal como deutério, isto é ^2H , pode propiciar certas vantagens resultantes da maior estabilidade metabólica, por exemplo, aumentada meia-vida em vivo ou reduzidas necessidades de dosagem e, portanto, pode ser preferido em algumas circunstâncias.

A substituição com isótopos emissores de pósitron, tal como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O e ^{13}N , pode ser útil nos estudos de

Topografia por Emissão de Pósitron (PET) para estudar a ocupação do receptor no substrato.

Compostos de Fórmula I isotopicamente marcados podem ser geralmente preparados através de técnicas convencionais conhecidas por aqueles usualmente versados na
5 técnica u através de processos análogos àqueles descritos nos Exemplos e Preparações que acompanham usando um apropriado reagente isotopicamente marcado em lugar do reagente não marcado anteriormente empregado.

10 Solvatos farmacêuticamente aceitáveis de acordo com a invenção incluem aqueles onde o solvente de cristalização pode ser isotopicamente substituído, por exemplo, D₂₀, d₆-acetona, d₆-DMSO.

Modalidades específicas da presente invenção
15 incluem os compostos exemplificados nos Exemplos abaixo e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, seus complexos, e seus derivados que se convertam num composto farmacêuticamente ativo quando da administração:

Compostos de Fórmula I dessa invenção, e seus sais
20 farmacêuticamente aceitáveis, possuem propriedades farmacêuticas e medicinais úteis. Os compostos de Fórmula I, e seus sais farmacêuticamente aceitáveis inibem a produção do A β -peptídeo (desse modo a atividade gama-secretase) em mamíferos, incluindo humanos. Os compostos de Fórmula I, e
25 seus sais farmacêuticamente aceitáveis, são, portanto, capazes de funcionarem como agentes terapêuticos no tratamento de doenças neurodegenerativas e/ou neurológicas e doenças representativamente enumeradas adiante, por exemplo

doença de Alzheimer, num mamífero afligido, incluindo um humano.

A presente invenção também está relacionada a uma composição farmacêutica for para a inibição da produção de A β -peptídeo em um mamífero, incluindo um humano, compreendendo uma quantidade de um composto de Fórmula I, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, que seja eficaz na inibição da produção de A β -peptídeo, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

10 A presente invenção também está relacionada a uma composição farmacêutica para o tratamento de uma doença ou condição selecionada do grupo que compreende doença de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditária com amiloidose, angiopatia cerebral amilóide, doença príon-mediada, miosite
15 corpórea de inclusão, derrame, esclerose múltipla, trauma de cabeça, deficiência cognitiva branda e síndrome de Down em um mamífero incluindo um humano, compreendendo uma quantidade de um composto de Fórmula I, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, que seja eficaz na inibição da
20 produção do A β -peptídeo, e um veículo farmaceuticamente aceitável. A presente invenção também está relacionada a uma composição farmacêutica para o tratamento de uma doença ou condição selecionada do grupo que compreende doença de Alzheimer e síndrome de Down em um mamífero, incluindo um
25 humano, compreendendo uma quantidade de um composto de Fórmula I, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, que seja eficaz na inibição da produção de A β -peptídeo, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

A presente invenção também está relacionada a uma composição farmacêutica para tratar uma doença ou uma condição selecionadas do grupo que compreende doença de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditária com amiloidose, angiopatia cerebral amilóide, doença príon-mediada, miosite corpórea de inclusão, derrame, esclerose múltipla, trauma de cabeça, deficiência cognitiva branda e síndrome de Down em um mamífero incluindo um humano, compreendendo uma quantidade de um composto de Fórmula I, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, que seja eficaz no tratamento de tal doença ou condição, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

A presente invenção também está relacionada a uma composição farmacêutica para tratar uma doença ou uma condição selecionadas do grupo que compreende doença de Alzheimer e síndrome de Down em um mamífero, incluindo um humano, compreendendo uma quantidade de um composto de Fórmula I, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, que seja eficaz no tratamento de tal doença ou concentração, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

A presente invenção também está relacionada a um método de inibição da produção de A β -peptídeo em um mamífero, incluindo um humano, que compreende administrar ao referido mamífero uma quantidade de um composto de Fórmula I, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, que seja eficaz na inibição da produção de A β -peptídeo.

A presente invenção também está relacionada a um método de tratar uma doença ou condição selecionados de

doença de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditária com amiloidose, angiopatia cerebral amilóide, doença príon-mediada, miosite corpórea de inclusão, derrame, esclerose múltipla, trauma de cabeça, deficiência cognitiva branda e
5 síndrome de Down em um mamífero incluindo um humano, que compreende administrar ao referido mamífero uma quantidade de um composto de Fórmula I, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, que seja eficaz na inibição da produção de A β -peptídeo.

10 A presente invenção também está relacionada a um método de tratar uma doença ou condição selecionados de doença de Alzheimer e síndrome de Down em um mamífero, incluindo um humano, que compreende administrar ao referido mamífero uma quantidade de um composto de Fórmula I, ou um
15 seu sal farmaceuticamente aceitável, que seja eficaz na inibição da produção de A β -peptídeo. A presente invenção também está relacionada a um método de tratar uma doença ou condição selecionados de doença de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditária com amiloidose, angiopatia cerebral
20 amilóide, doença príon-mediada, miosite corpórea de inclusão, derrame, esclerose múltipla, trauma de cabeça, deficiência cognitiva branda e síndrome de Down em um mamífero incluindo um humano, que compreende administrar ao referido mamífero uma quantidade de um composto de Fórmula
25 I, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, que seja eficaz no tratamento de tal condição.

A presente invenção também está relacionada a um método de tratar uma doença ou condição selecionados de

doença de Alzheimer e síndrome de Down em um mamífero, incluindo um humano, que compreende administrar ao referido mamífero uma quantidade de um composto de Fórmula I, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, que seja eficaz no
5 tratamento de tal condição.

Os compostos de Fórmula I podem ser usados sozinhos ou usados em combinação com qualquer outra droga, incluindo, mas não limitado a, qualquer agente de estimulação da memória, por exemplo, Aricept™ e/ou Namenda™,
10 agente antidepressivo, por exemplo, Zoloft™, ansiolítico, agente antipsicótico, por exemplo, Geodon™, agente de distúrbios do sono, agente antiinflamatório, por exemplo, Celebrex™, Bextra™, etc., agente anti-oxidante oxidant, agente modulador do colesterol (por exemplo, um agente que
15 rebaixa o LDL ou aumenta o HDL), por exemplo, Lipitor™, Caduet™, etc., antagonista histamina (H2), por exemplo, Cimetadine™, e agente antiipertensivos, por exemplo, Norvasc™, Caduet™, etc. conseqüentemente, a presente invenção também está relacionada às composições farmacêuticas seguin-
20 tes e métodos de tratamento compreendendo um composto de Fórmula I em combinação com outras drogas, tal como aquelas do tipo descrito acima.

A presente invenção também está relacionada a uma composição farmacêutica para tratar uma doença ou condição
25 associada com a produção de A β -peptídeo em um mamífero, incluindo um humano, que compreende (a) um composto de Fórmula I, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável; (b) um agente de estimulação da memória, por exemplo, Aricept™ e/ou

Namenda™, agente antidepressivo, por exemplo, Zoloft™, ansiolítico, agente antipsicótico, por exemplo, Geodon™, agente de distúrbios do sono, agente antiinflamatório, por exemplo, Celebrex™, Bextra™, etc., agente anti-oxidante oxidant, agente modulador do colesterol (por exemplo, um agente que rebaixa o LDL ou aumenta o HDL), por exemplo, Lipitor™, Caduet™, etc., antagonista histamina (H2), por exemplo, Cimetadine™, e agente antiipertensivos, por exemplo, Norvasc™, Caduet™, etc.; e (c) e um veículo farmacêuticamente aceitável; onde os agentes ativos "a" e "b" acima estão presentes em quantidades que tornam a composição eficaz no tratamento de tal doença ou condição.

A presente invenção também está relacionada a uma composição farmacêutica para o tratamento de uma doença ou condição selecionada do grupo que compreende doença de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditária com amiloidose, angiopatia cerebral amilóide, doença príon-mediada, miosite corpórea de inclusão, derrame, esclerose múltipla, trauma de cabeça, deficiência cognitiva branda e síndrome de Down, em um mamífero, incluindo um humano, que compreende (a) um composto de Fórmula I, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável; (b) um agente de estimulação da memória, por exemplo, Aricept™ e/ou Namenda™, agente antidepressivo, por exemplo, Zoloft™, ansiolítico, agente antipsicótico, por exemplo, Geodon™, agente de distúrbios do sono, agente antiinflamatório, por exemplo, Celebrex™, Bextra™, etc., agente anti-oxidante oxidant, agente modulador do colesterol (por exemplo, um agente que rebaixa o LDL ou aumenta o HDL),

por exemplo, Lipitor™, Caduet™, etc., antagonista histamina (H2), por exemplo, Cimetadine™, e agente antiipertensivos, por exemplo, Norvasc™, Caduet™, etc.; e (c) e um veículo farmacêuticamente aceitável; onde os agentes ativos "a" e "b" acima estão presentes em quantidades que tornam a composição eficaz no tratamento de tal doença ou condição.

A presente invenção também está relacionada a uma composição farmacêutica para o tratamento de uma doença ou condição selecionada do grupo que compreende doença de Alzheimer e síndrome de Down, em um mamífero, incluindo um humano, que compreende (a) um composto de Fórmula I, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável; (b) um agente de estimulação da memória, por exemplo, Aricept™ e/ou Namenda™, agente antidepressivo, por exemplo, Zoloft™, ansiolítico, agente antipsicótico, por exemplo, Geodon™, agente de distúrbios do sono, agente antiinflamatório, por exemplo, Celebrex™, Bextra™, etc., agente anti-oxidante oxidant, agente modulador do colesterol (por exemplo, um agente que rebaixa o LDL ou aumenta o HDL), por exemplo, Lipitor™, Caduet™, etc., antagonista histamina (H2), por exemplo, Cimetadine™, e agente antiipertensivos, por exemplo, Norvasc™, Caduet™, etc.; e (c) e um veículo farmacêuticamente aceitável; onde os agentes ativos "a" e "b" acima estão presentes em quantidades que tornam a composição eficaz no tratamento de tal doença ou condição.

A presente invenção também está relacionada a um método de tratar uma doença ou condição associada com a produção de A β -peptídeo em um mamífero, incluindo um humano,

que compreende administrar ao referido mamífero (a) um composto de Fórmula I, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável; e (b) um agente de estimulação da memória, por exemplo, Aricept™ e/ou Namenda™, agente antidepressivo, por exemplo, Zoloft™, ansiolítico, agente antipsicótico, por exemplo, Geodon™, agente de distúrbios do sono, agente antiinflamatório, por exemplo, Celebrex™, Bextra™, etc., agente anti-oxidante oxidant, agente modulador do colesterol (por exemplo, um agente que rebaixa o LDL ou aumenta o HDL), por exemplo, Lipitor™, Caduet™, etc., antagonista histamina (H2), por exemplo, Cimetadine™, e agente antiipertensivos, por exemplo, Norvasc™, Caduet™, etc.; onde os agentes ativos "a" e "b" acima estão presentes em quantidades que tornam a composição eficaz no tratamento de tal doença ou condição.

15 A presente invenção também está relacionada a um método de tratar uma doença ou condição selecionados do grupo que consiste de doença de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditária com amiloidose, angiopatia cerebral amilóide, doença príon-mediada, miosite corpórea de inclusão, derrame, esclerose múltipla, trauma de cabeça, deficiência cognitiva branda e síndrome de Down, em um mamífero, incluindo um humano, que compreende administrar ao referido mamífero (a) um composto de Fórmula I, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável; e (b) um agente de estimulação da memória, por exemplo, Aricept™ e/ou Namenda™, agente antidepressivo, por exemplo, Zoloft™, ansiolítico, agente antipsicótico, por exemplo, Geodon™, agente de distúrbios do sono, agente antiinflamatório, por exemplo,

Celebrex™, Bextra™, etc., agente anti-oxidante oxidant, agente modulador do colesterol (por exemplo, um agente que rebaixa o LDL ou aumenta o HDL), por exemplo, Lipitor™, Caduet™, etc., antagonista histamina (H2), por exemplo, 5 Cimetadine™, e agente antiipertensivos, por exemplo, Norvasc™, Caduet™, etc.; onde os agentes ativos "a" e "b" acima estão presentes em quantidades que tornam a composição eficaz no tratamento de tal doença ou condição.

A presente invenção também está relacionada a um 10 método de tratar uma doença ou condição selecionados de the group consisting de doença de Alzheimer e síndrome de Down, em um mamífero, incluindo um humano, que compreende administrar ao referido mamífero (a) um composto de Fórmula I, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável; e (b) um agente de 15 estimulação da memória, por exemplo, Aricept™ e/ou Namenda™, agente antidepressivo, por exemplo, Zoloft™, ansiolítico, agente antipsicótico, por exemplo, Geodon™, agente de distúrbios do sono, agente antiinflamatório, por exemplo, Celebrex™, Bextra™, etc., agente anti-oxidante oxidant, 20 agente modulador do colesterol (por exemplo, um agente que rebaixa o LDL ou aumenta o HDL), por exemplo, Lipitor™, Caduet™, etc., antagonista histamina (H2), por exemplo, Cimetadine™, e agente antiipertensivos, por exemplo, Norvasc™, Caduet™, etc.; onde os agentes ativos "a" e "b" 25 acima estão presentes em quantidades que tornam a composição eficaz no tratamento de tal doença ou condição.

Compostos de Fórmula I, ou qualquer das combinações descritas nos paragrafos imediatamente precedentes, podem

ser opcionalmente usados em conjunto com um inibidor P-glicoproteína, tal como verapamil.

As referências aqui a doenças e condições "associadas com a produção de A β -peptídeo" estão relacionadas a doenças ou condições que são causadas, pelo menos em parte pelo A β -peptídeo e/ou a sua produção. Desse modo o A β -peptídeo é um fator contributivo, mas não necessariamente o único fator contributivo, para "uma doença ou condição associada com a produção do A β -peptídeo".

Os compostos de Fórmula I, ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser também usados para modular ou inibir a via de sinalização "Notch" em organismos, incluindo humanos. A via de sinalização "Notch" é um mecanismo conservador de modo evolutivo utilizado pelos microorganismos, que variam de vermes até humanos, para regular a determinação da destruição de diversas linhagens de células. "Notch" pertence à família dos genes homeóticos do tipo fator de crescimento epidérmico, que codifica as proteínas transmembrana com números variáveis de repetições tipo fator de crescimento epidérmico no domínio extracelular. Existe uma crescente evidência quanto ao papel da via "Notch" na doença humana. Todos os componentes na via precisam ainda ser identificados, mas entre aqueles identificados até agora, mutações que influenciam a interação deles entre si podem levar a uma variedade de síndromes e condições patológicas.

Por exemplo, a sinalização "Notch" está tipicamente associada com a decisão da destruição da célula. A desco-

berta de que a ativação "Notch" estimula a capilaridade em crescimento para fora sugere que os receptores "Notch" precisam estar ativados para permitir a ocorrência desse processo. Portanto, a modulação "Notch" proporciona um
5 método para regular a angiogênese. Especificamente, a modulação da sinalização "Notch" pode ser usada para modular a angiogênese (por exemplo, mediante bloquear a sinalização "Notch" para bloquear a angiogênese). Essa inibição da angiogênese em vivo pode ser usada como um meio terapêutico
10 para tratar uma variedade de doenças, incluindo mas não limitado a, câncer, retinopatia diabética, artrite reumatóide, psoríase, doença inflamatória dos intestinos e arteriosclerose.

A via "Notch" está também implicado no desenvolvimento e maturação das células-T, como descrito em Radtke,
15 F. e outros, Immunity 10:547-558, 1999. Os compostos de Fórmula I, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis são, portanto, candidatos úteis para modular o sistema imuno, incluindo o tratamento de inflamação, asma, rejeição a enxerto, doença enxerto versus receptor, doença autoimune e
20 rejeição a transplante.

Adicionalmente, um número de estudos publicado entre 2002 e 2004 proporcionaram evidências convincentes de que a sinalização "Notch" está freqüentemente alta numa
25 variedade de tumores humanos (incluindo, mas não limitado a mama, próstata, pâncreas e leucemia linfoblástica aguda de célula-T). Um estudo importante proporciona uma forte ligação genética ao papel do "Notch" em tipos importantes de

tumores. Especificamente, Weijzen e outros demonstraram que a sinalização "Notch" mantém o fenótipo neoplástico em células humanas Ras-transformadas. Weijzen e outros (2002) Nature Med 8: 979. Pelo fato de que 30% das malignidades

5 humanas poderem conduzir ativação de mutação em pelo menos uma das três isoformas de Ras, essa descoberta enseja a possibilidade de que inibidores "Notch" seriam uma adição poderosa para a terapia anticâncer. Outras descobertas do estudo sustentam um papel central quanto a sinalização

10 aberrante de "Notch" na patogênese da leucemia/linfoma linfoblástico aguda da célula-T. Pear e outros, Current Opinion em Hematology (2004), 11(6), 426-433.

Conseqüentemente, os compostos de Fórmula I, ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, podem ser usados

15 para o tratamento de uma doença ou condição selecionada do grupo que compreende câncer, arteriosclerose, retinopatia diabética, artrite reumatóide, psoríase, doença inflamatória dos intestinos, inflamação, asma, rejeição a enxerto, doença enxerto versus receptor, doença autoimune e rejeição a

20 transplante.

Como usado aqui, o termo "tratar" se refere a reverter, aliviar, ou inibir o progresso de uma doença, distúrbio ou condição, ou um ou mais sintomas de tal doença, distúrbio ou condição a qual tal termo se aplique. Como

25 usado aqui, "tratar" pode também referir à redução da probabilidade ou incidência da ocorrência de uma doença, distúrbio ou condição em um mamífero como comparado a uma população controle não tratada, ou como comparado ao mesmo

mamífero antes do tratamento. Por exemplo, como usado aqui, "tratar" pode se referir a prevenir uma doença, distúrbio ou condição, e pode incluir retardar ou prevenir o início de uma doença, distúrbio ou condição, ou retardar ou prevenir os sintomas associados com uma doença, distúrbio ou condição. Como usado aqui, "tratar" pode também se referir a reduzir a gravidade de uma doença, distúrbio ou condição ou sintomas associados com tal doença, distúrbio ou condição antecipadamente ao mamífero ser afligido com a doença, distúrbio ou condição. Tal prevenção ou redução da gravidade de uma doença, distúrbio ou condição antes de ser afligido está relacionada à administração da composição da presente invenção, como descrito aqui, a um indivíduo que não está no momento da administração afligido com a doença, distúrbio ou condição. Como usado aqui "tratar" pode também se referir a prevenir a recorrência de uma doença, distúrbio ou condição ou de um ou mais sintomas associados com tal doença, distúrbio ou condição. O termos "tratamento" e "terapeuticamente," como usado aqui, se referem ao ato de tratar, como "tratar" está definido acima.

Compostos de Fórmula I, e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, podem ser preparados como descritos nos Esquemas de reação e discussão apresentados adiante. A menos que de outro modo indicado, como referido nos esquemas de reação e discussão que são apresentados adiante, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , A, Z e n são como definidos acima.

Os compostos de Fórmula I podem ter átomos de

carbono assimétricos e podem, portanto, existir como misturas racêmicas, diastereoisômeros, ou como isômeros óticos individuais.

5 A separação de uma mistura de isômeros de compostos de Fórmula I como isômeros simples pode ser conseguida de acordo com métodos convencionais conhecidos na arte.

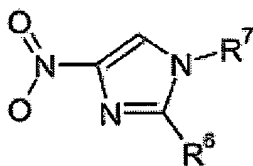
Os compostos de Fórmula I podem ser preparados através de métodos descritos adiante, juntamente com métodos sintéticos conhecidos na arte da química orgânica, ou
10 modificações e derivações que sejam familiares àqueles usualmente versados na técnica. Os métodos preferidos incluem, mas não estão limitados a, àqueles descritos adiante.

As reações descritas adiante são realizadas em
15 solventes que sejam apropriados aos reagentes e materiais empregados e que sejam adequados para uso nas reações descritas. Na descrição dos métodos sintéticos descritos adiante, é também para ser entendido que todas as condições da reação, seja vigente ou proposta, incluindo a escolha do
20 solvente, temperatura de reação, tempo de duração da reação, pressão de reação, e outras condições de reação (tal como condições anidras, sob argônio, sob nitrogênio, etc.) e procedimentos de elaboração, são aquelas condições que são padrões para essa reação, como será facilmente reconhecido
25 por aqueles usualmente versados na técnica. Métodos alternativos podem ser também usados.

Os compostos de Fórmula II onde R⁷ contém uma fração álcool pode ser oxidado usando método de oxidação

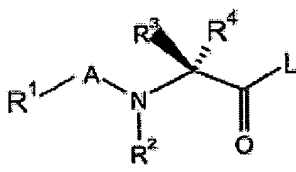
padrão conhecido na arte, tal como, por exemplo, reagentes de Dess-Martin, oxidação de Swern, ou use de SO₃-piridina, CrO₃, para proporcionar compostos de Fórmula II onde R⁷ contém uma cetona ou aldeído. Compostos de Fórmula II onde
 5 R⁷ é uma cetona ou aldeído podem se converter aos correspondentes compostos de Fórmula II onde R⁷ é uma imina (pela reação com amina), olefina (por uma reação de Wittig), álcool (por uma reação de Grignard), ou outro derivado (por reações padrões).

10 Os compostos de Fórmula I da presente invenção e seus sais podem ser preparados por meio de um processo de reação que compreende um composto de Fórmula II



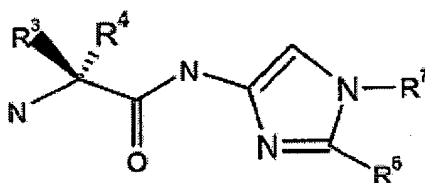
(II)

com um composto de Fórmula III



(III)

ou reagir um composto de Fórmula IV



(IV)

15 com um composto de Fórmula V



(V)

onde R^1 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , e A são como definido acima e L é hidroxila ou um adequado grupo abandonador. Se desejado, o derivado 4-amino-imidazol de Fórmula I ou intermediário sintético de Fórmula IV pode ser convertido
 5 num sal através de métodos conhecidos por aqueles usualmente versados na técnica.

Exemplos de específicos compostos de Fórmula III e V onde L é hidroxila ou um adequado grupo abandonador são aqueles onde L representa um átomo de halogênio, tal como
 10 Cl, Br, ou I, ou A-L é uma alquila ou éster arila.

Os compostos na Fórmula I podem ser preparados mediante reagir um composto de Fórmula II e um ácido carboxílico de Fórmula III, ou um composto de Fórmula IV com um composto de Fórmula V. Compostos de Fórmula IV podem ser
 15 preparados mediante reagir um composto de Fórmula II com um composto de Fórmula VI.

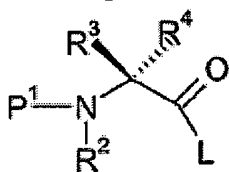
A reação entre compostos de Fórmula II e compostos de Fórmula III, entre compostos de Fórmula IV e compostos de Fórmula V, e entre compostos de Fórmula II e compostos de
 20 Fórmula VI, pode ser realizada através de métodos padrões. Por exemplo, onde L é um grupo hidroxila, essas reações podem ser realizadas em presença de um agente de acoplamento ou de um agente de acoplamento suportado em polímero, tal como, por exemplo, carbodiimida, isto é 1,3-diciclo-
 25 exilcarbodiimida (DCC), 1,3-diisopropilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), N-cicloexil-

carbodiimida, ou N'-metilpolistireno em presença ou ausência de HOBT, em um solvente adequado tal como, por exemplo, um solvente único ou uma combinação de diversos solventes selecionados de diclorometano (CH_2Cl_2), clorofórmio (CHCl_3),
5 tetraidrofurano (THF), éter dietílico (Et_2O), dioxano-1,4, acetonitrila, (CH_3CN), tolueno, N,N-dimetilformamida (DMF), ou sulfóxido de dimetila (DMSO), numa temperatura adequada tal como de a partir de cerca de -10°C até próximo do refluxo, por um tempo adequado monitorado por cromatografia
10 ou LC-MS. Um método alternativo onde L é OH é realizado mediante converter OH a um grupo abandonador pela reação com cloreto de oxalila, cloreto de tionila ou um método de anidrido misto, usando um cloroformiato de alquila, tal como cloroformiato de alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$, em presença de uma base tal
15 como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, ou dimetilaminopiridina, em um solvente adequado tal como, por exemplo, cloreto de metileno, clorofórmio, tetraidrofurano (THF), tolueno, éter dietílico, acetonitrila, dioxano-1,4, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetila (DMSO), N-metil
20 pirrolidinona (NMP), ou xileno, numa temperatura de a partir de cerca de -30°C até cerca da temperatura ambiente.

De modo alternativo, o acoplamento aminoimidazol pode ser conseguido como a seguir. Um composto de Fórmula I pode ser preparado mediante acoplamento de um amino-imidazol
25 II com III onde C(=O)L é um éster, em presença de trialquilalumínio preferivelmente trimetilalumínio em um solvente apropriado tal como cloreto de metileno, THF, dioxano, tolueno, etc., numa temperatura apropriada, tal

como de a partir de próxima da temperatura ambiente até próxima do refluxo, ou em um reator selado (tal como um tubo selado ou frascos rosqueados). De modo similar, composto IV pode ser preparado mediante reagir um amino-imidazol II, trimetilalumínio e N-Boc de um éster alfa-aminoácido, seguido pela remoção do grupo Boc utilizando métodos padrões.

Os compostos amino-protegidos de Fórmula VI, onde P^1 é um grupo bloqueador tal como um grupo N-Boc, podem ser preparados através de métodos bem conhecidos na literatura, por exemplo, os métodos descritos em Theodora W. Greene's book "Protective Groups em Organic Synthesis". Compostos de Fórmula IV podem ser preparados em um método análogo como acima mediante reagir o composto de Fórmula II com um composto de Fórmula VI, seguido pelo desbloqueio do grupo P^1 . A desproteção pode ser realizada através de métodos bem conhecidos, por exemplo, quando P^1 é N-Boc, remoção por meio de quaisquer métodos bem conhecidos na literatura, por exemplo, HCl(g) em um solvente apropriado tal como dioxano-1,4, éter dietílico ou ácido trifluoracético em cloreto de metileno. Muitos outros grupos amino-protetores são conhecidos e podem ser também usados, tal como benzila ou p-metóxi-benzila, trimetilsilila, t-butildimetilsilila, etc. Métodos de desbloqueio de tais grupos são também bem conhecidos na literatura e podem ser usados.



(VI)

Os compostos de Fórmula II, III, IV, V, e VI, em certas circunstâncias, são compostos conhecidos ou podem ser obtidos de acordo com métodos bem conhecidos por aqueles usualmente versados na técnica.

5 Os compostos de Fórmula III e V, onde L é um grupo abandonador como definido acima, podem ser obtidos de acordo com os métodos convencionais a partir dos correspondentes ácidos carboxílicos de Fórmula III onde X é hidroxila.

Os compostos de Fórmula IV podem ser preparados
10 mediante reagir um composto de Fórmula H com um composto de Fórmula V utilizando métodos conhecidos.

Um grupo éster de R⁷ em compostos de Fórmula I ou II pode ser convertido à correspondente amida usando um método similar para formação da ligação amida, preferivel-
15 mente empregando trimetilalumínio em um solvente apropriado ou uma mistura de solventes, tal como THF/tolueno.

Um grupo ceto de R⁷ em compostos de Fórmula I ou II pode ser convertido à correspondente amina usando o bem estabelecido método de aminação redutora mediante reagir tal
20 cetona com uma apropriada amina, com ou sem catalisador ácido/acetato de amônio/agentes de secagem (tal como Na₂SO₄ ou MgSO₄ anidros), e um agente redutor, tal como triacetóxi-boroidreto de sódio, cianoboroidreto de sódio, ou boroidreto de sódio, ou o correspondente polímero ligado a NaBH₄,
25 polímero ligado a NaBH₃CN; ou polímero ligado a NaB(OAc)₃H, ou qualquer agente redutor (por exemplo, hidrogenação) que seja conhecido na literatura para reduzir uma ligação imina a uma amina, em um solvente apropriado, tal como dicloro-

etano, clorofórmio, THF, MeOH, etanol, isopropanol, t-butanol ou tolueno, numa temperatura de a partir de próxima da temperatura ambiente até próxima do refluxo, preferivelmente de a partir de próximo da temperatura ambiente até cerca de
5 65°C.

Compostos onde R^6 é um grupo halo podem ser gerados mediante reagir o material de partida onde R^6 é H com NBS (N-bromosuccinamida), NCS (N-clorosuccinamida), ou SO_2Cl_2 , I_2 em um solvente apropriado tal como cloreto de metileno, tetracloreto de carbono ou clorofórmio. O grupo halo pode então ser substituído com um outro grupo usando métodos conhecidos na arte, tal como troca halogênio-metal seguido por resfriamento rápido com um eletrófilo, ou usando típicas condições de acoplamento de Suzuki empregando um catalisador tal como um complexo de paládio, por exemplo, tetraquis(trifenilfosfino)paládio, com carbonato de sódio como uma base, em um solvente adequado tal como THF, DME, ou etanol, e um ácido borônico.

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

O Esquema 1 ilustra métodos adequados para preparar compostos amino-imidazol compostos de Fórmula I. Referindo ao Esquema 1, o tratamento de uma solução de 1,4-dinitroimidazol (J. Phys. Chem: (1995) Vol. 99, pp. 5009-5015) em sulfóxido de dimetila (DMSO), piridina-água, água, um álcool, ou um sistema solvente álcool-água, mas preferivelmente em um álcool inferior tal como metanol, de a partir de cerca de -20°C a cerca de 50°C, preferivelmente de a partir de cerca de -5°C a 35°C, com uma alquila primária ou aril amina (NR^9R^{10}) produz 1-N-substituída-4-nitroimidazóis de Fórmula 2A. 1,4-dinitroimidazol é uma substância altamente energética, semi-estável e deve ser armazenada num congelador todas as vezes que não estiver em uso. As medições termodinâmicas mostraram que ela pode potencialmente gerar energia suficiente a 35°C sob condições adiabáticas para explodir violentamente. Extremo cuidado deve ser praticado todo o tempo de utilização desse material. A redução do composto nitro de Fórmula 2A à amina de Fórmula 3A pode ser conseguida mediante expor uma mistura de um composto de Fórmula 2A e um catalisador de metal nobre, em um solvente tal como acetato de etila, tetraidrofurano, dioxano, ou uma mistura desses mencionados, a uma atmosfera de gás hidrogênio numa pressão de cerca de 1 a 100 atmosferas, onde uma pressão preferida de gás hidrogênio é de cerca de 1 até cerca de 10 atmosferas. Paládio é o catalisador metal nobre preferido. O metal pode estar convenientemente suspenso num suporte sólido tal como carvão e filtrado para proporcionar a amina de Fórmula 3A. De modo alternativo, o grupo nitro de

Fórmula 2A para a amina de Fórmula 3A pode ser conseguido mediante expor uma mistura de um composto de Fórmula 2A a zinco/HCl ou ferro/HCl ou com $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$ ou com NaBH_2S_3 .

A amina resultante de Fórmula 3A é reagida
5 imediatamente com um cloreto ácido, anidrido ácido, ou um derivado ácido carboxílico ativado (definido pela Fórmula III), em presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, ou 2,6-lutidina, de a partir de cerca de -78°C a 40°C . A reação entre compostos de
10 Fórmula 3A e compostos de Fórmula III pode ser realizada através de métodos padrões. Por exemplo, onde L de Fórmula III é um grupo hidroxila, essas reações podem ser realizadas em presença de um agente de acoplamento ou um agente de acoplamento suportado em polímero, tal como, por exemplo,
15 carbodiimida, isto é 1,3-dicicloexilcarbodiimida (DCC), 1,3-diisopropilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), N-cicloexilcarbodiimida, ou N'-metilpoliestireno em presença ou ausência de HOBT, em um solvente adequado tal como, por exemplo, um solvente único
20 ou uma combinação de diversos solventes selecionados de diclorometano (CH_2Cl_2), clorofórmio (CHCl_3), tetraidrofurano (THF), éter dietílico (Et_2O), dioxano-1,4, acetonitrila, (CH_3CN), tolueno, N,N-dimetilformamida (DMF), ou sulfóxido de dimetila (DMSO), numa temperatura adequada tal como de a
25 partir de cerca de -10°C até próximo do refluxo, por um tempo adequado monitorado por cromatografia ou LC-MS. Um método alternativo onde L é OH é realizado mediante converter OH a um grupo abandonador através da reação com

cloreto de oxalila, cloreto de tionila ou um método de anidrido misto, usando um cloroformiato de alquila, tal como cloroformiato de alquila C₁-C₄, em presença de uma base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, ou
5 dimetilaminopiridina, em um solvente adequado tal como, por exemplo, cloreto de metileno, clorofórmio, tetraidrofurano (THF), tolueno, éter dietílico, acetonitrila, dioxano-1,4, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetila (DMSO), N-metil pirrolidinona (NMP), ou xileno, numa temperatura de a partir
10 de cerca de -30°C até cerca da temperatura ambiente.

De modo alternativo, o acoplamento aminoimidazol pode ser conseguido como a seguir. Um composto de Fórmula I pode ser preparado mediante acoplamento de um amino-imidazol 3A com um composto de Fórmula III onde C(=O)L é um éster, em
15 presença de trialquilalumínio preferivelmente trimetilalumínio em um solvente apropriado tal como cloreto de metileno, THF, dioxano, tolueno, etc., numa temperatura apropriada, tal como de a partir de próxima da temperatura ambiente até próxima do refluxo, ou em um reator selado (tal
20 como tubo selado ou frasco rosqueado).

De modo alternativo, a amina resultante de Fórmula 3A é reagido imediatamente com um cloreto ácido, anidrido ácido, ou um derivado ácido carboxílico ativado (definido pela Fórmula IV), em presença de uma base, tal como
25 trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, ou 2,6-lutidina, de a partir de cerca de -78°C a 40 °C para formar um composto de Fórmula 4A. A reação entre compostos de Fórmula 3A e compostos de Fórmula IV pode ser realizada

através de métodos padrões. Por exemplo, onde L de Fórmula IV é um grupo hidroxila, essas reações podem ser realizadas em presença de um agente de acoplamento ou um agente de acoplamento suportado em polímero, tal como, por exemplo, carbodiimida, isto é 1,3-dicicloexilcarbodiimida (DCC), 1,3-diisopropilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), N-Cicloexilcarbodiimida, ou N'-metilpolistireno em presença ou ausência de HOBT, em um solvente adequado tal como, por exemplo, um solvente único ou uma combinação de diversos solventes selecionados de diclorometano (CH_2Cl_2), clorofórmio (CHCl_3), tetraidrofurano (THF), éter dietílico (Et_2O), dioxano-1,4, acetonitrila, (CH_3CN), tolueno, N,N-dimetilformamida (DMF), ou sulfóxido de dimetila (DMSO), numa temperatura adequada tal como de a partir de cerca de -10°C até próximo do refluxo, por um tempo adequado monitorado por cromatografia ou LC-MS. Um método alternativo onde L é OH é realizado mediante converter OH a um grupo abandonador pela reação com cloreto de oxalila, cloreto de tionila ou um método de anidrido misto, usando um cloroformiato de alquila, tal como alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$ cloroformiato, em presença de uma base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, ou dimetilaminopiridina, em um solvente adequado tal como, por exemplo, cloreto de metileno, clorofórmio, tetraidrofurano (THF), tolueno, éter dietílico, acetonitrila, dioxano-1,4, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetila (DMSO), N-metila pirrolidinone (NMP), ou xileno, numa temperatura de a partir de cerca de -30°C até cerca da temperatura ambiente.

De modo alternativo, o acoplamento aminoimidazol pode ser conseguido como a seguir. Um composto de Fórmula 4A pode ser preparado mediante acoplamento de um amino-imidazol 3A com um composto de Fórmula IV onde $C(=O)L$ é um éster, em
5 presença de triálquilalumínio preferivelmente trimetilalumínio em um solvente apropriado tal como cloreto de metileno, THF, dioxano, tolueno, etc., numa temperatura apropriada, tal como de a partir de próxima da temperatura ambiente até próxima do refluxo, ou em um reator selado (tal
10 como tubo selado ou frasco rosqueado). Os compostos amino-protetidos definidos como PG, tal como um composto com um grupo Boc, de Fórmula IV podem ser preparados através de métodos bem conhecidos na literatura, por exemplo os métodos descritos em Theodora W. Greene's book "Protective Groups em
15 Organic Synthesis". Compostos definidos como pela Fórmula 5A podem ser preparados a partir de compostos de Fórmula 4A através do desbloqueio do grupo PG. A desproteção pode ser realizada através de métodos bem conhecidos, por exemplo quando PG é N-Boc, remoção através de quaisquer métodos bem
20 conhecidos na literatura, por exemplo $HCl(g)$ em um solvente apropriado tal como dioxano-1,4, éter dietílico ou ácido trifluoracético em cloreto de metileno. Muitos outros grupos amino-protetores são conhecidos e podem ser também usados, tal como benzila ou p-metóxi-benzila, trimetilsilila, t-
25 butildimetilsilila, etc. Métodos para desbloqueio de tais grupos são também bem conhecidos na literatura e podem ser usados.

Compostos de Fórmula I podem ser formados mediante

reação entre compostos de Fórmula 5A e compostos de Fórmula V pode ser realizada através de métodos padrões. Por exemplo, onde L é um grupo hidroxila, essas reações podem ser realizadas em presença de um agente de acoplamento ou um

5 agente de acoplamento suportado em polímero, tal como, por exemplo, carbodiimida, isto é 1,3-dicicloexilcarbodiimida (DCC), 1,3-diisopropilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), N-cicloexilcarbodiimida, ou N'-metilpoliestireno em presença ou ausência de HOBT, em um

10 solvente adequado tal como, por exemplo, um solvente único ou uma combinação de diversos solventes selecionados de diclorometano (CH_2Cl_2), clorofórmio (CHCl_3), tetraidrofurano (THF), éter dietílico (Et_2O), dioxano-1,4, acetonitrila, (CH_3CN), tolueno, N,N-dimetilformamida (DMF), ou sulfóxido

15 de dimetila (DMSO), numa temperatura adequada tal como de a partir de cerca de -10°C até próximo do refluxo, por um tempo adequado monitorado por cromatografia ou LC-MS. Um método alternativo onde L é OH é realizado mediante converter OH a um grupo abandonador pela reação com cloreto

20 de oxalila, cloreto de tionila ou um método de anidrido misto, usando um cloroformiato de alquila, tal como cloroformiato de alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$, em presença de uma base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, ou dimetilaminopiridina, em um solvente adequado tal como, por

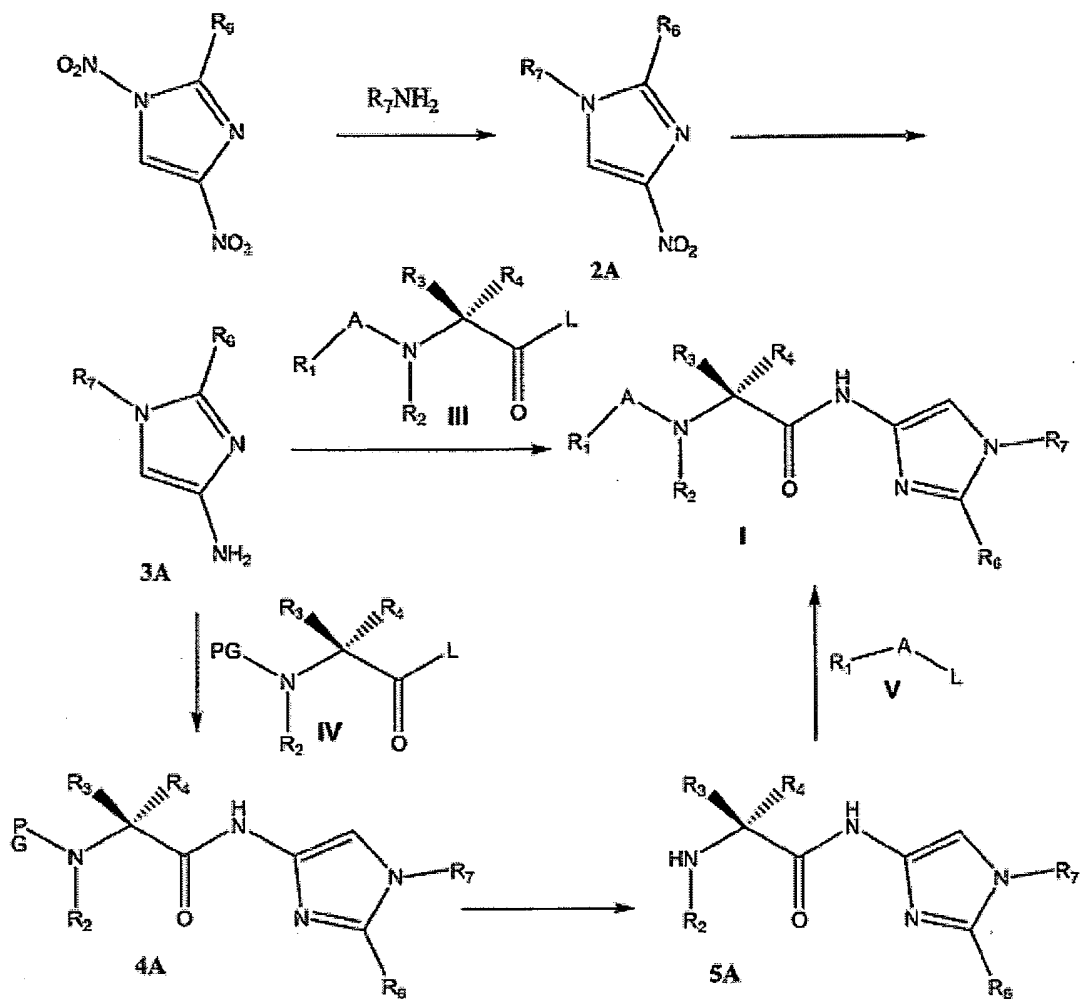
25 exemplo, cloreto de metileno, clorofórmio, tetraidrofurano (THF), tolueno, éter dietílico, acetonitrila, dioxano-1,4, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetila (DMSO), N-metilpirrolidinona (NMP), ou xileno, numa temperatura de a partir

de cerca de -30°C até cerca da temperatura ambiente.

De modo alternativo, o acoplamento aminoimidazol pode ser conseguido como a seguir. Um composto de Fórmula I pode ser preparado mediante acoplamento de um amino-imidazol
5 5A com V onde L é um éster, em presença de trialquilalumínio preferivelmente trimetilalumínio em um solvente apropriado tal como cloreto de metileno, THF, dioxano, tolueno, etc., numa temperatura apropriada, tal como de a partir de próxima da temperatura ambiente até próxima do refluxo, ou em um
10 reator selado (tal como tubo selado ou frasco rosqueado).

De modo alternativo, compostos de Fórmula I podem ser formados mediante reação entre compostos de Fórmula 5A e compostos de Fórmula V quando L é um aldeído ou cetona mediante utilizar um bem estabelecido método de aminação
15 redutora mediante reagir tal cetona ou aldeído com uma apropriada amina 5A, com ou sem catalisador ácido/acetato de amônio/agentes de secagem (tal como Na_2SO_4 ou MgSO_4 anidro), e um agente redutor, tal como triacetoxiboroidreto de sódio, cianoboroidreto de sódio, ou boroidreto de sódio, ou o
20 correspondente polímero ligado a NaBH_4 , polímero ligado a NaBH_3CN , ou polímero ligado a $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$, ou qualquer agente redutor (por exemplo, hidrogenação) que seja conhecido na literatura para reduzir uma ligação imina a uma amina, em um solvente apropriado, tal como dicloroetano, clorofórmio,
25 THF, MeOH, etanol, isopropanol, t-butanol ou tolueno, numa temperatura de a partir de próxima da temperatura ambiente até próxima do refluxo, preferivelmente de a partir de próximo da temperatura ambiente até cerca de 65°C .

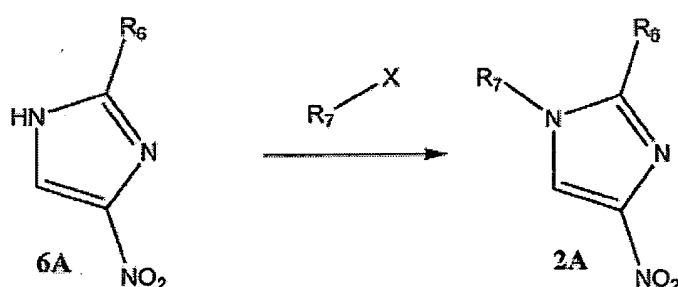
Esquema 1



O Esquema 2 ilustra métodos adicionais para a síntese de compostos imidazol definidos como Fórmula 2A. O tratamento de nitroimidazol 6A com uma base tal como hidreto de sódio, hidreto de potássio, alquil lítio, alcóxidos, em um solvente tal como tetraidrofurano, dimetilformamida, cloreto de metileno, éter, preferivelmente dimetilformamida, de a partir de cerca de -60°C a 40°C, onde de -10°C a 20°C é preferido, seguido pela adição de R₇-X onde X é definido como Cl, Br, I, F, alquil-sulfonato, ou aril-sulfonato seguido pelo aquecimento da reação de 23°C a 150°C onde 30-80°C é preferível, produz imidazóis de Fórmula 2A. A redução

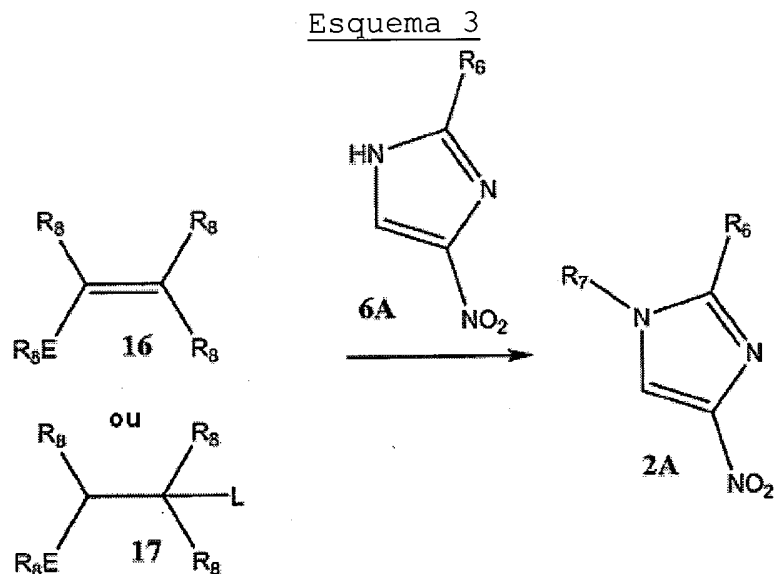
do composto nitro e a reação de acoplamento é realizada num modo similar descrito acima e é útil para a preparação de compostos de Fórmula I. De modo alternativo, R7 pode ser adicionalmente funcionalizado através de procedimentos descritos aqui ou usando métodos conhecidos por aqueles usualmente versados na técnica.

Esquema 2



O Esquema 3 ilustra métodos adicionais para síntese de compostos nitro-imidazol definidos como Fórmula 2A. Um material de partida importante para a síntese é o composto de dupla ligação (um composto de Fórmula 16 ou 17) substituído com o grupo ER₈ e um a três grupos selecionados de R⁸, onde ER₈ é definido como um grupo removedor de elétrons escolhido de C(=O)R⁹, C(=O)OR⁹, C(=O)NR⁹R¹⁰, S(=O)₂R⁹, S(=O)₂NR⁹R¹⁰, S(=O)₂OR⁹, ciano, e heteroarila. Adicionalmente, os compostos de Fórmula 16 ou 17 podem ser definidos onde ER₈ está conectado a um dos grupos R⁸ ou diretamente à dupla ligação carbono-carbono para formar um anel e desse modo inclui compostos tal como 2-ciclopenten-1-ona e 2-cicloexen-1-ona. De modo alternativo, compostos de Fórmula 17 onde L é definido como Cl, Br, I, OC(=O)R⁹, ou OS(O)₂R⁹ podem ser usados como materiais de partida; exemplos de tais compostos são 3-cloro-1-ciclopentanona, 3-

acetoxi-1-ciclobutanona. Assim, referindo ao Esquema 3, o tratamento de -- 4-nitroimidazol 6A, com uma base tal como hidreto de sódio, hidreto de potássio, carbonato de césio, 1,8-diazabicyclo[5,4.0]undec-7-ene (DBU) ou cloreto de tetralquilamônio, onde DBU é a base preferida, com intermediários 16 ou 17 em um solvente tal como acetonitrila, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, ou clorofórmio, onde acetonitrila é o solvente preferido, numa temperatura de a partir de cerca de -60°C até cerca de 50°C, onde de -20°C a 23°C é a faixa preferida, permite produtos de adição de Fórmula 2A. A redução do nitro composto e o acoplamento para produzir os compostos de Fórmula I é realizado em um modo similar ao descrito acima.

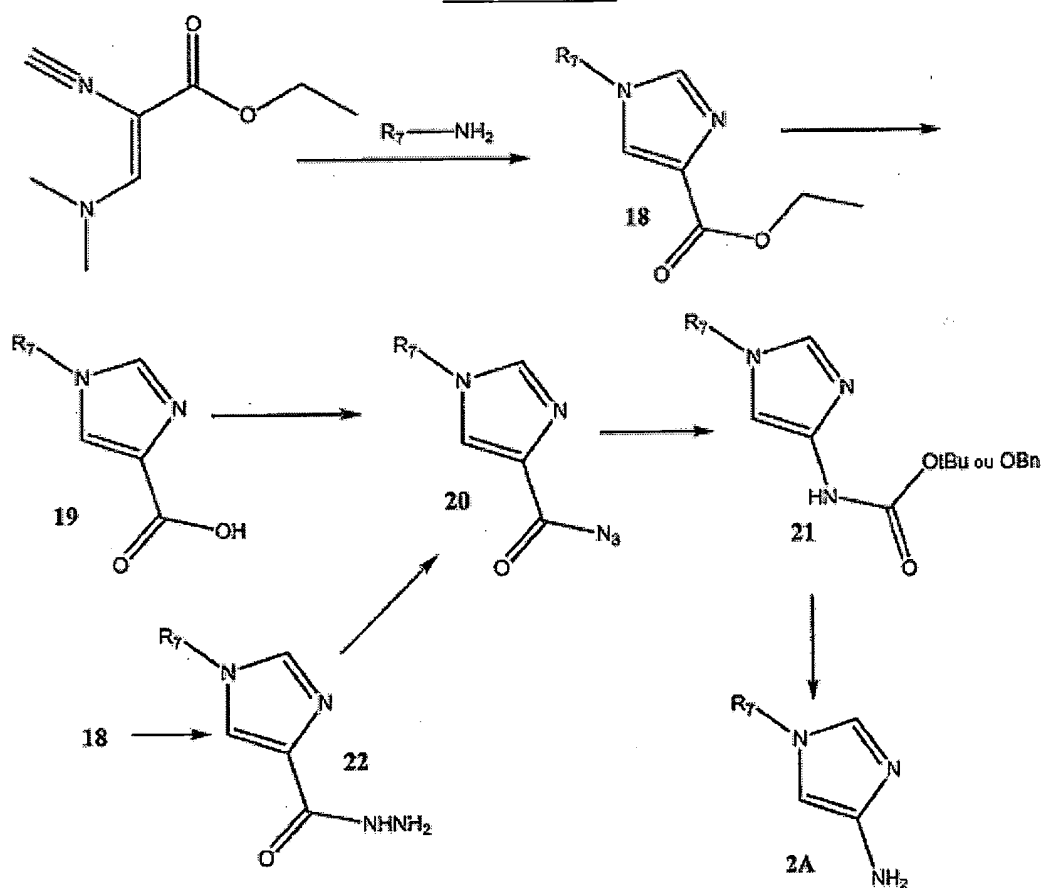


O Esquema 4 adiante ilustra métodos adicionais para a síntese de compostos amino-imidazol definidos como Fórmula 2A. O tratamento de acrilato de etil-2-isociano-3-N,N-dimetilamina ou acrilato de benzil-2-isociano-3-N,N-dimetilamina com uma amina primária, R₇-NH₂, em um solvente tal como n-butanol, n-propanol, n-propanol, ou etanol, ou em

ausência de solvente, onde n-propanol ou sem solvente são preferidos, de a partir de cerca de 23°C a cerca de 200°C, onde de a partir de cerca de 60°C a 150°C é preferido, produz imidazóis de Fórmula 18. O tratamento do éster 18 com
5 uma base tal como hidróxido de potássio, hidróxido de lítio, ou hidróxido de sódio em um solvente tal como tetraidrofurano, água, metanol, etanol, propanol, onde metanol é preferido proporciona o ácido 19. O ácido é convertido para a acilazina 20 utilizando métodos conhecidos por aqueles
10 usualmente versados na técnica tal como o tratamento do ácido 19 com cloreto de tionila ou cloreto de oxalila de -20 a 50°C seguido pela remoção do solvente residual e resfriamento rápido com azida de sódio ou potássio em um solvente tal como tolueno, tetraidrofurano, cloreto de
15 metileno, dioxano. A azida 20 experimenta rearranjo de Curtius para Boc 21 mediante aquecimento de 5°C a 200°C em um solvente tal como t-butanol, álcool benzílico, e etanol. Se t-butanol é usado, a desproteção do grupo protetor N-Boc pode ser conseguida com HCl ou ácido trifluoracético em um
20 solvente tal como éter, tetraidrofurano, onde HCl em metanol é preferido e permite os desejados compostos aminoimidazol de Fórmula 2A. Se álcool benzílico é usado, a desproteção pode ser conseguida através do uso de um catalisador metal nobre, em um solvente tal como acetato de etila, tetraidro-
25 furano, dioxano, ou uma mistura desses mencionados, numa atmosfera de gás hidrogênio numa pressão de cerca de 1 a 100 atmosferas, onde uma pressão preferida de gás hidrogênio é de cerca de 1 até cerca de 10 atmosferas. Paládio é o

catalisador metal nobre preferido que permite os desejados compostos aminoimidazol de Fórmula 2A. De modo alternativo, o éster 18 pode ser tratado com hidrazina em um solvente tal como água a partir de uma temperatura de 50°C a 200°C, onde de 80°C a 120°C é preferido proporciona a hidrazida 22. A hidrazida 22 pode ser convertida para a acilazida 20 usando nitrila t-butílica em um solvente ou combinação de solventes tal como éter, cloreto de metileno, dicloroetano, clorofórmio, onde em éter/cloreto de metileno é preferido numa temperatura de -50°C a 23°C onde de -30°C a 10°C é preferido. A acilazida é em seguida convertida a compostos aminoimidazol de Fórmula 2A como descrito acima.

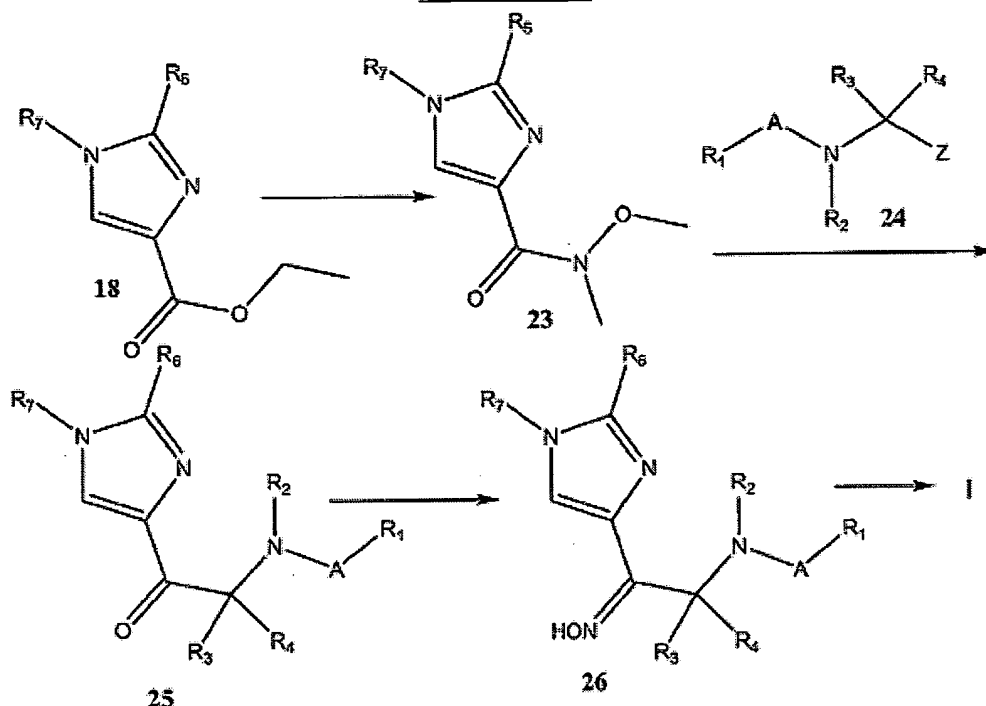
Esquema 4



O Esquema 5 adiante ilustra métodos adicionais

para a síntese de compostos amino-imidazol definidos como Fórmula I. O tratamento de cloridrato de N-O-dimetil hidroxil amina com trimetilalumínio em 1,2-dicloroetano seguido pela adição do éster 18, preparado como descrito
5 acima e aquecimento em torno de 30°C a cerca de 80°C, onde a temperatura de cerca de 50°C é preferida, permite o imidazol 23. A adição de um reagente organometálico 24 onde Z é definido como haleto de lítio, haleto de magnésio, haleto de potássio, onde haleto de lítio é preferido, a uma solução da
10 amida 23 em um solvente tal como tetraidrofurano, cloreto de metileno, ou éter dietílico, desde uma temperatura de cerca de -78°C a cerca de 30°C, onde uma faixa de cerca de -20°C a cerca de 0°C é preferida permite 25. A adição de 25 a uma mistura de cloridrato de hidroxilamina e acetato de potássio
15 num solvente alcoólico inferior, onde em etanol é preferido, em cerca de 23°C, produz oxima 26 como uma mistura de isômeros. O tratamento de uma solução acetona de oxima 26 a cerca de 0°C com hidróxido aquoso seguido por cloreto de paratoluenosulfonila produz uma mistura de composto O-
20 sulfonila em seguida do trabalho extrativo. A dissolução do material em bruto num solvente não polar tal como benzeno, hexanos ou tolueno, onde benzeno é preferido, e a aplicação a uma coluna de alumina seguido por eluição com clorofórmio-metanol (cerca de 10:1) após aproximadamente cinco minutos
25 proporciona um composto de Fórmula I.

Esquema 5



O Esquema 6 ilustra métodos adequados para preparar compostos amino-imidazol de Fórmula I. Compostos de Fórmula I, 27 podem ser preparados usando métodos descritos

5 acima. A conversão do éster I, 27 para álcool de compostos I, 28 pode ser conseguida através do tratamento do éster I, 27 com um apropriado agente redutor tal como boroidreto de sódio ou hidreto de lítio alumínio utilizando condições bem conhecidas por aqueles usualmente versados na técnica.

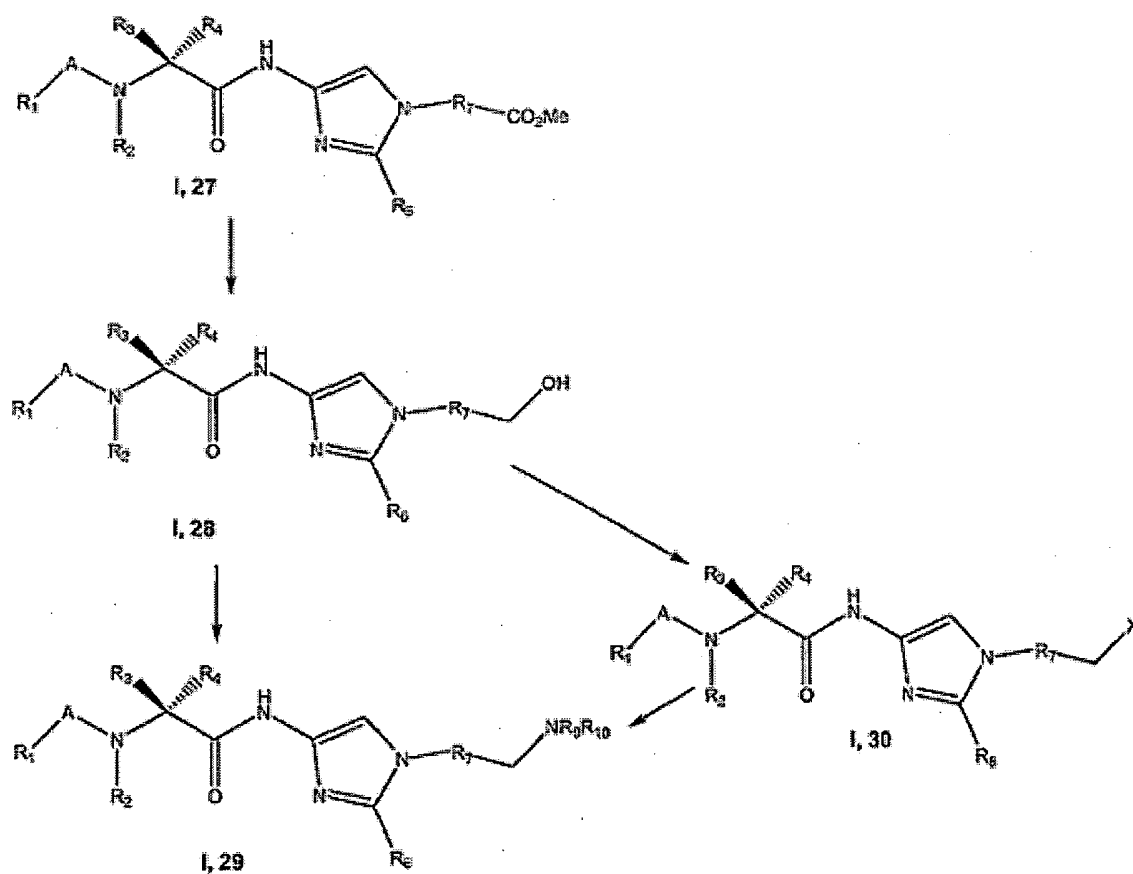
10 Compostos de Fórmula I, 28 podem ser oxidados usando método de oxidação padrão conhecido na arte, tal como, por exemplo, reagentes de Dess-Martin, oxidação de Swern, ou uso de SO_3 -piridina, CrO_3 , onde oxidação de Swern é preferido para proporcionar compostos contendo um aldeído. O aldeído pode

15 ser convertido em compostos de Fórmula I, 29 usando o bem conhecido método de aminação redutora mediante reagir o aldeído com an apropriato, amina 5A, com ou sem catalisador

ácido/acetato de amônio/agentes de secagem (tal como Na_2SO_4 ou MgSO_4 anidros), e um agente redutor, tal como triacetoxi-boroidreto de sódio, cianoboroidreto de sódio, ou boroidreto de sódio, ou o correspondente polímero ligado a NaBH_4 ,
5 polímero ligado a NaBH_3CN , ou polímero ligado a $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$, ou qualquer agente redutor (por exemplo, hidrogenação) que seja conhecido na literatura para reduzir uma ligação imina a uma amina, em um solvente apropriado, tal como dicloro-etano, clorofórmio, THF, MeOH, etanol, isopropanol, t-
10 butanol ou tolueno, numa temperatura de a partir de próxima da temperatura ambiente até próxima do refluxo, preferi-velmente de a partir de próximo da temperatura ambiente até cerca de 65°C . De modo alternativo, o álcool de I, 28 pode ser convertido à correspondente alquil ou aril sulfonato I,
15 30 mediante tratamento do álcool com alquil ou aril cloreto de sulfonila (onde em cloreto de mesila é preferido) em um solvente tal como cloreto de metileno, tetraidrofurano, tolueno onde cloreto de metileno em presença de uma amida tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina, 2,6-
20 lutidina, onde em trietilamina é preferido numa temperatura de -50°C a 23°C onde de -0°C a 30°C é preferido. O aril ou alquil sulfonato é em seguida reagido com uma azida de metal alcalino (onde azida de sódio é preferido), num solvente polar tal como dimetilformamida, sulfóxido de dimetila,
25 álcool, onde etanol é preferido produz um composto contendo uma azida. Esse intermediário azida pode ser reduzido mediante expor a azida a um catalisador metal nobre, em um solvente tal como acetato de etila, tetraidrofurano,

dioxano, ou uma mistura desses mencionados, a uma atmosfera de gás hidrogênio numa pressão de cerca de 1 a 100 atmosferas, onde uma pressão preferida de gás hidrogênio é de cerca de 1 até cerca de 10 atmosferas. Paládio é o catalisador metal nobre preferido e a reação produz o grupo amina. O grupo amina pode então ser convertido aos compostos de Fórmula 1, 29 utilizando condições de aminação redutora descritas acima.

Esquema 6



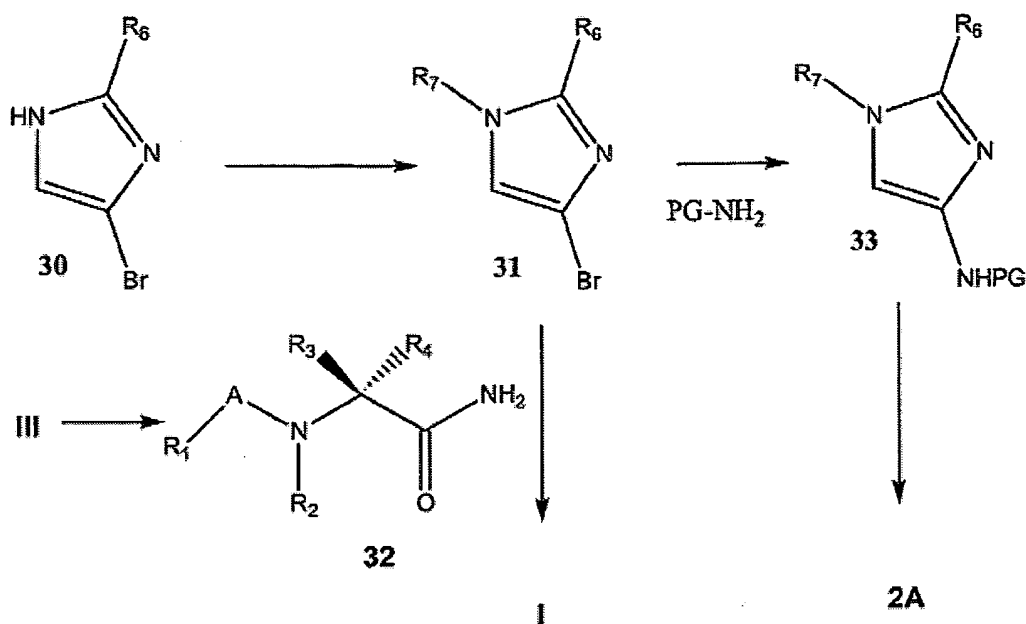
Referindo ao Esquema 7, o tratamento de uma solução de bromoimidazol 30 com uma base, tal como hidreto de sódio, hidreto de potássio, hidreto de lítio, carbonato de césio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de césio, diisopropil amida de lítio, amida de

sódio, hexametildisilazida de potássio, hexametildisilazida de sódio, ter-butóxido de sódio, ou ter-butóxido de potássio, numa reação em solvente inerte tal como tetraidrofurano, dioxano-1,4, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetila, ou tolueno, de a partir de cerca de -20°C a 150°C, onde 20°C a 100°C é preferido, na ausência ou presença de um catalisador de transferência de fase, tal como cloreto de tetra-n-butilamônio, brometo de tetra-n-butilamônio, iodeto de tetra-n-butilamônio, cloreto de benziltrimetilamônio, brometo de benziltrimetilamônio, ou fluoreto de benziltrimetilamônio, seguido pela adição de um cloreto, brometo, iodeto de alquila, alílico, ou benzílico, alquil sulfonato, aril sulfonato, ou triflato, permite imidazóis 31.

O tratamento de 1-substituído-4-bromoimidazol (31) com um intermediário de fórmula 32 ou PG-NH₂ (onde PG é definido como (C=O)alquila ou benzoíla) e um catalisador paládio tal como acetato de paládio(II), dímero cloreto de alil paládio, tris(dibenzilidenoacetone)dipaládio (0), tris(dibenzilidenoacetone)dipaládio (0) clorofórmio adduct, ou paládio (II) cloreto, onde paládio (II) acetato, tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0), e adutor tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) clorofórmio são preferidos, e um ligante fosfina, preferivelmente 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (XANTFOS) é preferido, e a base, tal como carbonato de cézio, ou potassium fosfato (K₃PO₄), onde potassium fosfato é preferido, numa reação em solvente inerte, tal como tolueno, dioxano-1,4, ou tetraidrofurano,

de a partir de cerca de 0°C a 150°C, onde de 20°C a 110°C é preferido, permite o produto acoplado 1. De modo alternativo, o tratamento de 1-substituído-4-bromoimidazol (31) com um intermediário de Fórmula 32 ou PG-NH₂ (onde PG é definido como (C=O)alquila ou benzoíla) e a diamina, tal como 1,2-etilenodiamina, N,N'-dimetiletilenodiamina, ou cis-1,2-diaminocicloex-ane, preferivelmente N,N'-dimetiletilenodiamina, e cloreto, brometo ou iodeto cuproso, preferivelmente iodeto cuproso, em presença de uma pequena quantidade de água, preferivelmente cerca de 1% a cerca de 4% água, numa reação em solvente inerte tal como 1,2-dimetoxietano, diglima, éter metil ter-butílico, tetraidrofurano, benzeno ou tolueno, preferivelmente tolueno, numa temperatura de cerca de 40°C a cerca de 150°C, preferivelmente de cerca de 80°C a cerca de 120°C para produzir o composto de Fórmula I ou compostos de Fórmula 33. No caso do composto 33, este pode ser convertido aos compostos de Fórmula 2A usando métodos padrões descritos acima.

Esquema 7



Os materiais de partida usados nos procedimentos dos Esquemas acima, as sínteses dos quais não estão descritas acima, são ou comercialmente disponíveis, conhecidos na arte ou facilmente obtidos a partir de compostos conhecidos usando métodos que serão evidentes para aqueles
 5 usualmente versados na técnica.

Os compostos de Fórmula I, e os intermediários mostrados nos Esquemas de reação acima, podem ser isolados e purificados através de procedimentos convencionais, tal como
 10 recristalização ou separação cromatográfica, tal como sobre sílica gel, ou com um gradiente de eluição acetato de etila/hexano, um gradiente de eluição cloreto de metileno/metanol, ou um gradiente de eluição clorofórmio/metanol. De modo alternativo, uma técnica de separação por HPLC
 15 preparativa de fase reversa ou por HPLC quiral podem ser usadas.

Em cada uma das reações discutidas ou ilustradas acima, a pressão não é crucial a menos que de outro modo

indicado. Pressões de a partir de cerca de 0,5 atmosfera até cerca de 5 atmosferas são geralmente aceitáveis, e a pressão ambiente, isto é, de 1 atmosfera, é preferida por questão de conveniência.

5 Os compostos de Fórmula I da presente invenção são úteis para a inibição da produção de A β -peptídeo (desse modo da atividade gama-secretase) em mamíferos, e portanto, eles são capazes de funcionar como agentes terapêuticos no tratamento dos distúrbios e doenças em um mamífero afligido.

10 Um composto específico de Fórmula I pode ser determinado inibir a produção de A β -peptídeo usando ensaios biológicos conhecidos por aqueles usualmente versados na técnica, por exemplo, os ensaios descritos adiante.

Para testar a eficácia em vitro, o efeito dos
15 compostos de teste sobre a secretação de A β a partir das células em cultura de tecido foi determinada. Células H4 (neuroglioma de cérebro humano) foram transfectadas de modo estável com APP695 humano contendo mutação de Doença de Alzheimer Familiar Sueca. As células foram distribuídas em
20 placas de 96 cavidades numa densidade de cerca de 30.000 células/cavidade e deixadas aderir à superfície da placa por aproximadamente 6 horas a 37°C. Após esse tempo, as células foram lavadas para remover o A β secretado e meio novo contendo composto de teste foi acrescentado. Em seguida da
25 incubação com o composto de um dia para o outro a 37°C, o meio foi colhido e submetido a imunoensaio para determinar a quantidade de A β secretado pelas células. Diversos ensaios para A β -peptídeos conhecidos por aqueles usualmente versados

na técnica podem ser aplicados a essas amostras para a quantificação da secretação de $A\beta$. Nesse pedido, um sanduíche de dois sítios de ELISA utilizando anticorpos monoclonais comercialmente disponíveis, 6E10 e 4G8-biotinilados, foram empregados para proporcionar uma estimativa da quantidade do máximo das formas fisiologicamente pertinentes de $A\beta$, por ex., $A\beta$ 1-40, $A\beta$ 1-42. Os sinais provenientes dessas amostras foram comparados às curvas padrões geradas com peptídeo $A\beta$ 1-40 sintético e usado para calcular os valores IC_{50} para cada composto de teste.

Utilizando tal ensaio, os compostos da presente invenção foram determinados possuir uma atividade IC_{50} para inibir a atividade gama-secretase de menos de cerca de 800 micromolar. Os compostos preferidos da invenção são compostos que foram determinados possuir uma atividade IC_{50} para inibir a atividade gama-secretase de menos de cerca de 1 micromolar.

Os Exemplos apresentados a seguir ilustram a presente invenção. É para ser entendido que a invenção, como totalmente descrita aqui e como relatado nas reivindicações, não é pretendida estar limitada pelos detalhes dos Exemplos apresentados a seguir.

Exemplos

Procedimento Geral A:

25 Método de acoplamento para formação de amida

a) Procedimento de acoplamento EDC/HOBt/Trial-quilamina

Uma mistura de um ácido carboxílico (1,0 e.q.),

amina (1,0 e.q.), HOBt (1,1-1,5 eq.), EDC (1,2-1,8 eq.) e a trietilamina (triethylamina ou diisopropyletilamina) (3-6 eq.) em um solvente apropriado ou uma mistura de solventes, por exemplo cloreto de metileno, dicloroetano, THF, ou DMF, foi agitada na temperatura ambiente até a formação do produto ou o desaparecimento do material de partida. O solvente foi removido sob pressão reduzida, o resíduo retomado em acetato de etila (ou solvente similar selecionado tal como cloreto de metileno ou clorofórmio) e água. A camada orgânica foi separada, lavada com HCl diluído (se o produto desejado contém um grupo funcional básico, a lavagem com HCl diluído pode ser omitida), solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi em seguida removido sob pressão reduzida para proporcionar o produto.

b) Procedimento de Acoplamento HATU/trietilamina

Uma mistura de um ácido carboxílico (1,0 e.q.), amina (1,0 e.q.), HATU (1,1-1,5 eq.) e a trietilamina (triethylamina ou diisopropyletilamina) (3-6 eq.) em um solvente apropriado ou uma mistura de solventes, por exemplo cloreto de metileno, dicloroetano, THF, ou DMF, foi agitada na temperatura ambiente até a formação do produto ou o desaparecimento do material de partida. O solvente foi removido sob pressão reduzida, o resíduo retomado em acetato de etila (ou solvente similar selecionado tal como cloreto de metileno ou clorofórmio) e água. A camada orgânica foi separada, lavada com HCl diluído (se o produto desejado

contém um grupo funcional básico, a lavagem com HCl diluído pode ser omitida), solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi em seguida removido sob pressão reduzida para proporcionar o
5 produto.

c) Procedimento de Acoplamento PyBOP/trialquilamina

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

d) Procedimento de Acoplamento HBTU/trialquilamina

Uma mistura de um ácido carboxílico (1,0 e.q.),
25 amina (1,0 e.q.), HBTU (1,1-1,5 eq.), e a trialquilamina (triethylamina ou diisopropyletilamina) (3-6 eq.) em um solvente apropriado ou uma mistura de solventes, por exemplo cloreto de metileno, dicloroetano, THF, ou DMF, foi agitada

na temperatura ambiente até a formação do produto ou o desaparecimento do material de partida. O solvente foi removido sob pressão reduzida, o resíduo retomado em acetato de etila (ou solvente similar selecionado tal como cloreto de metileno ou clorofórmio) e água. A camada orgânica foi separada, lavada com HCl diluído (se o produto desejado contém um grupo funcional básico, a lavagem com HCl diluído pode ser omitida), solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido em pressão reduzida para proporcionar o produto.

e) Procedimento de Acoplamento Cloro-formiato de alquila

Uma mistura de um ácido carboxílico (1 eq.) e trietilamina (eq.) foi dissolvida em um solvente apropriado, tal como DMF e resfriada a -23°C . Formiato de isobutila (1 eq.) foi acrescentado gota a gota com agitação. Após agitação por um período de tempo (de 15 minutos a 2 horas), uma 2-amino-tiazol ou uma amina (1 eq.) foi acrescentado e a agitação continuada por um adicional de 30 minutos a 23°C . A mistura foi em seguida aquecida até a temperatura ambiente até a formação da amida (tipicamente de um dia para o outro). A mistura foi resfriada rapidamente com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio e extraída com um apropriado solvente tal como acetato de etila, cloreto de metileno ou clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com NaHSO_4 diluído, NaHCO_3 e solução aquosa saturada de cloreto de sódio e o solvente foi removido sob pressão reduzida para proporcionar o produto. A purificação pode ser

necessária.

f) Procedimento de Acoplamento TPTU

Ao ácido (1 equiv) foi suspenso em DMF anidro, diisopropiletilamina (2-4 equiv) e TPTU (1 equiv) foram
5 acrescentados e a mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente por 1 a 2 horas. A uma aliquota dessa solução foi acrescentada a apropriada amina e a mistura foi agitada na temperatura ambiente de um dia para o outro. NaOH 1N foi acrescentada e a mistura resultante foi extraída com
10 acetato de etila. Os extratos orgânicos foram carregados sobre SCX SPE (Silicycle, 1g) que foi lavada com MeOH. O produto foi em seguida eluído com trietil amina 1N em MeOH e a fração resultante foi concentrada. A purificação foi numa coluna Waters XTerra PrepMS C18 OBD (19 X 100mm) e
15 proporcionou o composto título. Gradiente de eluição com água/acetonitrila (18ml/min) com um modificador 1% ácido trifluoracético (2 mL/min).

Procedimento Geral B:

Método para aminação redutora

20 a) Triacetoxiboroidreto de sódio

Uma amina (1-4 eq.) em dicloroetano ou THF foi acrescentado a uma solução de uma cetona (1 eq.), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1-3 eq.) e ácido acético (1-3 eq.) em dicloroetano ou THF. A mistura foi agitada na temperatura ambiente até a formação
25 do produto ou o desaparecimento do material de partida. A mistura foi resfriada rapidamente com base diluída, extraída com cloreto de metileno ou outro solvente apropriado tal como clorofórmio ou acetato de etila. A camada orgânica foi

separada, secada e concentrada para produzir a amida desejada. A purificação pode ser necessária.

b) Cianoboroidreto de Sódio

Uma mistura de a cetona ou aldeído (1 eq.), uma
5 amina (1-20 eq.), cianoboroidreto de sódio (1-5 eq.), ácido
acético (1-3 eq.), sodium acetato (1-3 eq.), sulfato de
sódio anidro em dicloroetano ou THF foi agitada na
temperatura ambiente to 60 °C, preferivelmente aquecida a
35-50°C até formação do produto. A mistura foi resfriada
10 rapidamente com base diluída, extraída com cloreto de
metileno ou outro solvente apropriado tal como clorofórmio
ou acetato de etila. A camada orgânica foi separada, secada
e concentrada para produzir a amida desejada. A purificação
pode ser necessária.

15 c) Formiato de Potássio e Acetato de Paládio

Uma solução de um aldeído ou uma cetona (1 eq.) e
uma amina (1 eq.) em DMF anidro foi agitada na temperatura
ambiente por 4 horas, em presença de peneiras moleculares. À
mistura reacional resultante foram acrescentados formiato de
20 potássio (2 eq.) e acetato de paládio (quantidade catalítica
0,02 eq.). A mistura foi aquecida a 40-60°C para complear a
reação (TLC) e após resfriamento ela foi diluída com gelo-
água. A mistura foi extraída com com um apropriado solvente
(tal como cloreto de metileno, acetato de etila, ou cloro-
25 fórmio). A camada orgânica foi separada, secada e concen-
trada para produzir a amida desejada. A purificação pode ser
necessária.

Procedimento Geral C:

Redução por boroidreto de sódio da cetona ou aldeído

Uma mistura de um aldeído ou uma cetona (1 eq.) e boroidreto de sódio (1-10 eq.) em um solvente apropriado (metanol ou etanol) foi agitada a 0°C até a temperatura ambiente por 10 minutos até completar a reação (TLC). A mistura foi concentrada até um volume pequeno, resfriada rapidamente com água, extraída com um apropriado solvente (tal como cloreto de metileno, acetato de etila, ou clorofórmio). A camada orgânica foi separada, secada e concentrada para produzir a amida desejada. A purificação pode ser necessária.

Procedimento Geral D:Procedimento de desproteção N-tBOC

A uma solução de N-tBOC composto em dioxano-1,4 (0,03-0,09 M) foi acrescentado HCl 4 N em dioxano-1,4 ou HCl anidro sob nitrogênio. A mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 1-24 horas until até que todo o material de partida estivesse consumido (TLC). A solução foi concentrada e bombeada em vácuo. O sal HCl final da correspondente amina foi usado tipicamente sem purificação adicional.

Procedimento Geral E:Adição Conjugada a Nitroimidazol

A uma suspensão de 4-nitroimidazol (2.0 equiv.) em acetonitrila é acrescentado DBU (1,0 equiv) seguido por enone (1,0 equiv.). A reação é aquecida por 12-24 horas e o solvente removido em vácuo. Os sólidos resultantes são removidos por filtração com cloreto de metileno e o óleo

resultante concentrado e purificado através de cromatografia em sílica gel para proporcionar o desejado nitroimidazol.

Procedimento geral F:

Alquilação de Nitroimidazol utilizando Hidreto de sódio

5 A uma suspensão de 4-nitroimidazol (1,0 equiv.) em dimetilformamida na temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio é acrescentado hidreto de sódio (1,2 equiv.) em modo porção. A reação é agitada por 15-30 min. E em seguida o apropriado haleto de alquila ou mesilato de
10 alquila é acrescentado. A mistura é agitada por 12-24h a 50°C, resfriada a 0°C, e resfriada rapidamente com água. A camada aquosa é extraída com cloreto de metileno, secada e purificada através de cromatografia em sílica gel para proporcionar o desejado nitroimidazol.

15 Alquilação de Nitroimidazol utilizando carbonato de potássio

 A uma suspensão de 4-nitroimidazol (1,0 equiv.) em dimetilformamida na temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio é acrescentado potassium carbonato (1-4 equiv.) de modo em porções. A reação é agitada por 15-30
20 min. E em seguida o apropriado haleto de alquila ou mesilato de alquila é acrescentado. A mistura é agitada por 12-24h a 50°C a 90°C, resfriada até a temperatura ambiente, e resfriada rapidamente com água. A camada aquosa é extraída com cloreto de metileno, secada e purificada através de
25 cromatografia em sílica gel ou recristalizada para proporcionar o desejado nitroimidazol.

Procedimento Geral G:

Redução de Nitroimidazol A

A uma solução do nitroimidazol (1,0 equiv.) em etilacetato é acrescentado paládio sobre carvão (0,25% p/p). A reação é hidrogenada a 275,8 kPa-413,7 kPa (40-60 psi) por 2-6 horas e filtrada sobre um bloco de celite utilizando acetato de etila. A maior parte do acetato é removida em vácuo e a solução da amina no acetato de etila restante é usada sem purificação adicional.

Redução de Nitroimidazol B

Um reator Parr foi carregado com nitroimidazol (1 equiv), dioxano e (1-3 equiv) níquel de Raney que tinha sido lavado com água até que o sobrenadante estivesse a pH = 7. A mistura foi solocada sob pressão de 344,7 kPa (50 psi) de hidrogênio e agitada por 45 minutos. Após filtração e evaporação, o produto, foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

Procedimento Geral H:

Redução de Nitroimidazol-éster seguido por Aminoação Redutora

A uma solução do apropriado éster tal como éster metílico de ácido 3-Metil-3-(4-nitro-imidazol-1-il)-butírico (1,0 equiv.) em cloreto de metileno a -78°C é acrescentado DIBAL (2 equiv.) gota a gota. A reação é agitada por 1h, resfriada rapidamente com etilacetato, removida do banho de resfriamento, e agitada por 10 min. À reação é acrescentado água e deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitar por 1h. A reação é diluída com cloreto de metileno, Na₂SO₄ é acrescentado e a reação filtrada através de celite. O solvente é removido para produzir o aldeído tal como 2-Metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propionaldeído que é usado

na etapa seguinte sem purificação adicional.

A uma solução do apropriado aldeído tal como 2-Metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propionaldeído (1 equiv.) em cloreto de metileno é acrescentado uma apropriada amina (2 equiv.) e peneiras moleculares de 4A. A reação é agitada por 4-6 horas e um apropriado agente redutor hidreto tal como triacetoxiboroidreto de sódio (2 equiv.) é acrescentado. A reação é agitada por 6-24h, resfriada rapidamente com bicarbonato de sódio, e a camada aquosa extraída com cloreto de metileno. O solvente é removido e o resíduo purificado através de cromatografia em sílica gel para proporcionar o desejado nitroimidazol.

Procedimento Geral I:

Redução do Éster

A uma solução do éster (1 equiv) em um solvente apropriado tal como éter dietílico ou tetraidrofurano a -78°C a 0°C é acrescentado hidreto de lítio alumínio (1 equiv) e a reação é agitada a 0°C por 15 min e aquecida até a temperatura ambiente por 1 hora. A reação é lentamente resfriada com água e acetato de etila. A reação é filtrada e o aquoso é extraído com acetato de etila, secado, e concentrado. De modo alternativo, a reação é resfriada rapidamente com água, 1 N NaOH e água, agitada e filtrada através de celite. O filtrato foi concentrado até a secura. Utilizando uma ou outra retomada, o resíduo resultante é purificado através de cromatografia em sílica gel para proporcionar o álcool título.

Procedimento Geral J:

Oxidação de Swern

A uma solução de cloreto de oxalila (1,2 equiv) em cloreto de metileno a -78°C é acrescentado DMSO (3 equiv) gota a gota. A reação é agitada por 20 minutos e o álcool (1
5 equiv) é acrescentado em cloreto de metileno. A reação é agitada por 1h, trietilamina (4-5 equiv) é acrescentado, e a reação aquecida a 0°C por 20 minutos a 2 horas. A reação é resfriada rapidamente com 100 mL de bicarbonato de sódio, extraída com cloreto de metileno, secada, e concentrada para
10 produzir o composto título.

Oxidação de Dess Martin

Uma mistura de 1 eq. de um álcool e 1 a 1,5 eq. de agente oxidante de Dess-Martin em cloreto de metileno (2 mL per mmole de reação) foi agitada na temperatura ambiente até
15 a reação estar completa. A mistura foi resfriada rapidamente com água, e filtrada. A camada orgânica foi separada, secada e concentrada para produzir o correspondente aldeído.

Procedimento Geral K:

Abertura Epóxido:

20 Isopropanol foi acrescentado à apropriada amina seguido pela adição da base de Hunig (2 equiv) e o apropriado epóxido (1 equiv), a mistura reacional foi aquecida a $60-100^{\circ}\text{C}$ de um dia para o outro. A mistura foi resfriada rapidamente com solução aquosa diluída de bicarbonato de
25 sódio e extraída com diclorometano. Os extratos orgânicos foram secados (Na_2SO_4) e concentrados para produzir 200 mg de material bruto o qual foi purificado sobre coluna flash de sílica gel para produzir o desejado composto.

Procedimento Geral M:Substituição de dinitroimidazol

Uma solução de (1 equiv) de 1,4-dinitro-1H-imidazol (WO99/08699) e apropriada amina (1-2 equiv) em 1 :1 MeOH-
5 água foi agitada na temperatura ambiente por 48 horas. O solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi retomado em cloreto de metileno e cromatografado sobre sílica gel para proporcionar o composto desejado.

Procedimento Geral N:10 Mesilato Formation (A)

O apropriado álcool (1 equiv) foi dissolvido em piridina e tratado com cloreto de metano-sulfonila (2,2 equiv) a 0°C. A reação aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 4 h, resfriada rapidamente com bicarbonato de
15 sódio, e extraída com cloreto de metileno. Os extratos foram secados e concentrados para proporcionar o apropriado mesilato que foi usado sem purificação adicional.

Mesilato Formation (B)

Ao apropriado álcool (1 equiv), cloreto de metano-sulfonilao (1 equiv), trietilamina (1 equiv) em cloreto de
20 metileno foi agitado na temperatura ambiente por 1 a 8 horas. A mistura reacional foi resfriada rapidamente com água, a camada orgânica foi separada e concentrada para produzir o desejado mesilato que foi usado sem purificação
25 adicional.

Procedimento Geral O:Deslocamento do MESilato:

Uma solução 0,1M de mesilato em acetonitrila foi

tratada com 3 equiv. de amina e 3 equiv. de K_2CO_3 e aquecida a 65-80°C com agitação por 24-75 horas. Uma vez julgada completa por APCI ou TLC, a reação foi resfriada rapidamente com H_2O e extraída com DCM. Cromatografia em sílica gel ou
5 HPLC produziu o produto puro com rendimento de 30-75%.

Procedimento Geral P:

Deslocamento de Haleto de Benzila

Uma solução 0,1M de imidazol em DMF foi tratado com 1,1-2,1 equiv de haleto de benzila, e 2,1 equiv de K_2CO_3
10 e aquecida a 65 C com agitação for 18-30 horas. Em alguns casos, a reação foi facilitada pela adição de 0,05 equiv de Et_3NBnCl . Uma vez julgada completa por APCI ou TLC, a reação foi resfriada rapidamente com H_2O e extraída com EtOAc. Os extratos combinados foram lavados com H_2O e solução aquosa
15 saturada de cloreto de sódio, secada sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. De modo alternativo, as reações foram retomadas por extração com DCM. Os extratos foram carregados sobre cartucho SCX SPE (1 g, Silicycle). Após lavagem com MeOH, o produto bruto foi eluído com 1N TEA em MeOH. A cromatografia
20 em sílica gel ou HPLC produziu o produto puro com rendimento de 30-75%.

Procedimento geral R:

Hidrólise do Éster

O éster (1 equiv) é dissolvido em THF:água (5:1) e
25 LiOH (1,2 equiv) é acrescentado. A reação é agitada de um dia para o outro na temperatura ambiente, o solvente é removido, água acrescentada, e o pH é ajustado para 7 utilizando é ajustado para. O sólido é filtrado, lavado com

água e éter dietílico, e secado para produzir o ácido desejado. Os intermediários seguintes foram preparados através de métodos análogos àqueles descritos acima para o Método Geral F;

5 1-(3-Metil-oxetan-3-ilmetil)-4-nitro-1H-imidazol:

H1 NMR, (400 MHz), CDCl₃) δ 1,25 (s, 3H), 4,28 (s, 2H), 4,42 (dd, J = 6,6 Hz, 37,3 Hz, 4H), 7,44 (s, 1H), 7,80 (s, 1H).

4-Nitro-1-[1-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-1H-imidazol: H1 NMR, (400 MHz), CDCl₃): δ 1,96 (d, 3H), 5,49 (q,

10 1H), 7,33 (d, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,78 (s, 1H).

1-benzil-4-nitro-1H-imidazol: foi preparado de acordo com o procedimento de Searcey, M.; Pye, P. L.; Lee, J. B.; Synth. Commun.; EN; 19; 7,8; 1989; 1309-1316.

15 Éster metílico de ácido 1-(4-Nitro-imidazol-1-il)-ciclobutanocarboxílico; MS 240 m/z (M+1).

Éster metílico de ácido 2-(4-Nitro-imidazol-1-il)-ciclobutanocarboxílico; MS 240 m/z (M+1).

Os intermediários seguintes foram preparados a partir de dinitroimidazol através de métodos análogos àqueles descritos acima para o Método Geral M;

20 1-indan-1-il-4-nitro-1H-imidazol; MS 230 m/z (M+1).

(1R,2S)-(1-(4-Nitro-imidazol-1-il)-indan-2-ol: MS 246 m/z (M+1).

25 (1S,2R)-(1-(4-Nitro-imidazol-1-il)-indan-2-ol: MS 246 m/z (M+1).

2-(4-fluorfenil)-2-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)-etanol; MS 252 m/z (M+1).

(2-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)fenil)metanol; MS 220
m/z (M+1).

2-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)-2-fenilacetato de
metila; MS 262 m/z (M+1).

5 Os nitroimidazóis seguintes foram preparados
através de métodos análogos àqueles descritos acima para o
Método Geral H:

2,2-dimetil-N-(2-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)-2-feniletil)
propan-1-amina

10 2-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)-2-fenilacetato de
metila foi convertida ao composto título utilizando um
método análogo ao do Procedimento Geral H para produzir o
composto título: MS 303 m/z (M+1).

Os apresentados a seguir foram preparados como
15 descrito:

4-Nitro-1-(2-pirrolidin-1-ilmetil-ciclobutil)-1H-imidazol

Uma mistura do éster metílico do ácido 2-(4-Nitro-
imidazol-1-il)-ciclobutanocarboxílico (2,640 g, 0,01105
mol), complexo borano-sulfeto de dimetila (1M em tetraidro-
20 furano) (33,2 mL, 0,0332 mol) e tetraidrofurano (10 mL) foi
aquecida a refluxo por 17 horas. A reação foi resfriada
rapidamente por água. O solvente volátil foi evaporado sob
pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água e extraído
com acetato de etila três vezes. Os extratos combinados
25 foram lavados com solução aquosa saturada de cloreto de
sódio e secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi em
seguida evaporado sob pressão reduzida para produzir [2-(4-
Nitro-imidazol-1-il)-ciclobutil]-metanol (0,825 g, 0,00419

mol) como um sólido branco. $M+1 = 198,1$.

[2-(4-Nitro-imidazol-1-il)-ciclobutil]-metanol foi convertido a éster 2-(4-nitro-imidazol-1-il)-ciclobutilmetílico de ácido metano-sulfônico seguindo o Procedimento Geral N; MS 276,3 m/z ($M+1$).

O éster 2-(4-nitro-imidazol-1-il)-ciclobutilmetílico de ácido metano-sulfônico foi convertido ao composto título seguindo o Procedimento Geral O; MS 251,5 m/z ($M+1$).

Os mesilatos seguintes foram preparados através de métodos análogos àqueles descritos acima para o Método Geral N:

Éster 2-(4-{2-[2-(3,5-diflúor-fenil)-acetilamino]-penta-
noilamino}-imidazol-1-il)-etílico de ácido metano-sulfônico

[1-(2-hidróxi-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida de ácido 2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-pentanóico (No. de Série U.S. 11/078,898 depositado em 11 de março, 2005) foi convertido ao composto título; MS 459.0 m/z ($M+1$).

Éster 3-(4-[2-(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilaminol-imidazol-1-il]-propílico de ácido
metano-sulfônico

[1-(3-hidróxi-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida de ácido 2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico foi convertido ao composto título; MS 485 m/z ($M+1$).

Éster 2-(4-[2-(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilaminol-imidazol-1-il]-propílico de ácido
metano-sulfônico

[1-(2-hidróxi-1-metil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida de ácido 2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-

ilamino)-pentanóico foi convertido ao composto título; MS 485,5 m/z (M+1).

Éster 3-{4-[2-(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il)-3-metil-butílico de
5 ácido metano-sulfônico

[1-(3-hidróxi-1,1-dimetil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida de ácido 2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico foi convertido ao composto título; MS 513 m/z (M+1).

10 Os intermediários seguintes foram preparados através de métodos análogos àqueles descritos acima para a redução do apropriado nitroimidazol utilizando o Método Geral G seguido por acoplamento ao apropriado ácido utilizando Procedimento Geral A, método F.

(1-benzil-1H-imidazol-4-il)-amida de ácido 2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-pentanóico

1-benzil-4-nitro-1H-imidazol foi reduzido e acoplado com ácido 2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-pentanóico para produzir o composto título; MS 470 m/z (M+1).

20 éster metílico de ácido (4-{2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il) acético

éster metílico de ácido (4-Nitro-imidazol-1-il)-acético foi reduzido e acoplado com ácido 2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-pentanóico para produzir o composto
25 título; MS 409,1 m/z (M+1).

éster metílico de ácido 1-(4-{2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-
Ciclobutanocarboxílico

éster metílico de ácido 1-(4-Nitro-imidazol-1-il)-ciclobutanocarboxílico foi reduzido e acoplado com ácido 2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-pentanóico para produzir o composto título; MS 463,0 m/z (M+1).

- 5 Éster metílico de ácido 2-(4-{2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-Ciclobutanocarboxílico

éster metílico de ácido 2-(4-Nitro-imidazol-1-il)-ciclobutanocarboxílico foi reduzido e acoplado com ácido 2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-pentanóico para produzir o composto título; MS 463,1 m/z (M+1).

Éster metílico de ácido 1-{4-[2-(5,7-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-ciclobutanocarboxílico

- 15 Éster metílico de ácido 1-(4-Nitro-imidazol-1-il)-ciclobutanocarboxílico foi reduzido e acoplado com ácido 2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico para produzir o composto título; MS 475,5 m/z (M+1).

- Éster metílico de ácido 2-{4-[2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionilaminol-imidazol-1-il]-2-metil-propiónico

- 20 Éster metílico de ácido 2-Metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propiónico foi reduzido e acoplado com ácido 2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propiónico ácido para produzir o composto título; MS 421,5 m/z (M+1).

Éster metílico de ácido 2-{4-[2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}

il]-propiónico

Éster metílico de ácido 2-(4-Nitro-imidazol-1-il)-
 propiónico foi reduzido e acoplado com ácido 2-(6,8-Diflúor-
 1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico para produ-
 5 zir o composto título; MS 435,5 m/z (M+1).

Éster metílico de ácido 3-{4-[2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-
tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilaminol-imidazol-1-

il)-3-metil-butírico

Éster metílico de ácido 3-Metil-3-(4-nitro-
 10 imidazol-1-il)-butírico foi reduzido e acoplado com ácido 2-
 (6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanói-
 co para produzir o composto título; MS 463,5 m/z (M+1).

Éster metílico de ácido 2-(4-[2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-
tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-

15 il]-2-metil-propiónico

2-Metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propiónico ácido
 éster metílico foi reduzido e acoplado com ácido 2-(6,8-
 Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico para
 produzir o composto título; MS 449,3 m/z (M+1).

20 Éster ter-butílico de ácido {1-[1-(3-oxo-butil)-1H-imidazol-
4-ilcarbamoil]-butil}-carbâmico

4-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)butan-2-ona foi redu-
 zido e acoplado com 2-[(ter-butoxicarbonil)amino]pentanóico
 ácido para produzir o composto título; MS 353 m/z (M+1).

25 Éster metílico de ácido 3-{4-[2-(6,8-Diflúor-
1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-
imidazol-1-il)-propiónico; MS 435 m/z (M+1).

2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-

ilamino)-ácido pentanóico [1-(1-metil-3-oxo-butil)-1H-imidazol-4-il}amida; MS 433 m/z (M+1).

Os grupos Boc seguintes foram removidos seguindo o método geral D;

5 Cloridrato de [1-(3-oxo-butil)-1H-imidazol-4-il]-amida de ácido 2-Amino-pentanóico; MS 253 m/z (M+1).

{1-[2-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-1,1-dimetil-etil-1H-imidazol-4-il)-amida de ácido 2-Amino-pentanóico; MS 352,3 m/z (M+1).

10 (1-(1,1-dimetil-3-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-propil)-1H-imidazol-4-il)-amida de ácido 2-Amino-pentanóico: MS 359 m/z (M+1).

{1-[1,1-dimetil-3-(2,2,2-trifluor-1-fenil-etilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}amida de ácido 2-Amino-pentanóico; MS 426 m/z (M+1).

ácido 2-amino pentanóico {1-[1,1-dimetil-3-(1-fenil-etilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida: MS 372 m/z (M+1).

20 Os álcoois seguintes foram preparados pela redução dos correspondentes ésteres usando métodos análogos àqueles descritos acima utilizando o Método Geral I;

[1-(2-hidróxi-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida de ácido 2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-pentanóico: MS 381,1 m/z (M+1).

25 [1-(3-hidróxi-propil)-1H-imidazol-4-il}amida de ácido 2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico: MS 407 m/z (M+1).

[1-(2-hidróxi-1-metil-etil)-1H-imidazol-4-il]-

amida de ácido 2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico; MS 407,5 m/z (M+1).

Éster ter-butílico de ácido {1-[1-(3-hidróxi-1,1-dimetil-propil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-butil}carbâmico;
5 MS 369 m/z (M+1).

Os aldeídos seguintes foram preparados por oxidação a partir do correspondente álcool usando métodos análogos àqueles descritos acima utilizando o Método Geral J;

H-(1-formil-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida de
10 ácido 2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-pentanóico; MS
419,1 m/z (M+1).

[1-(1-formil-Ciclobutil)-1H-imidazol-4-il}amida de
ácido 2-(5,7-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
pentanóico; MS 431,5 m/z (M+1).

15 (2S)-2-(5,7-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-3-
ilamino)-N-(1-(2-formilfenil)-1H-imidazol-4-il)-pentanamida;
éster ter-butílico de ácido {1-[1-(1,1-Dimetil-3-
oxo-propil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil-butil}-carbâmico: MS
367 m/z (M+1).

20 Os ácidos seguintes foram preparados por hidrólise a partir dos correspondentes ésteres usando métodos análogos àqueles descritos acima utilizando o Método Geral R;

Éster metílico de ácido 3-{4-[2-(6,8-Diflúor-
1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imida-
25 zol-1-il)-3-metil-butírico; MS 449,6 m/z (M+1).

Ácido 2-{4-[2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-
naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il)-2-metil-
propiônico; MS 435,4 m/z (M+1).

Ácido 2-{4-[2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-2-metil-propiónico: MS 407,5 m/z (M+1).

5 Procedimento para a síntese de ácido 2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico; Procedimento Geral Q:

Combinar cloridrato de éster de L-norvalin metila (1 equiv) com 6,8-diflúor-3,4-diidro-1H-naftalen-2-ona (1 equiv) em cloreto de metileno e agitar por 30 min. E
 10 acrescentar triacetóxi boroidreto de sódio (1,1 equiv) e agitar na temperatura ambiente de um dia para o outro. A reação é resfriada rapidamente com solução aquosa de bicarbonato de sódio, extraída com cloreto de metileno, secada, e concentrada. O material resultante foi purificado através de
 15 cromatografia em sílica gel para produzir os separados diastereômeros de éster metílico de ácido 2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico: Diastereômero 1; Diastereômero 1; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 14,0, 19,4, 27,7, 28,2, 29,5, 29,6, 36,3, 51,1, 58,7, 100,7, 100,9, 101,2, 110,5, 110,7, 110,8, 118,5, 118,6, 141,1, 159,7, 159,8, 162,1, 176,7; MS m/z 298,3, (M+1).
 20 Diastereômero 2; Diagnóstico ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 14,0, 19,3, 28,3, 28,4, 28,5, 30,3, 36,4, 51,1, 52,0, 58,5, 100,7, 100,9, 110,5, 110,7, 176,8; MS m/z 298,3 (M+1).

25 Éster metílico de ácido 2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico (1 equiv) é dissolvido em THF:água (5:1) e LiOH (1,2 equiv) é acrescentado. A reação é agitada de um dia para o outro na temperatura

ambiente, o solvente é removido, água é acrescentada, e o pH é ajustado para 7 utilizando 1 N hidrocloreic ácido. O sólido é filtrado, lavado com água e éter dietílico, e secado para produzir ácido 2-(6,8-Difluór-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-

5 ilamino)-pentanóico; Ácido derivado do diastereômero 1: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 0,99 (t, 3H, J = 7,5), 1,48 (m, 2H), 1,82 (m, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 3,28 (s, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 6,80 (m, 2H). (MS m/z 284,3 (M+1). Ácido derivado do diastereômero 2: ¹H NMR (400
10 MHz, CD₃OD) 0,94 (t, 3H, J = 7,6), 1,42 (m, 2H), 1,56 (m, 3H), 1,96 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,85 (m, 3H), 3,15 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 6,64 (m, 2H); MS m/z 284,2 (M+1).

Os intermediários seguintes foram preparados em um modo análogo ao Método Q começando com um apropriado amino
15 ácido e cetona ou starting amino-éster e cetona; ou o aminoéster é acilado utilizando Procedimento Geral A seguido por hidrólise.

Ácido (S)-2-(2-(3,5-difluorfenil)acetamido)-2-fenil acético; MS 304 m/z (M-1).

20 Ácido (S)-2-(2-(3,5-difluorfenil)acetamido)-2-(piridin-3-il)acético; MS 305 m/z (M-1).

Ácido (S)-2-(2-(3,5-difluorfenil)acetamido)-2-(4-fluorfenil) acético; MS 322 m/z (M-1).

25 Ácido (S)-2-(6,8-difluór-1,2,3,4-tetraidronaftalen-3-ilamino)-2-fenilacético; MS 316 m/z (M-1).

Ácido (S)-2-(6,8-Difluór-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propiónico; MS 256.5 m/z (M+1).

Ácido (S)-2-(1,2,3,4-Tetraidro-naftalen-2-ilamino)

-pentanóico; MS 246,5 m/z (M-1).

Os intermediários seguintes foram preparados em um modo análogo ao Método B começando com uma apropriada amina e cetona/aldeído.

5 Éster ter-butílico de ácido (1-{1-[2-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-1,1-dimetil-etil-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-butil)-carbâmico; MS 452,1 m/z (M+1).

10 [1-(3-oxo-butil)-1H-imidazol-4-il]-amida de ácido 2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-penta-nóico; MS 419 m/z (M+1).

Éster ter-butílico de ácido [1-(1-{1,1-Dimetil-3-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-propil}-1H-imidazol-4-ilcarbamoil)-butili-carbâmico; MS 459 m/z (M+1).

15 Éster ter-butílico de ácido (1-{1-[1,1-Dimetil-3-(2,2,2-trifluor-1-fenil-etilamino)-propil]-1H-imidazol-4-ilcarbamoil}-butil)-carbâmico; MS 526 m/z (M+1).

Éster ter-butílico de ácido (1-{1-[1,1-Dimetil-3-(1-fenil-etilamino)-propil]-1H-imidazol-4-ilcarbamoil}-butil)-carbâmico; MS 472 m/z (M+1).

20 Os Exemplos seguintes foram preparados através de métodos análogos àqueles descritos acima para o Procedimento Geral O;

Exemplo 1

25 (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico 1-[2-(3-etóxi-propilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida

 Ácido metano-sulfônico 2-(4-{2-[2-(3,5-diflúor-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-etil éster foi reagido com 3-etoxipropil amina para proporcionar o

composto título: MS 446,2 m/z (M+1).

Exemplo 2

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
{1-[2-(octaidro-pirazino[1,2-a]azepin-2-il)-etil]-1H-
 5 imidazol-4-il)-amida

Ácido metano-sulfônico 2-(4-{2-[2-(3,5-diflúor-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-etil éster foi reagido com a apropriada amina para proporcionar o composto título: MS 517,2 m/z (M+1);.

10 Exemplo 3

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
H-[2-(H ,4ldioxan-2-ilmetil-metil-amino)-etil]-1H-imidazol-
4-il)-amida

15 Ácido metano-sulfônico 2-(4-{2-[2-(3,5-diflúor-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-etil éster foi reagido com a apropriada amina para proporcionar o composto título: MS 494,2 m/z (M+1).

Exemplo 4

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
 20 (1-[2-(2-metóxi-1-metil-etilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il)-
amida

Ácido metano-sulfônico 2-(4-{2-[2-(3,5-diflúor-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-etil éster foi reagido com a apropriada amina para proporcionar o
 25 composto título: MS 452,2 m/z (M+1).

Exemplo 5

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
(1-[2-(3-oxo-piperazin-1-il)-etil]-1H-imidazol-4-il)-amida

Ácido metano-sulfônico 2-(4-{2-[2-(3,5-difluór-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-etil éster foi reagido com a apropriada amina para proporcionar o composto título: MS 463,2 m/z (M+1).

5

Exemplo 6

(S)-2-[2-(3,5-Difluór-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
M-(2-benzilamino-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida

Ácido metano-sulfônico 2-(4-{2-[2-(3,5-difluór-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-etil éster foi reagido com a apropriada amina para proporcionar o composto título: MS 470,2 m/z (M+1).

10

Exemplo 7

(S)-2-[2-(3,5-Difluór-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
{1-[2-(3-butóxi-propilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il)-amida

15

Ácido metano-sulfônico 2-(4-{2-[2-(3,5-difluór-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-etil éster foi reagido com a apropriada amina para proporcionar o composto título: MS 494,2 m/z (M+1).

Exemplo 8

20 (S)-2-[2-(3,5-Difluór-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
{1-[2-((1R,2S)-2-hidroximetil-cicloexilamino)-etil]-1H-
imidazol-4-il)-amida

25

Ácido metano-sulfônico 2-(4-{2-[2-(3,5-difluór-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-etil éster foi reagido com a apropriada amina para proporcionar o composto título: MS 492,2 m/z (M+1).

Exemplo 9

2-[2-(3,5-Difluór-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico {1-

[(4aS,8aS)-2-(octaidro-isoquinolin-2-il)-etil]-1H-imidazol-4-il)-amida

Ácido metano-sulfônico 2-(4-{2-[2-(3,5-diflúor-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-etil éster
5 foi reagido com a apropriada amina para proporcionar o composto título: MS 502,2 m/z (M+1).

Exemplo 10

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
{1-[2-(3-isopropoxi-propilamino)-etil-1H-imidazol-4-il]-

10 amida

Ácido metano-sulfônico 2-(4-{2-[2-(3,5-diflúor-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-etil éster
foi reagido com a apropriada amina para proporcionar o composto título: MS 480,2 m/z (M+1).

15 Exemplo 11

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
{1-[2-(octaidro-isoquinolin-2-il)-etil-1H-imidazol-4-il}amida

20 Ácido metano-sulfônico 2-(4-{2-[2-(3,5-diflúor-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-etil éster
foi reagido com a apropriada amina para proporcionar o composto título: MS 502,2 m/z (M+1).

Exemplo 12

25 (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
{1-[2-(3,4,5,6-tetraidro-2H-[4,4']-bipiridinil-1-il)-etil-1H-imidazol-4-il}amida

Ácido metano-sulfônico 2-(4-{2-[2-(3,5-diflúor-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-etil éster

foi reagido com a apropriada amina para proporcionar o composto título: MS 525,2 m/z (M+1).

Exemplo 13

5 (S)-2-[2-(3,5-Difluór-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
{1-[2-(2-hidróxi-2-fenil-etilamino)-etil]-1H-imidazol-4-
il}amida

Ácido metano-sulfônico 2-(4-{2-[2-(3,5-difluór-
fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-etil éster
foi reagido com a apropriada amina para proporcionar o
10 composto título: MS 500,2 m/z (M+1).

Exemplo 14

(S)-2-[2-(3,5-Difluór-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
 {1-[2-(indan-1-ilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}amida

Ácido metano-sulfônico 2-(4-{2-[2-(3,5-difluór-
15 fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-etil éster
foi reagido com a apropriada amina para proporcionar o
composto título: MS 496,2 m/z (M+1).

Exemplo 15

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico

20 (1-[2-(benzil-metil-amino)-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida-

Ácido metano-sulfônico 2-(4-{2-[2-(3,5-difluór-
fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-etil éster
foi reagido com a apropriada amina para proporcionar o
composto título: MS 484,2 m/z (M+1).

25 Exemplo 16

(S)-2-[2-(3,5-Difluór-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
 {1-[2-(indan-2-ilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il)-amida

Ácido metano-sulfônico 2-(4-{2-[2-(3,5-difluór-

fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-etil éster foi reagido com a apropriada amina para proporcionar o composto título: MS 496,2 m/z (M+1).

Exemplo 17

5 (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
 (1-[2-(3,4-diidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil-1H-imidazol-4-
 il}amida

 Ácido metano-sulfônico 2-(4-{2-[2-(3,5-diflúor-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-etil éster
 10 foi reagido com a apropriada amina para proporcionar o composto título: MS 496,2 m/z (M+1).

Exemplo 18

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
 {1-[2-(2-propoxi-etilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida

15 Ácido metano-sulfônico 2-(4-{2-[2-(3,5-diflúor-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-etil éster
 foi reagido com a apropriada amina para proporcionar o composto título: MS 466,2 m/z (M+1).

Exemplo 19

20 (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
 {1-[2-(3-benzil-pirrolidin-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il}amida

 Ácido metano-sulfônico 2-(4-{2-[2-(3,5-diflúor-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-etil éster
 foi reagido com a apropriada amina para proporcionar o
 25 composto título: MS 524,2 m/z (M+1).

Exemplo 20

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
 {1-[2-(3-piridin-2-il-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-imidazol-4-

il}amida

Ácido metano-sulfônico 2-(4-{2-[2-(3,5-diflúor-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-etil éster
foi reagido com a apropriada amina para proporcionar o
5 composto título: MS 511,2 m/z (M+1).

Exemplo 21

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
(1-[2-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-etil]-1H-imidazol-4-

il}-amida

10 Ácido metano-sulfônico 2-(4-{2-[2-(3,5-diflúor-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-etil éster
foi reagido com a apropriada amina para proporcionar o
composto título: MS 485,2 m/z (M+1).

Exemplo 22

15 (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
(1-(2-[2-metanosulfonil-etil)-metil-amino]-etil)-1H-

imidazol-4-il)-amida

Ácido metano-sulfônico 2-(4-{2-[2-(3,5-diflúor-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-etil éster
20 foi reagido com a apropriada amina para proporcionar o
composto título: MS 500,1 m/z (M+1).

Exemplo 23

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
{1-[2-(2-ter-butóxi-etilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida

25 Ácido metano-sulfônico 2-(4-{2-[2-(3,5-diflúor-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-etil éster
foi reagido com a apropriada amina para proporcionar o
composto título: MS 480,2 m/z (M+1).

Exemplo 23A

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
(1-[2-(3-piridin-4-il-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-imidazol-4-
il}amida

5 Ácido metano-sulfônico 2-(4-{2-[2-(3,5-diflúor-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-etil éster foi reagido com a apropriada amina para proporcionar o composto título: MS 511,2 m/z (M+1).

Os Exemplos seguintes foram preparados através de
 10 métodos análogos àqueles descritos acima para o Procedimento Geral P;

Exemplo 24

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
[1-(2-flúor-benzil)-1H-imidazol-4-il]-amida

15 2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico (1H-imidazol-4-il)-amida foi reagido com o apropriado haleto de benzila para proporcionar o composto título: MS 445,1 m/z (M+1).

Exemplo 25

20 (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
[1-(3-flúor-benzil)-1H-imidazol-4-il]-amida

25 2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico (1H-imidazol-4-il)-amida foi reagido com o apropriado haleto de benzila para proporcionar o composto título: MS 445,1 m/z (M+1).

Exemplo 26

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
[1-(4-metil-benzil)-1H-imidazol-4-il]-amida

2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico (1H-imidazol-4-il)-amida foi reagido com o apropriado haleto de benzila para proporcionar o composto título: MS 441,1 m/z (M+1).

5

Exemplo 27

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
[1-(4-metóxi-benzil)-1H-imidazol-4-il]-amida

2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico (1H-imidazol-4-il)-amida foi reagido com o apropriado haleto de benzila para proporcionar o composto título: MS 457,3 m/z (M+1).

Exemplo 28

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
[1-(4-ter-butil-benzil)-1H-imidazol-4-il]-amida

15 2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico (1H-imidazol-4-il)-amida foi reagido com o apropriado haleto de benzila para proporcionar o composto título: MS 483,3 m/z (M+1).

Os Exemplos seguintes foram preparados através de métodos análogos àqueles descritos acima para o Procedimento Geral B;

Exemplo 29

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
[1-(1-pirrolidin-1-ilmetil-Ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-
 25 amida

2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico [1-(1-formil-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida foi reagido com a apropriada amina para proporcionar o composto

título: MS 474,1 m/z (M+1).

Exemplo 30

(S)-2-[2-(3,5-diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
H-(1-dimetilaminometil-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il}amida

5 2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido penta-
 nóico [1-(1-formil-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida foi
 reagido com a apropriada amina para proporcionar o composto
 título: MS 448,5 m/z (M+1).

Exemplo 31

10 (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
[1-(1-piperidin-1-ilmetil-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]amida

 2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido penta-
 nóico [1-(1-formil-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida foi
 reagido com a apropriada amina para proporcionar o composto
 15 título: MS 488,5 m/z (M+1).

Exemplo 32

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
{1-(1-morfolin-4-ilmetil-Ciclobutil)-1H-imidazol-4-il}amida

 2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido penta-
 20 nóico [1-(1-formil-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida foi
 reagido com a apropriada amina para proporcionar o composto
 título: MS 490,5 m/z (M+1).

Exemplo 31A

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico

25 (1-(1-[(2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)metil]-
ciclobutil)-1H-imidazol-4-il)-amida

 2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido penta-
 nóico [1-(1-formil-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida foi

reagido com a apropriada amina para proporcionar o composto
título: MS 518,5 m/z (M+1).

Exemplo 32A

5 (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
 (1-d-[(2,2,2-trifluor-etilamino)-metil]-ciclobutil)-1H-
 imidazol-4-il)-amida

2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido penta-
nóico [1-(1-formil-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida foi
reagido com a apropriada amina para proporcionar o composto
10 título: MS 502,4 m/z (M+1).

Exemplo 33

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
(1-(1-[(R)-1-cicloexil-etilamino)-metil]-ciclobutil)-1H-
 imidazol-4-il)-amida

15 2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido penta-
nóico [1-(1-formil-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida foi
reagido com a apropriada amina para proporcionar o composto
título: MS 530,5 m/z (M+1).

Exemplo 34

20 (S)-2-(5,7-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
 ácido pentanóico PI-(1-pirrolidin-1-ilmetil-ciclobutil)-1H-
 imidazol-4-il]-amida

2-(5,7-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilami-
no)-ácido pentanóico [1-(1-formil-Ciclobutil)-1H-imidazol-4-
25 il]-amida foi reagido com a apropriada amina para pro-
porcionar o composto título: MS 486,5 m/z (M+1).

Exemplo 35

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico

(1-(1-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]ciclobutil)-1H-imidazol-4-il)-amida

2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico [1-(1-formil-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida foi reagido com a apropriada amina para proporcionar o composto título: MS 490,5 m/z (M+1).

Exemplo 36

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-(H(2,2,2-trifluor-etilamino)-metil-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il)-amida

2-(5,7-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico [1-(1-formil-Ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida foi reagido com a apropriada amina para proporcionar o composto título: MS 514,5 m/z (M+1).

Exemplo 37

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-(1-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il)-amida

2-(5,7-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico [1-(1-formil-Ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida foi reagido com a apropriada amina para proporcionar o composto título: MS 502,6 m/z (M+1).

Exemplo 38

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-[(R)-1-cicloexil-etilamino)-metil]-ciclobutil}-1H-imidazol-4-il)-amida

2-(5,7-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico [1-(1-formil-Ciclobutil)-1H-imidazol-4-

il]-amida foi reagido com a apropriada amina para proporcionar o composto título: MS 542,6 m/z (M+1).

Exemplo 39

5 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
 ácido pentanóico [1-(1-dimetilaminometil-ciclobutil)-1H-
 imidazol-4-il]-amida

2-(5,7-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico [1-(1-formil-Ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida foi reagido com a apropriada amina para proporcionar o composto título: MS 460,6 m/z (M+1).

Exemplo 40

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
ácido pentanóico P1-(1-piperidin-1-ilmetil-ciclobutil)-1H-
 imidazol-4-il]-amida

15 2-(5,7-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico [1-(1-formil-Ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida foi reagido com a apropriada amina para proporcionar o composto título: MS 500,6 m/z (M+1).

Exemplo 41

20 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
 ácido pentanóico [1-(1-morfolin-4-ilmetil-ciclobutil)-1H-
 imidazol-4-il]-amida

2-(5,7-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico [1-(1-formil-Ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida foi reagido com a apropriada amina para proporcionar o composto título: MS 502,6 m/z (M+1).

Exemplo 42

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-

ácido pentanóico (1-{1-[(2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il]metil]-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il)-amida

2-(5,7-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico [1-(1-formil-Ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida foi reagido com a apropriada amina para proporcionar o composto título: MS 530,6 m/z (M+1).

Exemplo 43

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[2-((R)-1-Cicloexil-etilamino)-1,1-

10 dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il)-amida

2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico [1-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida (N° de Série U.S. 11/078,898 depositado em 11 de março, 2005) foi tratado com a apropriada amina para
15 produzir o composto título MS 530,4 m/z (M+1).

Exemplo 44

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-(1,1-dimetil-2-[(tetraidro-piran-4-ilmetil)-amino]-etil)-1H-imidazol-4-il)-amida

20 2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico [1-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida (No. de Série U.S. 11/078,898 depositado em 11 de março, 2005) foi tratado com a apropriada amina para produzir o composto título MS 518,4 m/z (M+1).

25 Exemplo 45

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{2-[(1-hidróxi-Cicloexilmetil)-amino]-1,1-dimetil-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida

2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico [1-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida (No. de Série U.S. 11/078,898 depositado em 11 de março, 2005) foi tratado com a apropriada amina para
5 produzir o composto título MS 532,6 m/z (M+1).

Exemplo 46

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
ácido pentanóico (1-(2-[(4-hidróxi-tetraidro-piran-4-
ilmetil)-amino]-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il)-amida

10 2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico [1-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida (No. de Série U.S. 11/078,898 depositado em 11 de março, 2005) foi tratado com a apropriada amina para produzir o composto título MS 534,6 m/z (M+1).

15 Exemplo 47

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
ácido pentanóico (1-[2-(2-metóxi-2-metil-propilamino)-1,1-
dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il)-amida

20 2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico [1-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida (No. de Série U.S. 11/078,898 depositado em 11 de março, 2005) foi tratado com a apropriada amina para produzir o composto título MS 506,5 m/z (M+1).

Exemplo 48

25 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
ácido pentanóico (1-(1,1-dimetil-2-[(3-metil-oxetan-3-
ilmetil)-aminol-etil]-1H-imidazol-4-il)amida

2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-

no)-ácido pentanóico [1-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida (No. de Série U.S. 11/078,898 depositado em 11 de março, 2005) foi tratado com a apropriada amina para produzir o composto título MS 504,5 m/z (M+1).

5

Exemplo 49

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
ácido pentanóico (1-[2-(cicloexilmetil-amino)-1,1-dimetil-
etil]-1H-imidazol-4-il)amida

2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilami-
no)-ácido pentanóico [1-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida (No. de Série U.S. 11/078,898 depositado em 11 de março, 2005) foi tratado com a apropriada amina para produzir o composto título MS 516,6 m/z (M+1).

Exemplo 50

15 (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
{1-[2-((R)-1-cicloexil-etilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-
imidazol-4-il)amida

2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido penta-
nóico [1-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida
20 (No. de Série U.S. 11/078,898 depositado em 11 de março, 2005) foi tratado com a apropriada amina para produzir o composto título MS 518,2 m/z (M+1).

Exemplo 51

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
25 (1-(1,1-dimetil-2-[(tetraidro-piran-4-ilmetil)-amino]-etil)-
1H-imidazol-4-il)amida

2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido penta-
nóico [1-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida

(No. de Série U.S. 11/078,898 depositado em 11 de março, 2005) foi tratado com a apropriada amina para produzir o composto título MS 506,4 m/z (M+1).

Exemplo 52

5 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
 ácido pentanóico {1-[3-((S)-1-fenil-etilamino)-butil]-1H-
 imidazol-4-il}amida

 2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilami-
 no)-ácido pentanóico [1-(3-oxo-butil)-1H-imidazol-4-il]-amida
 10 foi tratado com a apropriada amina para produzir o composto
 título MS 524,1 m/z (M+1).

Exemplo 53

(S)-2-(Diciclopropilmetil-amino)-ácido pentanóico [1-(1,1-
 dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida
 15 [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imida-
 zol-4-il]-amida de ácido 2-amino pentanóico (No. de Série
 U.S. 11/078,898 depositado em 11 de março, 2005) foi tratado
 com o apropriado cetona para produzir o composto título MS
 402,6 m/z (M+1).

20 Os Exemplos seguintes foram preparados através de
 métodos análogos àqueles descritos acima para o Procedimento
 Geral I;

Exemplo 54

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
 25 [1-(1-hidroximetil-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida
 éster metílico de ácido 1-(4-{2-[2-(3,5-Diflúor-
 fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-Ciclobu-
 tanocarboxílico foi reduzido para produzir o composto

título: MS 421,1 m/z (M+1).

Exemplo 55

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
H-(2-hidroximetil-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida

5 éster metílico de ácido 2-(4-{2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-Ciclobutanocarboxílico foi reduzido para produzir o composto
 título: MS 421,1 m/z (M+1).

Exemplo 56

10 (S)-2-(5,7-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
ácido pentanóico [1-(1-hidroximetil-ciclobutil)-1H-imidazol-
4-il]amida

éster metílico de ácido 1-{4-[2-(5,7-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-
 15 1-il}-ciclobutanocarboxílico foi reduzido para produzir o
 composto título: MS 433,5 m/z (M+1).

Os Exemplos seguintes foram preparados através de métodos análogos àqueles descritos acima para o Procedimento Geral K;

20 Exemplo 57

(S)-2-[2-(2,4-Diflúor-fenil)-2-hidróxi-etilaminol-ácido
pentanóico [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-
imidazol-4-il]-amida

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imida-
 25 zol-4-il]-amida de ácido 2-amino pentanóico (No. de Série U.S. 11/078,898 depositado em 11 de março, 2005) foi tratado com o apropriado epóxido para produzir o composto título: MS 464,3 m/z (M+1).

Exemplo 58

(S)-2-[2-(3,4 Diflúor-fenil)-2-hidróxi-etilamino]-ácido
pentanóico [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-
imidazol-4-il]-amida

5 [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imida-
 zol-4-il]-amida de ácido 2-amino pentanóico (No. de Série
 U.S. 11/078,898 depositado em 11 de março, 2005) foi tratado
 com o apropriado epóxido para produzir o composto título: MS
 464,3 m/z (M+1).

10 Exemplo 59

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-2-hidróxi-etilamino]-ácido
pentanóico [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-
imidazol-4-il]-amida

15 [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imida-
 zol-4-il]-amida de ácido 2-amino pentanóico (No. de Série
 U.S. 11/078,898 depositado em 11 de março, 2005) foi tratado
 com o apropriado epóxido para produzir o composto título: MS
 464,5 m/z (M+1).

Exemplo 60

20 (S)-2-[2-(2,4-Diflúor-fenil)-2-hidróxi-etilamino]-ácido
pentanóico {1-[2-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-1,1-
dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il)-amida

25 [1-(1,1-dimetil-2-(2,6-dimetilmorfolino-1-il-etil)-
 -1H-imidazol-4-il]-amida de ácido 2-Amino-pentanóico foi
 tratado com o apropriado epóxido para produzir o composto
 título: MS 508,5 m/z (M+1).

Exemplo 61

(S)-2-[(1-hidróxi-cicloexilmetil)-amino]-ácido pentanóico

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il}amida

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida de ácido 2-amino pentanóico (No. de Série U.S. 11/078,898 depositado em 11 de março, 2005) foi tratado com o apropriado epóxido para produzir o composto título: MS 420,6 m/z (M+1).

Os Exemplos seguintes foram preparados através de métodos análogos àqueles descritos acima para o Procedimento Geral O;

Exemplo 62

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-((R)-1-fenil-etilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida

éster 3-{4-[2-(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-propílio de ácido metano-sulfônico foi tratado com a apropriada amina para produzir o composto título: MS 510,1 m/z (M+1).

Exemplo 63

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-(3-metil-benzilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}amida

éster 3-{4-[2-(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-propílico de ácido metano-sulfônico foi tratado com a apropriada amina para produzir o composto título: MS 510,53 m/z (M+1).

Exemplo 64

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-

ácido pentanóico {1-[3-(2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-propil-
1H-imidazol-4-il)-amida

éster 3-{4-[2-(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-propílico de
5 ácido metano-sulfônico foi tratado com a apropriada amina para produzir o composto título: MS 526,54 m/z (M+1).

Exemplo 65

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
ácido pentanóico {1-[3-(2-cloro-benzilamino)-propil]-1H-

10 imidazol-4-il)-amida

Ácido metano-sulfônico 3-{4-[2-(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-propil éster foi tratado com a apropriada amina para produzir o composto título: MS 530,5 m/z (M+1).

15 Exemplo 66

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
ácido pentanóico {1-[3-(3,4-diidro-1H-isoquinolin-2-il)-
propil]-1H-imidazol-4-il)-amida

20 Ácido metano-sulfônico 3-{4-[2-(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-propil éster foi tratado com a apropriada amina para produzir o composto título: MS 522,53 m/z (M+1).

Exemplo 67

25 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
ácido pentanóico {1-[3-(indan-2-ilamino)-propil]-1H-
imidazol-4-il)-amida

Ácido metano-sulfônico 3-{4-[2-(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-

il}-propil éster foi tratado com a apropriada amina para produzir o composto título: MS 522,52 m/z (M+1).

Exemplo 68

5 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
ácido pentanóico {1-[3-(1-metoximetil-propilamino)-propil]-
1H-imidazol-4-il)-amida

Ácido metano-sulfônico 3-{4-[2-(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-propil éster foi tratado com a apropriada amina para
 10 produzir o composto título: MS 492,53 m/z (M+1).

Exemplo 69

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
ácido pentanóico {1-[3-(4-cloro-benzilamino)-propil]-1H-
imidazol-4-il]-amida

15 Ácido metano-sulfônico 3-{4-[2-(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-propil éster foi tratado com a apropriada amina para produzir o composto título: MS 530,5 m/z (M+1).

Exemplo 70

20 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
ácido pentanóico {1-[3-(2-metil-benzilamino)-propil]-1H-
imidazol-4-il}amida

Ácido metano-sulfônico 3-{4-[2-(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-propil éster foi tratado com a apropriada amina para
 25 produzir o composto título: MS 510,5 m/z (M+1).

Exemplo 71

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-

ácido pentanóico {1-[3-(2-metóxi-etilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida

Ácido metano-sulfônico 3-{4-[2-(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-propil éster foi tratado com a apropriada amina para produzir o composto título: MS 464,2 m/z (M+1).

Exemplo 72

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (-{3-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-propil)-1H-imidazol-4-il}-amida

Ácido metano-sulfônico 3-{4-[2-(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-propil éster foi tratado com a apropriada amina para produzir o composto título: MS 497,5 m/z (M+1).

Exemplo 73

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-((S)-1-p-tolil-etilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}amida

Ácido metano-sulfônico 3-{4-[2-(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-propil éster foi tratado com a apropriada amina para produzir o composto título: MS 524,6 m/z (M+1).

Exemplo 74

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-(4-metóxi-benzilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida

Ácido metano-sulfônico 3-{4-[2-(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-

il}-propil éster foi tratado com a apropriada amina para produzir o composto título: MS 526,5 m/z (M+1).

Exemplo 75

5 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
ácido pentanóico {1-[3-(ciclopropilmetil-amino)-propil]-1H-
imidazol-4-il}-amida

Ácido metano-sulfônico 3-{4-[2-(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-propil éster foi tratado com a apropriada amina para
 10 produzir o composto título: MS 460,5 m/z (M+1).

Exemplo 76

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
ácido pentanóico {1-[3-(4-metil-benzilamino)-propil]-1H-
imidazol-4-il}-amida

15 Ácido metano-sulfônico 3-{4-[2-(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-propil éster foi tratado com a apropriada amina para produzir o composto título: MS 510,5 m/z (M+1).

Os Exemplos seguintes foram preparados através de
 20 métodos análogos àqueles descritos acima para o Procedimento Geral A, método F utilizando 2-{4-[2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-2-metil-propiónico ácido e uma apropriada amina.

Exemplo 77

25 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
ácido pentanóico {1-[1-metil-1-(metil-fenetil-carbamoil)-
etil]1H-imidazol-4-il}-amida

MS 552,58 m/z (M+1).

Exemplo 78

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
ácido pentanóico {1-[1-(1,3-diidro-isobenzofuran-5-
ilcarbamoil)-1-metil-etil]-1H-imidazol-4-il)-amida

5 MS 552,55 m/z (M+1).

Exemplo 79

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
ácido pentanóico (1-[1-(indan-1-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-
1H-imidazol-4-il)-amida

10 MS 550,53 m/z (M+1).

Exemplo 80

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
ácido pentanóico (1-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(3-piridin-4-il-
pirrolidin-1-il)-etil]-1H-imidazol-4-il)-amida

15 MS 565,6 m/z (M+1).

Exemplo 81

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
ácido pentanóico (1-{1-[2-(3-flúor-fenil)-etilcarbamoil]-1-
metil-etil]-1H-imidazol-4-il)-amida

20 MS 556,54 m/z (M+1).

Exemplo 82

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
ácido pentanóico {1-{2-[3-ciano-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-
2-oxo-etil]-1H-imidazol-4-il)-amida

25 MS 527,57 m/z (M+1).

Exemplo 83

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
ácido pentanóico (1-(1-metil-1-rmetil-(tetraidro-piran-2-

ilmetil)-carbamoil]-etil]-1H-imidazol-4-il)-amida

MS 546,58 m/z (M+1).

Exemplo 84

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-

5 ácido pentanóico (1-{1-[etil-(2-pirazol-1-il-etil)-
carbamoil]-1-metil-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida

MS 556,61 m/z (M+1).

Exemplo 85

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-

10 ácido pentanóico (1-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(2-fenil-
pirrolidin-1-il)-etil]-1H-imidazol-4-il)-amida

MS 564,59 m/z (M+1).

Exemplo 86

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-

15 ácido pentanóico (1-{1-[(furan-2-ilmetil)-carbamoil]-1-
metil-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida

MS 514,51 m/z (M+1).

Exemplo 87

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-

20 ácido pentanóico (1-{2-[3-(acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-
il]-1,1-dimetil-2-oxo-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida

MS 559,57 m/z (M+1).

Exemplo 88

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-

25 ácido pentanóico {1-H-metil-1-((3R,4S)-4-metilsulfanil-
tetraidro-furan-3-ilcarbamoil)-etil]-1H-imidazol-4-il)-amida

MS 550,53 m/z (M+1).

Exemplo 89

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
ácido pentanóico {1-[2-(4-acetil-[1,4]-diazepan-1-il)-1,1-
dimetil-2-oxo-etil-1H-imidazol-4-il)-amida

MS 559.31 m/z (M+1).

5 Exemplo 90

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
ácido pentanóico (1-{1-metil-1-[1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-
etilcarbamoil]-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida

MS 542,56 m/z (M+ 1).

10 Exemplo 91

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
ácido pentanóico {1-[1-(3-metóxi-propilcarbamoil)-1-metil-
etil]-1H-imidazol-4-il)-amida

MS 506,52 m/z (M+1).

15 Exemplo 92

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
ácido pentanóico (1-{1-metil-1-[(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-
ilmetil)-carbamoil]-1-etil]-1H-imidazol-4-il)-amida

MS 530,54 m/z (M+1).

20 Exemplo 93

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
ácido pentanóico (1-{1-[(2-ciano-etil)-metil-carbamoil]-1-
metil-etil]-1H-imidazol-4-il)-amida

MS 501,51 m/z (M+1).

25 Exemplo 94

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
ácido pentanóico (1-[1,1-dimetil-2-(3-metil-5,6-diidro-8H-

[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-2-oxo-etil]-1H-imidazol-4-il)-amida

MS 555,55 m/z (M+1).

Exemplo 95

5 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-metil-1-fmetil-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)carbamoil}-etil)-1H-imidazol-4-il)-amida

MS 542,48 m/z (M+1).

Exemplo 96

10 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-(1-[(2-dietilamino-etil)-metil-carbamoil]-1-metil-etil)-1H-imidazol-4-il)-amida

MS 547,62 m/z (M+1).

Os Exemplos seguintes foram preparados através de métodos análogos àqueles descritos acima para o Procedimento Geral A, método F utilizando 2-{4-[2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-2-metil-propiónico ácido e uma apropriada amina.

Exemplo 97

20 2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-indan-1-il-isobutiramida

MS 522,56 m/z (M+1).

Exemplo 98

25 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-N-(1-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(3-piridin-4-il-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-imidazol-4-il)-propionamida

MS 537,53 m/z (M+1).

Exemplo 99

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-N-
1-[2-(4-hvdprxvmetil-4-metil-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-2-
oxo-etil]-1H-imidazol-4-il)-propionamida

5 MS 528,51 m/z (M+1).

Exemplo 100

2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-
ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-metil-N-fenetil-
isobutiramida

10 MS 524,54 m/z (M+1).

Exemplo 101

2-(4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-
ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il)-N-etila-N-(2-
pirazol-1-il-etil)-isobutiramida

15 MS 528,49 m/z (M+1).

Exemplo 102

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-N-
1-[2-(4-hidroximetil-4-metil-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-2-
oxo-etil]-1H-imidazol-4-il)-propionamida

20 MS 518,53 m/z (M+1).

Exemplo 103

2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-
ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-(4-metil-benzil)-
isobutiramida

25 MS 510,49 m/z (M+1).

Exemplo 104

2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-
ilamino)-propionilaminol-imidazol-1-il]-N-(1,3-diidro-

isobenzofuran-5-il)-isobutiramida

MS 524,47 m/z (M+1).

Exemplo 105

5 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-N-
(1-[1,1]-dimetil-2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil-1H-
imidazol-4-il)-propionamida

MS 536,55 m/z (M+1).

Exemplo 106

10 (S)-N-{1-[2-(3-Ciano-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxo-
etil]-1H-imidazol-4-il}-2-(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidro-
naftalen-2-ilamino)-propionamida

MS 499,46 m/z (M+1).

Exemplo 107

15 (S)-N-(1-{2-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-1,1-
dimetil-2-oxo-etil}-1H-imidazol-4-il)-2-(6,8-diflúor-
1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionamida

MS 531,53 m/z (M+1).

Exemplo 108

20 2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-
ilamino)-propionilaminol-imidazol-1-il]-N-((1R,2S)-2-
hidroximetil-cicloexil)-isobutiramida

MS 518,53 m/z (M+1).

Exemplo 109

25 2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-
ilamino)-própiõnilaminol-imidazol-1-il]-N-(3-metil-
[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-isobutiramida

MS 502,43 m/z (M+1).

Exemplo 110

2-(4-[(S)-2-(6,8-Difluór-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionilaminol-imidazol-1-il]-N-((S)-2-metóxi-1-metil-etil)-isobutiramida

MS 478,51 m/z (M+1).

5

Exemplo 111

2-(4-[(S)-2-(6,8-Difluór-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il)-N-(3-metóxi-propil)-isobutiramida

MS 478,58 m/z (M+1).

10

Exemplo 112

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluór-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il]-N-H-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-etil}-isobutiramida

MS 514,51 m/z (M+1).

15

Exemplo 113

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluór-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-(3-imidazol-1-il-propil)-isobutiramida

MS 514,56 m/z (M+1).

20

Exemplo 114

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluór-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionilaminol-imidazol-1-il]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-isobutiramida

MS 533,58 m/z (M+1).

25

Os Exemplos seguintes foram preparados através de métodos análogos àqueles descritos acima para a redução do apropriado nitroimidazol utilizando o Método Geral G seguido por acoplamento ao apropriado ácido utilizando Procedimento

Exemplo 118

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
[1-[1-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-1H-imidazol-4-il]amida

4-Nitro-1-[1-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-1H-imidazol foi reduzido e em seguida acoplado com com 2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico (No. de Série U.S. 11/078,898 depositado em 11 de março, 2005) para produzir o composto título: MS 509,5 m/z (M+1).

Exemplo 120

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
 10 [1-(2-pirrolidin-1-ilmetil-Ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-
amida

4-Nitro-1-(2-pirrolidin-1-ilmetil-ciclobutil)-1H-imidazol foi reduzido e em seguida acoplado com com 2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico (No. de Série U.S. 11/078,898 depositado em 11 de março, 2005) para produzir o composto título: MS 474,6 m/z (M+1).

Exemplo 121

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
ácido pentanóico [1-(2-pirrolidin-1-ilmetil-ciclobutil)-1H-
 20 imidazol-4-il]amida

4-Nitro-1-(2-pirrolidin-1-ilmetil-ciclobutil)-1H-imidazol foi reduzido e em seguida acoplado com 2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (No. de Série U.S. 11/078,898 depositado em 11 de março, 2005) para produzir o composto título: MS 486,6 m/z (M+1).

Exemplo 122

(S)-2-(1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido

pentanóico d-d ,1-dimetil-2-[(tetraidro-piran-4-ilmetil)-amino]-etil)-1H-imidazol-4-il)-amida

[2-(4-Nitro-imidazol-1-il)-propil]-(tetraidro-piran-4-ilmetil)-amina foi reduzida e em seguida acoplada com 2-(1,2,3,4-Tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico para
5 produzir o composto título: MS 482,6 m/z (M+1).

Exemplo 123

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[2-(2-etóxi-etilamino)-1,1-dimetil-

10 etil]-1H-imidazol-4-il)-amida

(2-etóxi-etil)-[2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propil]-amina foi reduzida e em seguida acoplada com 2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido penta-
nóico (No. de Série U.S. 11/078,898 depositado em 11 de
15 março, 2005) para produzir o composto título: MS 492,6 m/z (M+1).

Exemplo 124

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-N-{1-[2-(2-etóxi-etilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-

20 il}-propionamida

(2-etóxi-etil)-[2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propil]-amina foi reduzida e em seguida acoplada com 2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propiônico áci-
do para produzir o composto título: MS 464,6 m/z (M+1).

25 Os Exemplos seguintes foram preparados através de métodos análogos àqueles descritos acima para o Procedimento Geral A, método F

Exemplo 125

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-

ácido pentanóico d-{2-[(1-hidróxi-Cicloexilmetil)-

carbamoil]-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il}amida

3-{4-[2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-

5 ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-3-metil-butírico áci-
do foi acoplado com a apropriada amina para produzir o
composto título: MS 560,5 m/z (M+1).

Exemplo 126

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-

10 ácido pentanóico (1-{1-[(1-hidróxi-Cicloexilmetil)-

carbamoil]-1-metil-etil)-1H-imidazol-4-il)-amida

2-{4-[2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-

ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-2-metil-propiónico

ácido foi acoplado com a apropriada amina para produzir o

15 composto título: MS 546,6 m/z (M+1).

Exemplo 127

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-

ácido pentanóico (1-[1-metil-1-[(tetraidro-piran-4-ilmetil)-

carbamoil]-etil)-1H-imidazol-4-il)-amida

20 2-{4-[2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-

ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-2-metil-propiónico

ácido foi acoplado com a apropriada amina para produzir o
composto título: MS 532,6 m/z (M+1).

Exemplo 128

25 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-

ácido pentanóico {1-[1-metil-1-(2-metil-benzilcarbamoil)-

etil-1H-imidazol-4-il)-amida

2-{4-[2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-

ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-2-metil-propionico
ácido foi acoplado com a apropriada amina para produzir o
composto título: MS 538,52 m/z (M+1).

Exemplo 129

5 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
 ácido pentanóico (1-[1-(2-metóxi-1-metil-etilcarbamoil)-1-
 metil-etil]-1H-imidazol-4-il)-amida

2-{4-[2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-
ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-2-metil-propionico
10 ácido foi acoplado com a apropriada amina para produzir o
composto título: MS 505,9 m/z (M+1). Os Exemplos seguintes
foram preparados através de métodos análogos àqueles
descritos acima para o Procedimento Geral O;

Exemplo 129a

15 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
 ácido pentanóico {1-(1-metil-2-[(tetraidro-piran-4-ilmetil)-
 amino]-etil)-1H-imidazol-4-il}amida

Ácido metano-sulfônico 2-{4-[2-(6,8-diflúor-1,2,3,
4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-
20 il}-propil éster foi reagido com a apropriada amina para
produzir o composto título: MS 504,6 m/z (M+1). Os
diastereômeros foram separados utilizando Condições HPLC
quiral (OD-H column (2,1 X 250 cm); 10 mL/min; 95/5
Heptano/EtOH + 0.2% DEA).

25 Exemplo 130

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
 ácido pentanóico (1-(2-[(1-hidróxi-Cicloexilmetil)-amino]-
 etil)-1H-imidazol-4-il)-amida

Ácido metano-sulfônico 2-{4-[2-(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-etil éster foi reagido com a apropriada amina para produzir o composto título: MS 504,6 m/z (M+1).

5 Exemplo 131

(S)-2-(6,8-Difluór-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
ácido pentanóico (1-(2-[(4-hidróxi-tetraidro-piran-4-
ilmetil)-amino]-etil)-1H-imidazol-4-il)-amida

Ácido metano-sulfônico 2-{4-[2-(6,8-difluór-1,2,3,
10 4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-
il}-etil éster foi reagido com a apropriada amina para
produzir o composto título: MS 506,6 m/z (M+1).

Exemplo 132

15 (S)-2-(6,8-Difluór-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
ácido pentanóico (1-(2-[(tetraidro-piran-4-ilmetil)-amino]-
etil)-1H-imidazol-4-il)-amida

Ácido metano-sulfônico 2-{4-[2-(6,8-difluór-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-etil éster foi reagido com a apropriada amina para
20 produzir o composto título: 490,5 m/z (M+1).

Exemplo 133

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
ácido pentanóico (1-{2-[(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-amino]-
etil}-1H-imidazol-4-il)-amida

25 Ácido metano-sulfônico 2-{4-[2-(6,8-difluór-1,2,3,
4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-
il}-etil éster foi reagido com a apropriada amina para
produzir o composto título: 476,6 m/z (M+1).

Exemplo 133A

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
ácido pentanóico (1-[2-[(1-hidróxi-Cicloexilmetil)-amino]-1-
metil-etil]-1H-imidazol-4-il}amida

5 Ácido metano-sulfônico 2-{4-[2-(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-propil éster foi reagido com a apropriada amina para produzir o composto título: 518,3 m/z (M+1).

Exemplo 134

10 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
ácido pentanóico {1-[2-(2-etóxi-etilamino)-etil]-1H-
imidazol-4-il}amida

 Ácido metano-sulfônico 2-{4-[2-(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-etil éster foi reagido com a apropriada amina para
 15 produzir o composto título: 464,6 m/z (M+1).

Exemplo 135

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
ácido pentanóico [1-(3-benzilamino-propil)-1H-imidazol-4-
 20 il]-amida

 Ácido metano-sulfônico 3-{4-[2-(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-propil éster foi reagido com a apropriada amina para
 produzir o composto título: 496,3 m/z (M+1);

25 Os Exemplos seguintes foram preparados através de métodos análogos àqueles descritos acima para o Procedimento Geral B;

Exemplo 136

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
ácido pentanóico (1-{1,1-dimetil-3-[(piridin-2-ilmetil)-
amino]-propil}-1H-imidazol-4-il)-amida

5 ácido 2-amino pentanóico (1-{1,1-dimetil-3-[(pi-
 ridin-2-ilmetil)-amino]-propil}-1H-imidazol-4-il)-amida foi
 reagido com 6,8-Diflúor-3,4-diidro-1H-naftalen-2-ona para
 produzir o composto título: 525,5 m/z (M+1).

Exemplo 137

10 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
ácido pentanóico {1-[1,1-dimetil-3-((S)-2,2,2-trifluor-1-
fenil-etilamino)-propil-1H-imidazol-4-il]-amida

 ácido 2-amino pentanóico {1-[1,1-dimetil-3-(2,2,2-
 trifluor-1-fenil-etilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il)-amida
 6,8-Diflúor-3,4-diidro-1H-naftalen-2-ona para produzir o
 15 composto título: 592,3 m/z (M+1).

Exemplo 138

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
ácido pentanóico {1-[1,1-dimetil-3-((R)-1-fenil-etilamino)-
propil-1H-imidazol-4-il]-amida

20 ácido 2-amino pentanóico {1-[1,1-dimetil-3-(1-
 fenil-etilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il)-amida foi reagido
 com 6,8-Diflúor-3,4-diidro-1H-naftalen-2-ona para produzir o
 composto título: 538,6 m/z (M+1).

Exemplo 139

25 (S)-2-(2-Trifluormetil-benzilamino)-ácido pentanóico (1-[2-
((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-1,1-dimetil-etil]-1H-
imidazol-4-il)-amida

 ácido 2-amino pentanóico {1-[2-(2,6-dimetil-

morfolin-4-il)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida foi reagido com o apropriado aldeído para produzir o composto título: 510,5 m/z (M+1).

Exemplo 140

5 (S)-2-{[(2-Flúor-3-trifluormetil-fenil)metil]-amino}-ácido
 pentanóico {1-[2-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-1,1-
 dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il)-amida

 ácido 2-amino pentanóico {1-[2-(2,6-dimetil-
 morfolin-4-il)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida foi
 10 reagido com o apropriado aldeído para produzir o composto
 título: 528,6 m/z (M+1).

Os Exemplos seguintes foram preparados através de métodos análogos àqueles descritos acima para a redução do apropriado nitroimidazol utilizando o Método Geral G seguido
 15 por acoplamento ao apropriado ácido utilizando Procedimento Geral A, método F.

Exemplo 140a

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

20 1-(2-metil-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-4-nitro
 -1H-imidazol (No. de Série U.S. 11/078,898 depositado em 11
 de março, 2005) foi reduzido e acoplado com (S)-2-(2-(3,5-
 difluorfenil)acetamido)-2-fenilácido acético para produzir o
 composto título: MS 496 m/z (M+1).

25

Exemplo 141

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-N-{1-[2-((2S,6R)-
2,6-dimetil-morfolin-4-il)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-
 il]-2-fenil-acetamida

2,6-Dimetil-4-[2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propil]-morfoline (No. de Série U.S. 11/078,898 depositado em 11 de março, 2005) foi reduzido e acoplado com (S)-2-(2-(3,5-difluorfenil)acetamido)-2-fenilácido acético para
5 produzir o composto título: MS 540 m/z (M+1).

Exemplo 142

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-N-
{1-[2-(2,2-dimetil-propilamino)-1,1-dimetil-etil-1H-
imidazol-4-il)-2-fenil-acetamida

10 2-metil-N-neopentil-2-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (No. de Série U.S. 11/078,898 depositado em 11 de março, 2005) foi reduzido e acoplado com (S)-2-(5,7-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-3-ilamino)-2-fenilácido acético para produzir o composto título: MS 524 m/z (M+1).

15 Exemplo 143

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
(1-indan-1-il-1H-imidazol-4-il)-amida

1-(2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-nitro-1H-imidazol
foi reduzido e acoplado com (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-
20 acetilamino]-ácido pentanóico (No. de Série U.S. 11/078,898 depositado em 11 de março, 2005) para produzir o composto título: MS 453 m/z (M+1).

Exemplo 144

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
25 [(S)-1-((1S,2R)-2-hidróxi-indan-1-il)-1H-imidazol-4-il]-
amida

(1S,2R)-2,3-diidro-1-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)-1H-inden-2-ol foi reduzido e acoplado com (S)-2-[2-(3,5-

Difluór-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico (No. de Série U.S. 11/078,898 depositado em 11 de março, 2005) para produzir o composto título: MS 469 m/z (M+1).

Exemplo 145

5 (S)-2-[2-(3,5-Difluór-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
 [(R)-1-((1R,2S)-2-hidróxi-indan-1-il)-1H-imidazol-4-il]amida
 (1R,2S)-2,3-diidro-1-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)-1H
 -inden-2-ol foi reduzido e acoplado com (S)-2-[2-(3,5-
 Difluór-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico (No. de Série
 10 U.S. 11/078,898 depositado em 11 de março, 2005) para
 produzir o composto título: MS 469 m/z (M+1).

Exemplo 146

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
(1-[1-(4-flúor-fenil)-2-hidróxi-etil]-1H-imidazol-4-il)-
 amida
 2-(4-amino-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluorfenil)etanol
 foi reduzido e acoplado com (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-
 acetilamino]-ácido pentanóico (No. de Série U.S. 11/078,898
 depositado em 11 de março, 2005) para produzir o composto
 título: MS 475 m/z (M+1).

Exemplo 147

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
((R)-1-[(R)-1-(4-flúor-fenil)-2-hidróxi-etil]-1H-imidazol-4-
il)amida

25 (R)-2-(4-amino-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluorfenil)

etanol foi reduzido e acoplado com (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico (No. de Série U.S. 11/078,898 depositado em 11 de março, 2005) para produzir o

composto título: MS 475 m/z (M+1).

Exemplo 148

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico
[1-(2-hidroximetil-fenil)-1H-imidazol-4-il]amida

5 (2-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)fenil)metanol foi
reduzido e acoplado com (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-aceti-
lamino]-ácido pentanóico (No. de Série U.S. 11/078,898
depositado em 11 de março, 2005) para produzir o composto
título: MS 443 m/z (M+1).

10 Exemplo 149

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-N-{1-F2-(2.2-dimetil-propilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-2-prienil-acetamida

2-metil-N-neopentil-2-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)
15 propan-1-amina (No. de Série U.S. 11/078,898 depositado em
11 de março, 2005) foi reduzido e acoplado com (S)-2-(2-
(3,5-difluorfenil)acetamido)-2-fenilácido acético para
produzir o composto título: MS 512 m/z (M+1).

Exemplo 150

20 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
ácido pentanóico ((S)-1-[2-(2,2-dimetil-propilamino)-1-
fenil-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida

(S)-2,2-dimetil-N-(2-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)-2-feniletil)propan-1-amina foi reduzida e acoplada com (S)-2-(6,8-Difluór-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (No. de Série U.S. 11/078,898 depositado em 11 de março, 2005) para produzir o composto título: MS 538 m/z (M+1).

Exemplo 151

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
ácido pentanóico ((S)-1-[2-(2,2-dimetil-propilamino)-1-
fenil-etil]-1H-imidazol-4-il)-amida

5 (R)-2,2-dimetil-N-(2-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)-2-feniletil)propan-1-amina foi reduzida e acoplada com (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (No. de Série U.S. 11/078,898 depositado em 11 de março, 2005) para produzir o composto título: MS 538 m/z
 10 (M+1).

Exemplo 152

2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-N-(1-[2-(2,2-dimetil-
propilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il)-2-(4-flúor-
fenil)-acetamida

15 2-metil-N-neopentil-2-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (No. de Série U.S. 11/078,898 depositado em 11 de março, 2005) foi reduzido e acoplado com (S)-2-(2-(3,5-difluorfenil)acetamido)-2-(4-fluorfenil)ácido acético para produzir o composto título: MS 530 m/z (M+1).

Exemplo 153

2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-N-{1-[2-(2,2-dimetil-
propilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-2-piridin-
3-il-acetamida

20 2-metil-N-neopentil-2-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (No. de Série U.S. 11/078,898 depositado em 11
 25 de março, 2005) foi reduzido e acoplado com (S)-2-(2-(3,5-difluorfenil)acetamido)-2-(piridin-3-il)ácido acético para produzir o composto título: MS 513 m/z (M+1).

Os Exemplos seguintes foram preparados através de métodos análogos àqueles descritos utilizando o Método Geral B.

Exemplo 154

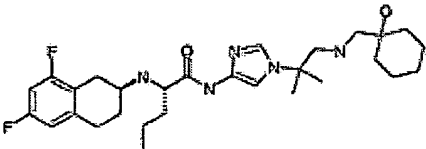
(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
 5 ácido pentanóico (1-(2-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-
fenil)-1H-imidazol-4-il)-amida

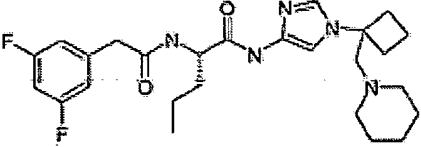
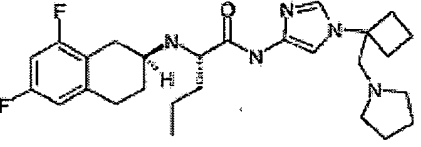
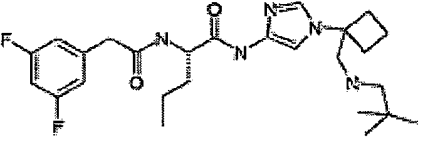
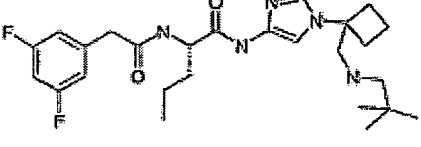
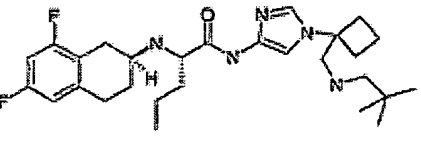
(2S)-2-(5,7-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-3-ilamino)-N-(1-(2-formilfenil)-1H-imidazol-4-il)pentanamida
 foi tratado com a apropriada amina para produzir o composto
 10 título: MS 524 m/z (M+1).

Exemplo 155

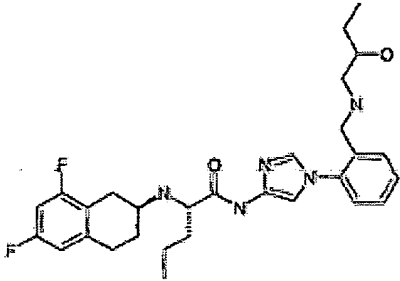
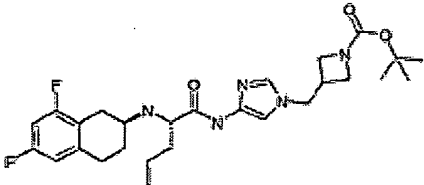
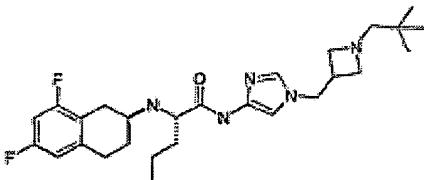
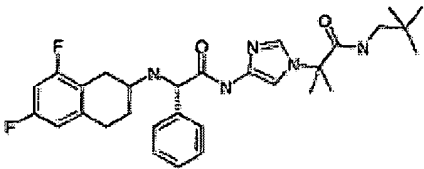
(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-
ácido pentanóico (1-(2-[(2-hidróxi-butilamino)-metil]-
fenil)-1H-imidazol-4-il)-amida

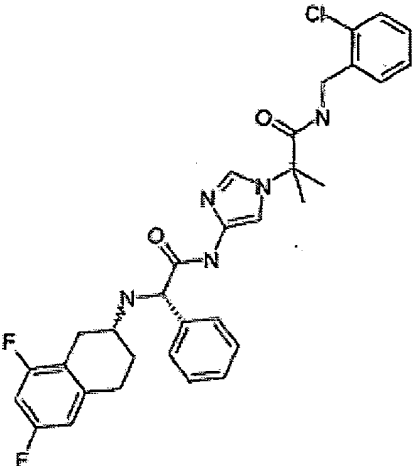
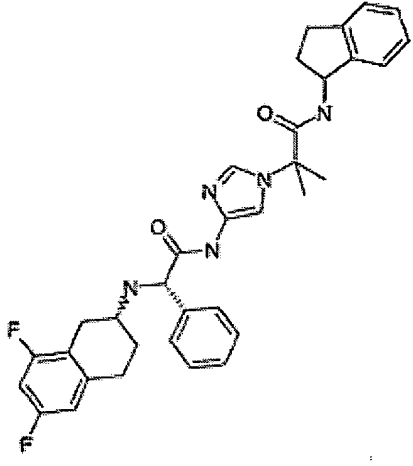
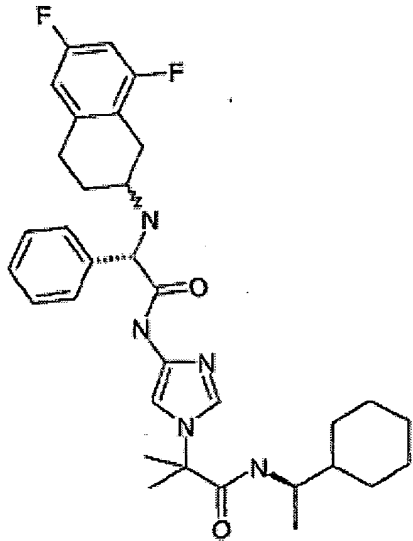
(2S)-2-(5,7-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-3-ilamino)-N-(1-(2-formilfenil)-1H-imidazol-4-il)pentanamida
 foi tratado com a apropriada amina para produzir o composto
 título: MS 526 m/z (M+1). Os Exemplos seguintes foram
 preparados através de métodos análogos àqueles descritos
 20 acima.

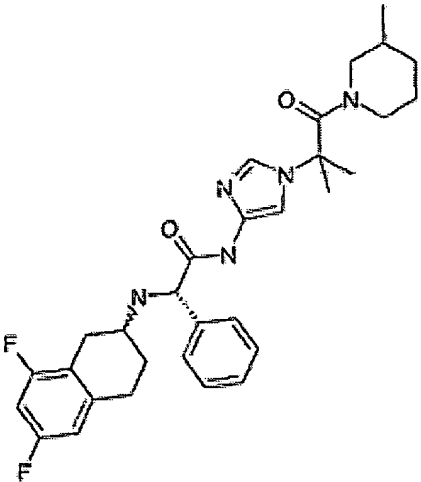
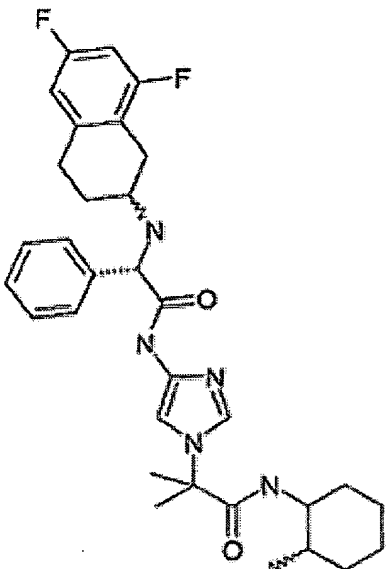
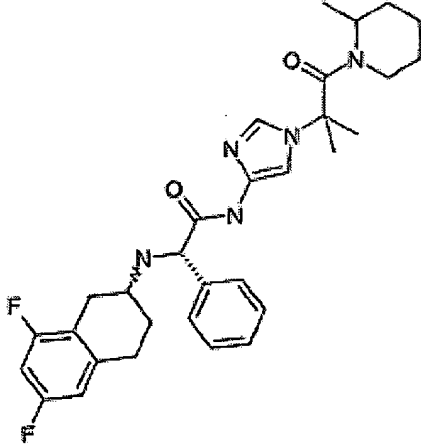
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
156		M+1 = 532,6	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(2-[(1-hidrocicloexil)metil]amino)-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]-L-

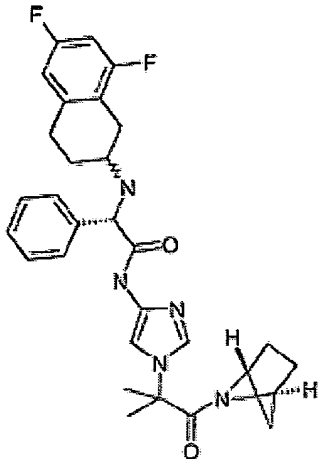
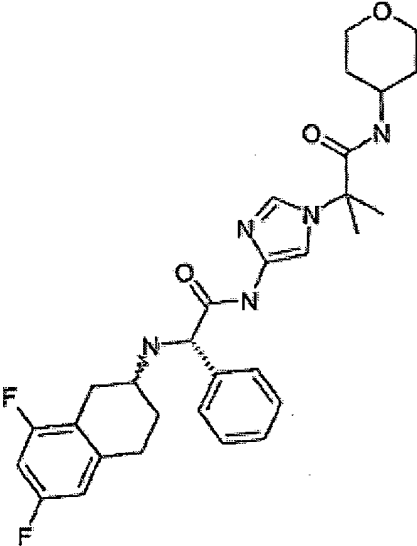
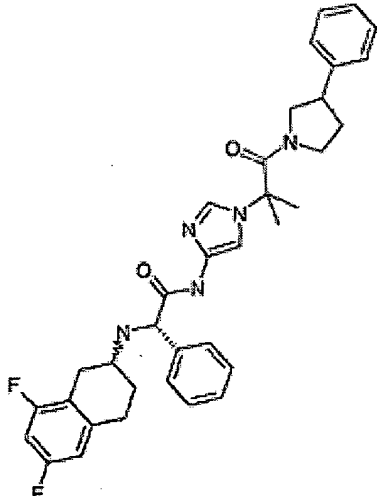
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
			norvalinamida
157		M+1 = 488,5	N-2-[(3,5-difluorfenil)acetil]-N-{1-[1-(piperidin-1-ilmetil)ciclobutil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida
158		M+1 = 486,5	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[1-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil]1-H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida
159		M+1 = 490,1	N-2-[(3,5-difluorfenil)acetil]-N-[1-{1-[(2,2-dimetilpropil)amino]metil}-ciclobutil]-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida
160		M+1 = 490,1	N-2-[(3,5-difluorfenil)acetil]-N-[1-{1-[(2,2-dimetilpropil)amino]metil}-ciclobutil]-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida
161		M+1 = 502,6	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(1-[(2,2-dimetilpropil)amino]metil)-ciclobutil]-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida

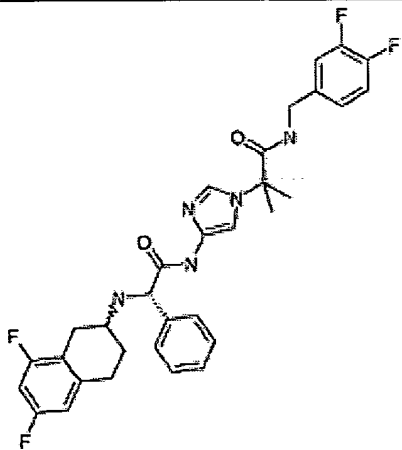
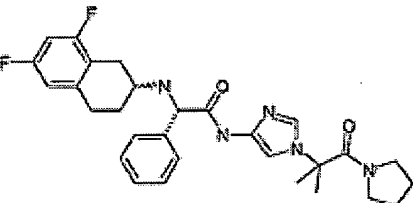
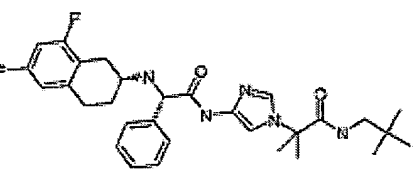
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
			amino]metil)-ciclo- butil)-1H-imidazol-4- il]-L-norvalinamida
162		M+1 = 538,26	N-2-[(2S)-6,8-difluor- 1,2,3,4-tetraidronafta- len-2-il]-N-(1-{1,1- dimetil-2-[(2-metil- benzil)amino]-2- oxoetil)-1H-imidazol-4- il)-L-norvalinamida
163		M+1 = 504,1	N-2-[(2S)-6,8-difluór- 1,2,3,4-tetraidronafta- len-2-il]-N-(1-{1- metil-2-[(tetraidro-2H- piran-4-ilmetil)- amino]-etil})-1H- imidazol-4-il)-L- norvalinamida
164		M+1 = 506,52	N-2-[(2S)-6,8-difluór- 1,2,3,4-tetraidronafta- len-2-il]-N-(1-{2-[(3- metoxipropil)amino]1,1- dimetil-2-oxoetil})-1H- imidazol-4-il)-L- norvalinamida

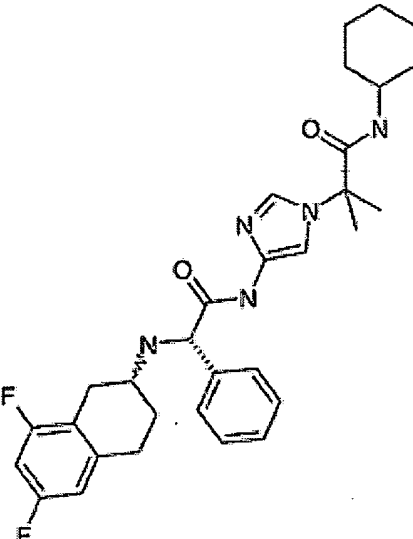
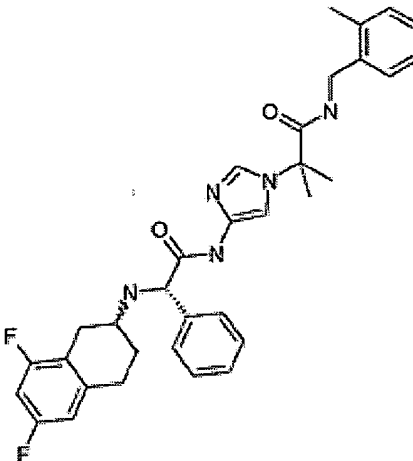
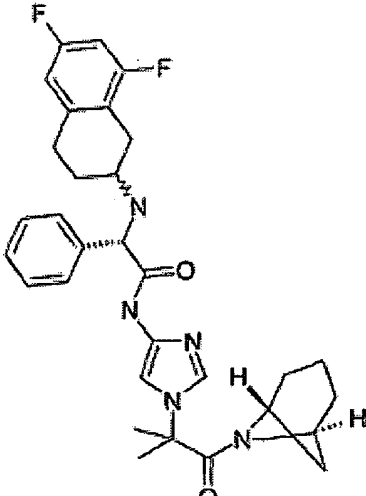
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
165		M+1 = 526,64	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-il]-N-[1-(2-[(2-hidroxibutil)amino]metil)fenil]-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida
166		M+1 = 518,5	ter-butil 3-[[4-[(4-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-L-norvalil)-amino)-1H-imidazol-1-il]metil]-zetidin-1-carboxilato
167		M+1 = 488,5	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-N-(1-[(1-(2,2-dimetilpropil)azetidin-3-il]metil)-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida
168		M+1 = 538,65	2-[4-[(2S)-2-[(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-amino]-2-fenilacetil)-amino)-1H-imidazol-1-il]-N-(2,2-dimetilpropil)-2-metilpropanamida

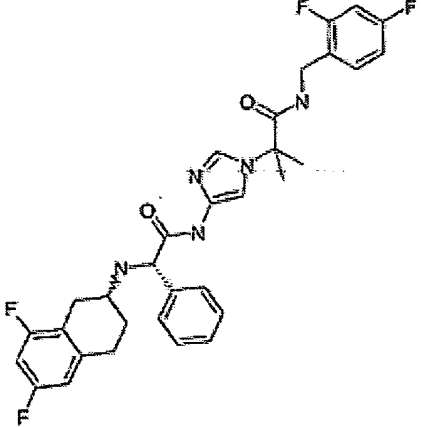
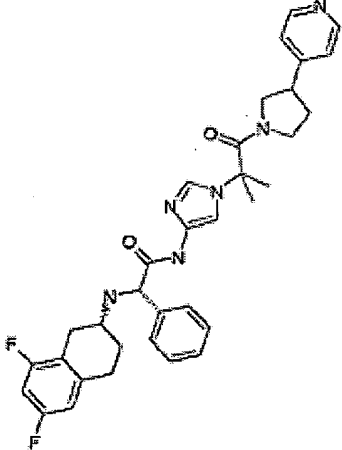
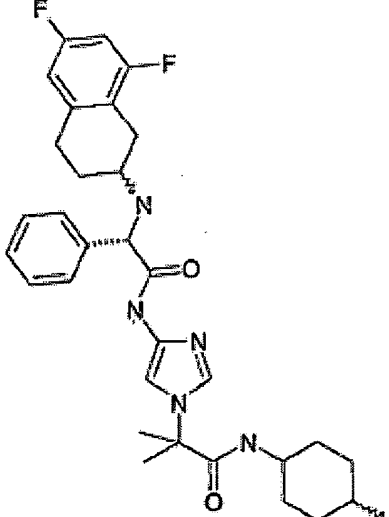
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
169		M+1 = 593,09	N-(2-clorobenzil)-2-[4- ((2S)-2-[(6,8-diflúor- 1,2,3,4-tetraidronafta- len-2-il)-amino]-2- fenilacetil)amino)-1H- imidazol-1-il]-2- metilpropanamida
170		M+1 = 584,68	2-[4-((2S)-[(6,8- diflúor-1,2,3,4- tetraidronaftalen-2- il)-amino]-2- fenilacetil)amino)-1H- imidazol-1-il]-N-(2,3- diidro-1H-inden-1-il)- 2-metilpropanamida
171		M+1 = 578,72	N-[(1R)-1- cicloexiletil]-2-[4- ((2S)-2-[(6,8-diflúor- 1,2,3,4-tetraidronaf- talen-2-il)-amino]-2- fenilacetil)amino)-1H- imidazol-1-il]-1H- imidazol-1-il]-2- metilpropanamida

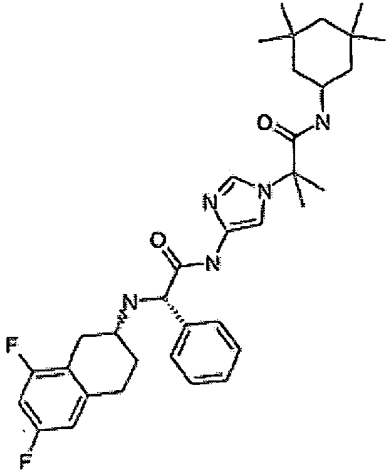
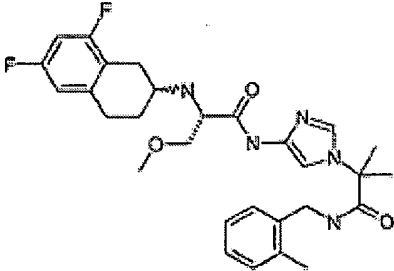
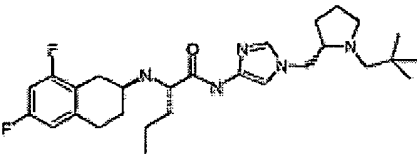
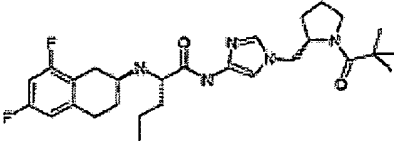
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
172		M+1 = 550,66	(2S)-2-[(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)-amino]-N-{1-[1,1-dimetil-2-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-1H-imidazol-4-il}-2-fenilacetamida
173		M+1 = 564,69	2-[4-[(2S)-2-[(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)-amino]-2-fenilacetamido]-1H-imidazol-1-il]-2-metil-N-(2-metilcicloexil)propanamida
174		M+1 = 550,66	2(S)-2-[(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)-amino]-N-{1-[1,1-dimetil-2-(2-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-1H-imidazol-4-il}-2-fenilacetamida

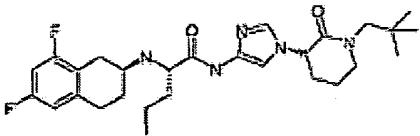
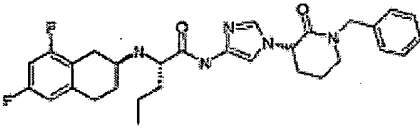
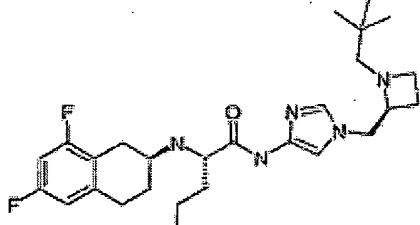
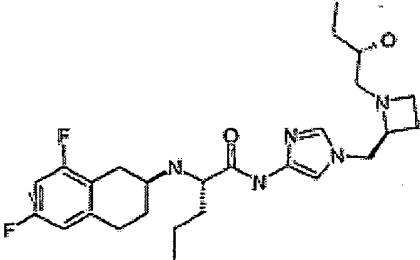
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
175		M+1 = 548,65	(2S)-N-(1-[(1R),4S]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1,1-dimetil-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-yl)-2-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-yl)-amino]-2-fenilacetamida
176		M+1 = 552,64	2-[4-({(2S)-2-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-yl)-amino]-2-fenilacetil}amino)-1H-imidazol-1-yl]-2-metil-N-(tetraidro-2H-piran-4-yl)propanamida
177		M+1 = 598,71	2(S)-2-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-yl)-amino]-N-{1-[1,1-dimetil-2-(3-fenilpirrolidin-1-yl)-etil]-1H-imidazol-4-yl}-2-fenilacetamida

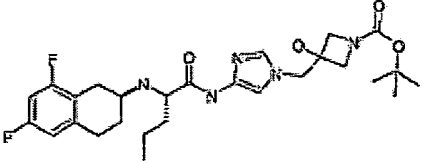
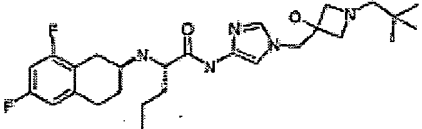
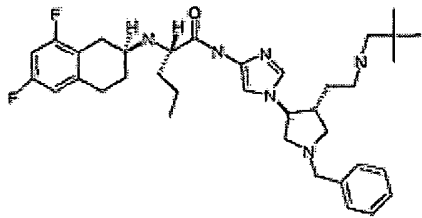
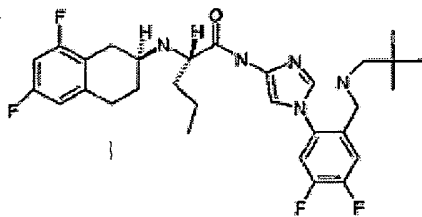
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
178		M+1 = 594,62	N-(3,4-difluorobenzil)- 2-[4-((2S)-2-[(6,8- difluór-1,2,3,4- tetraidronaftalen-2- il)-amino]-2- fenilacetil)amino)-1H- imidazol-1-il]-2- metilpropanamida
179		M+1 = 522,61	(2S)-2-[(6,8-difluór- 1,2,3,4-tetraidronafta- len-2-il)-amino]-N-[1- (1,1-dimetil-2-oxo-2- pirrolidin-1-iletil)- 1H-imidazol-4-il]-2- fenilacetamida
180		M+1 = 538,65	2-[4-((2S)-2-[(6,8- difluór-1,2,3,4- tetraidronaftalen-2- il)-amino]-2-fenilace- til)amino)-1H-imidazol- 1-il]-N-(2,2-dimetil- propil)-2- metilpropanamida

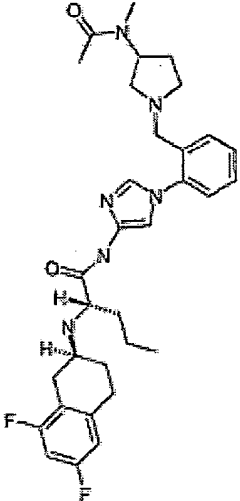
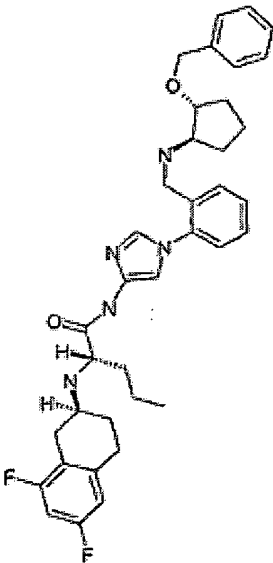
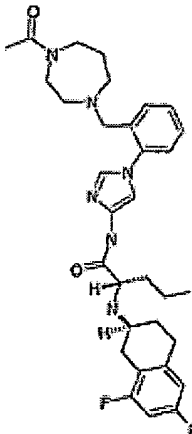
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
181		M+1 = 550,66	N-cicloexil-2-[4- ((2S)-2-[(6,8-difluór- 1,2,3,4-tetraidronafta- len-2-il)-amino]-2- fenilacetil)amino)-1H- imidazol-1-il]-2- metilpropanamida
182		M+1 = 572,67	2-[4-((2S)-2-[(6,8- difluór-1,2,3,4- tetraidronaftalen-2- il)-amino]-2- fenilacetil)amino)-1H- imidazol-1-il]-2- metilbenzil)propanamida
183		M+1 = 562,67	(2S)-N-(1-{2-[(1S,5R)- 6-azabicciclo[3.2.1]oct- 6-il]-1,1-dimetil-2- oxoetil}-1H-imidazol-4- il)-2-[(6,8-difluór- 1,2,3,4-tetraidronafta- len-2-il)-amino]-2- fenilacetamida

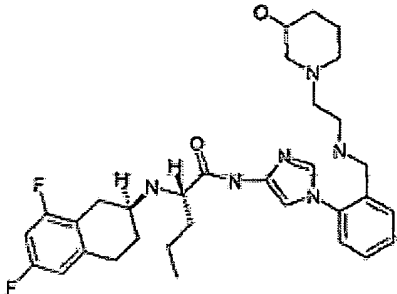
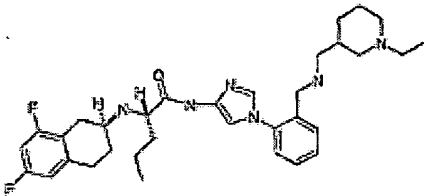
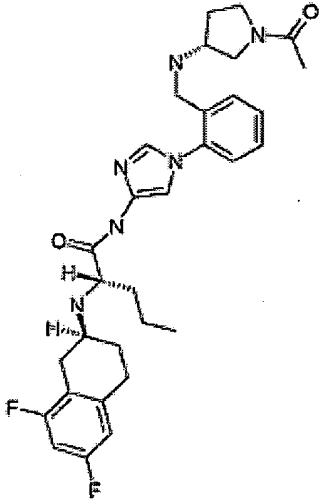
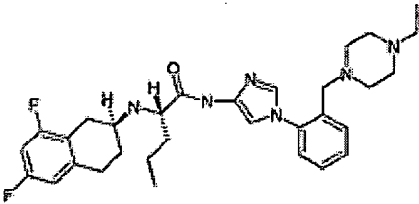
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
184		M+1 = 594,62	N-(2,4-difluorbenzil)- 2-[4-((2S)-2-[(6,8- difluor-1,2,3,4- tetraidronaftalen-2- il)-amino]-2- fenilacetil)amino)-1H- imidazol-1-il]-2- metilpropanamida
185		M+1 = 599,69	2(S)-2-[(6,8-difluor- 1,2,3,4-tetraidronafta- len-2-il)-amino]-N-{1- [1,1-dimetil-2-oxo-(3- piridin-4-ilpirrolidin- 1-il)-etil]-1H- imidazol-4-il}-2- fenilacetamida
186		M+1 = 564,69	2-[4-((2S)-2-[(6,8- difluor-1,2,3,4- tetraidronaftalen-2- il)-amino]-2- fenilacetil)amino)-1H- imidazol-1-il]-2-metil- N-(4-metilcicloexil) propanamida

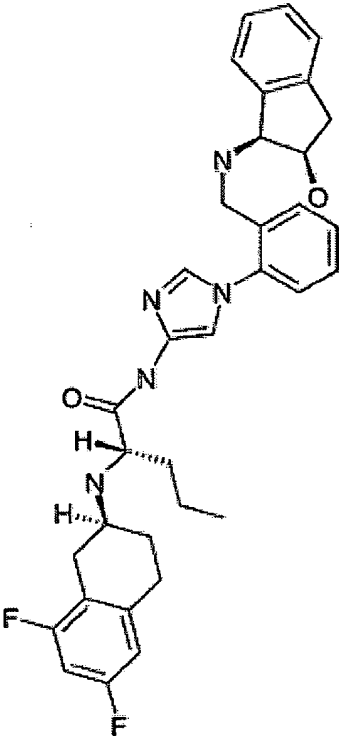
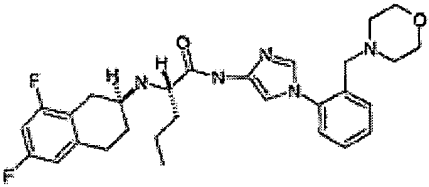
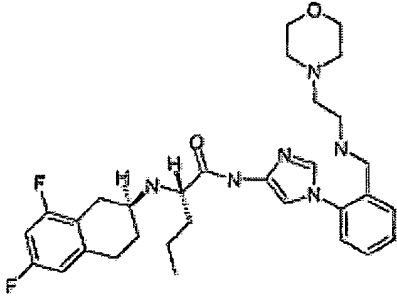
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
187		M+1 = 606,77	2-[4-((2S)-2-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il)-amino]-2-fenilacetil)amino]-1H-imidazol-1-il]-2-metil-N-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)propanamida
188		M+1 = 540,04	N-2-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il)-N-(1-{1,1-dimetil-2-[(2-metilbenzil)amino]-2-oxoetil}-1H-imidazol-4-il)-O-metil-L-serinamida
189		M+1 = 502,5	N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{[1-(2,2-dimetilpropil)pirrolidin-2-il]metil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida
190		M+1 = 516,5	N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{[1-(2,2-dimetilpropanoil)pirrolidin-2-il]metil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida

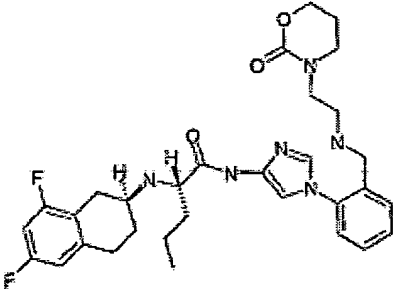
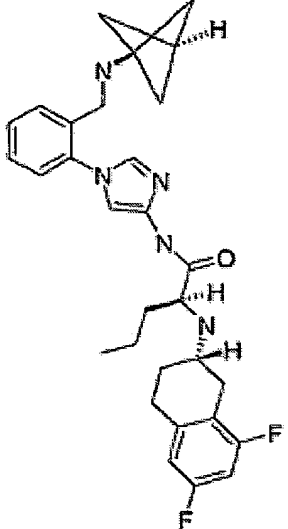
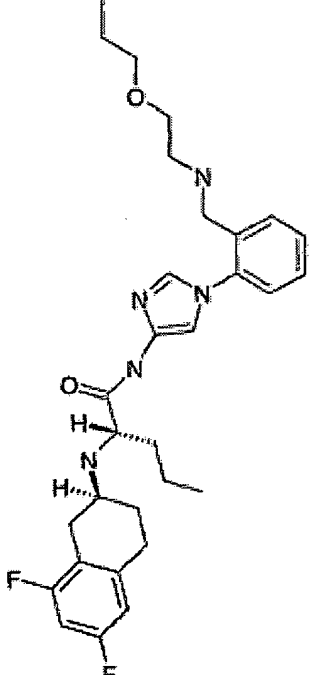
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
			norvalinamida
191		M+1 = 516,4	(2S)-2-{[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]amino}-N-{1-[1-(2,2-dimetilpropil)-2-oxopiperidin-3-il]-1H-imidazol-4-il}pentanamida
192		M+1 = 536,3	(2S)-N-[1-(1-benzil-2-oxopiperidin-3-il)-1H-imidazol-4-il]-2-{[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]amino}pentanamida
193		M+1 = 488,4	N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{[(2S)-1-(2,2-dimetilpropil)azetidin-2-il]metil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida
194		M+1 = 490,3	N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-({(2S)-1-[(2S)-2-hidroxiutil]azetidin-2-il}metil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida

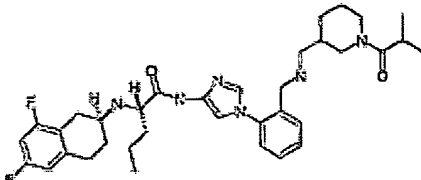
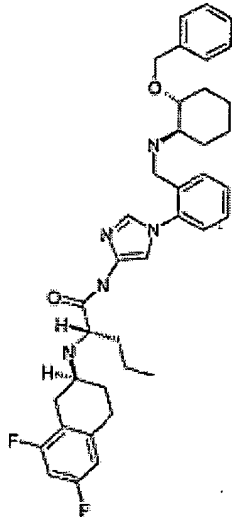
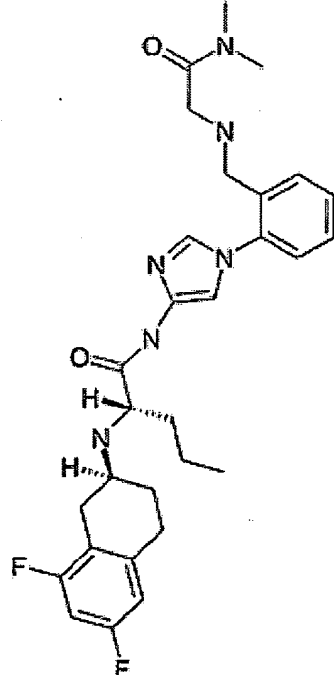
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
195		M+1 = 534,4	ter-butil 3-([4-({N-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalil}amino)-1H-imidazol-1-il]metil)-3-hidroxiacetidin-1-carboxilato
196		M+1 = 504,4	N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-([1-(2,2-dimetilpropil)3-hidroxiacetidin-3-il]metil)-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida
197		M+1 = 621,83	N-{1-[(3S,4R)-1-benzil-4-(2-[(2,2-dimetilpropil)amino]etil)pirrolidin-3-il]-1H-imidazol-4-il}-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida
198		M+1 = 560,65	N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(2-[(2,2-dimetilpropil)amino]metil)-4,5-difluorfenil]-1H-

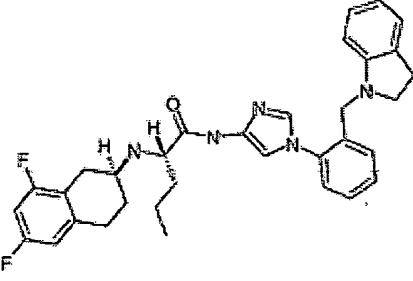
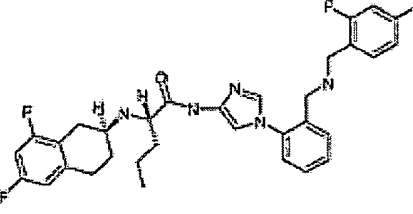
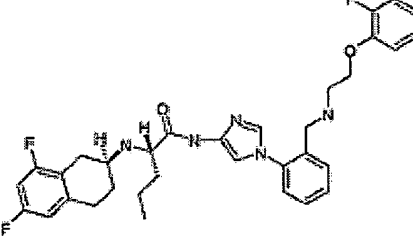
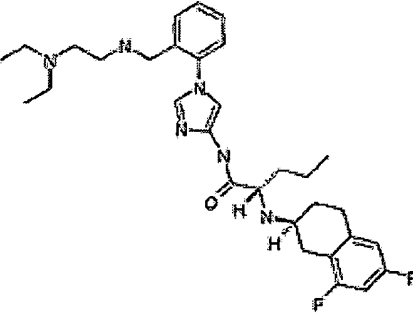
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
			imidazol-4-il]-L-norvalinamida
199		M+1 = 579,7	N-{1-[2-({3-[acetyl(metil)amino]pirrolidin-1-il}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida
200		M+1 = 628,78	N-{1-[2-({[(1R,2R)-2-(benziloxi)ciclopentil]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida
201		M+1 = 579,7	N-(1-{2-[(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)metil]fenil}-1H-imidazol-4-il)-N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida

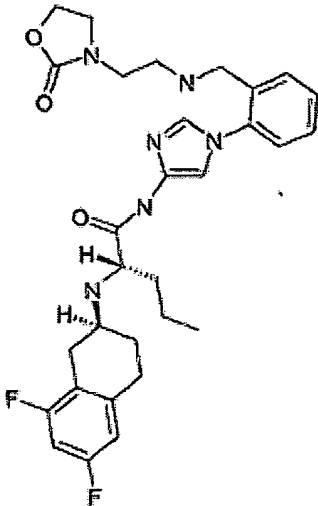
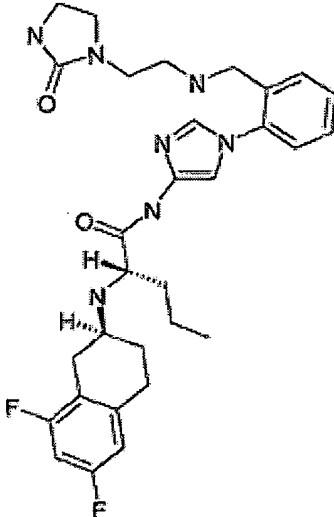
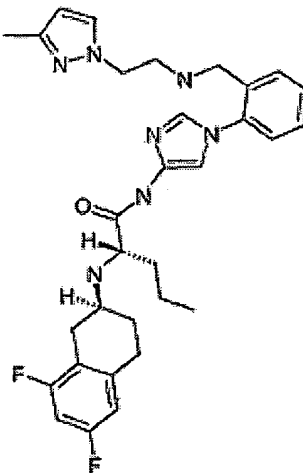
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
202		M+1 = 581,72	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-N-{1-[2-((3-hidroxipiperidin-1-il)etil)amino)metil)fenil]-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida
203		M+1 = 579,75	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-N-{1-[2-(((1-etilpiperidin-3-il)metil)amino)metil)fenil]-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida
204		M+1 = 565,68	N-{1-[2-(((3R)-1-acetilpirrolidin-3-il)amino)metil)fenil]-1H-imidazol-4-il)-N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-il]-L-norvalinamida
205		M+1 = 551,69	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-N-{1-[2-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]fenil]-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida

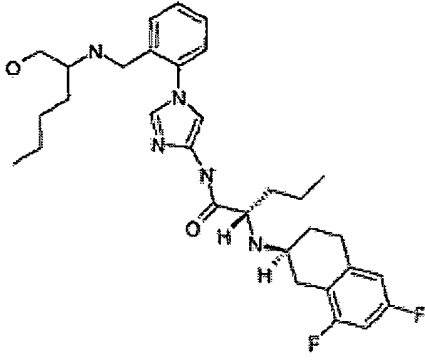
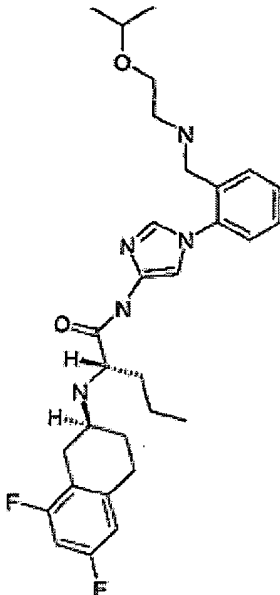
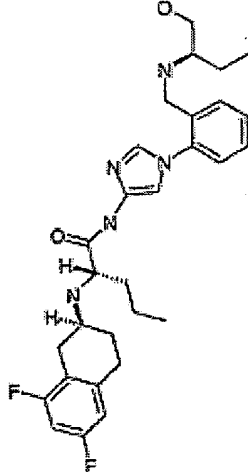
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
206		M+1 = 586,7	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-N-{1-[2-(([(1S,2R)-2-hidróxi-2,3-diidro-1H-inden-1-yl]amino)metil)fenil]-1H-imidazol-4-yl]}-L-norvalinamida
207		M+1 = 524,63	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-N-{1-[2-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-imidazol-4-yl]}-L-norvalinamida
208		M+1 = 567,69	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-N-[1-(2-((2-morfolin-4-iletil)amino)metil)fenil]-1H-imidazol-4-yl]}-L-norvalinamida

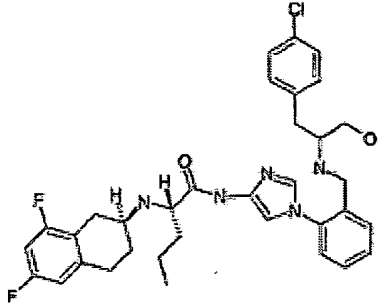
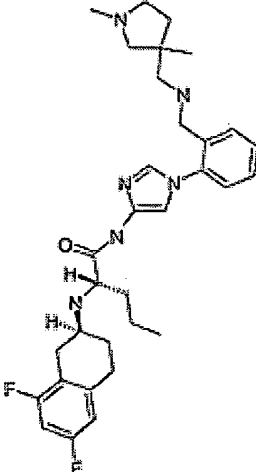
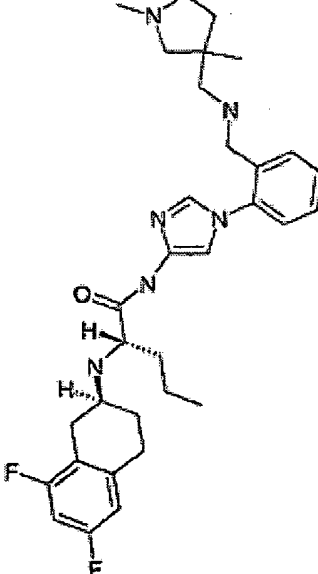
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
209		M+1 = 581,68	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-N-{1-[2-((2-oxo-1,3-oxazinan-3-yl)ethyl)amino)metil]fenil]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamida
210		M+1 = 520,64	N-(1-{2-[bicyclo[1.1.1]pent-1-ylamino)metil]fenil}-1H-imidazol-4-yl)-N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-L-norvalinamida
211		M+1 = 540,67	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-N-[1-(2-((2-propoxyethyl)amino)metil)fenil]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamida

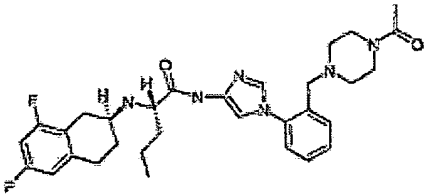
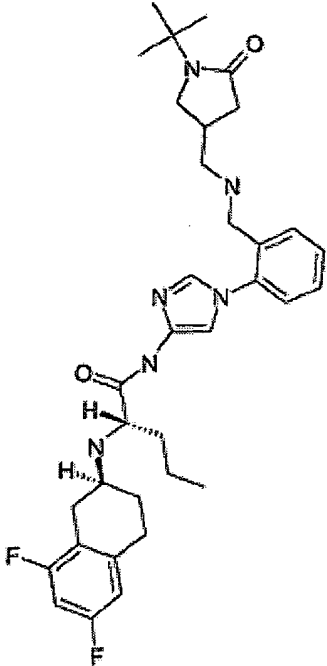
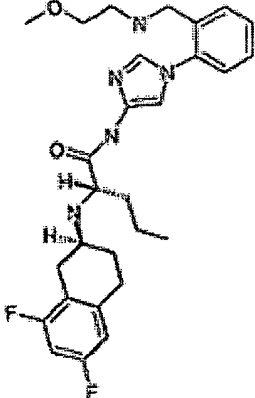
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
212		M+1 = 621,78	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-N-{1-[2-(((1-isobutiril)piperidin-3-yl)methyl)amino)methyl]fenil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida
213		M+1 = 642,8	N-{1-[2-(((1R,2R)-2-(benzyloxycyclohexyl)amino)methyl)fenil]-1H-imidazol-4-il)-N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-L-norvalinamida
214		M+1 = 539,64	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-N-{1-[2-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)amino)methyl)fenil]-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida

Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
215		M+1 = 556,67	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-(2,3-diidro-1H-indol-1-ilmetil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida
216		M+1 = 580,64	N-[1-2-[[2,4-difluorbenzil)amino]metil]fenil)-1H-imidazol-4-il]-N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]L-norvalinamida
217		M+1 = 592,67	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-([2-fluorfenoxi)etil]amino)metil]fenil)-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida
218		M+1 = 553,71	N-{1-[2-([2-(diethylamino)etil]amino)metil]fenil)-1H-imidazol-4-il}-N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida

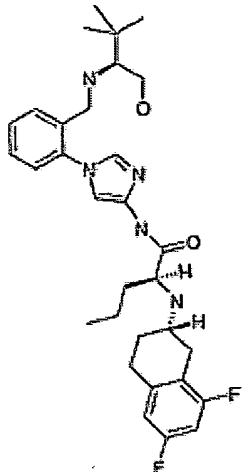
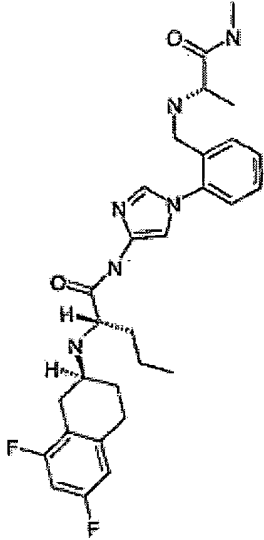
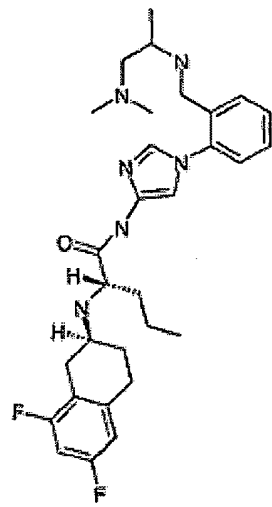
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
219		M+1 = 567, 65	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-N-{1-[2-({[2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)ethyl]amino)methyl}phenyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamida
220		M+1 = 566, 67	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-N-{1-[2-({[2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)ethyl]amino)methyl}phenyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamida
221		M+1 = 562, 68	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-N-{1-[2-({[2-(3-metil-1H-pirazol-1-yl)etil]amino)metil}fenil]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamida

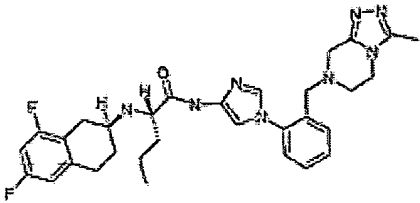
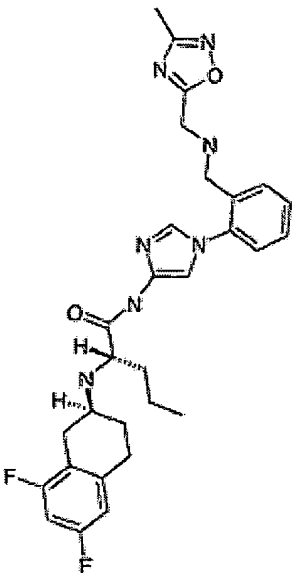
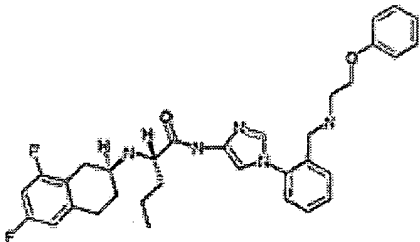
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
222		M+1 = 554, 69	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-N-{1-[2-({[1-(hidroximetil)pentil]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida
223		M+1 = 540, 67	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-N-[1-(2-({[2-isopropoxietil]amino}metil)fenil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida
224		M+1 = 526, 64	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-N-{1-[2-({[(1R)-1-(hidroximetil)propil]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida

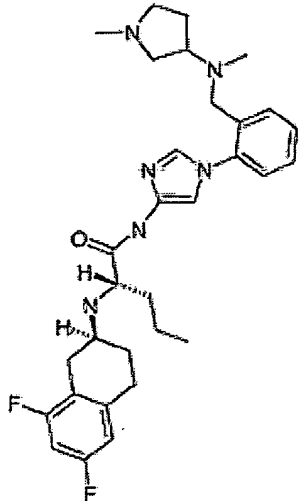
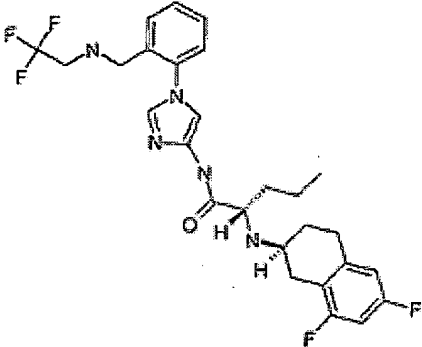
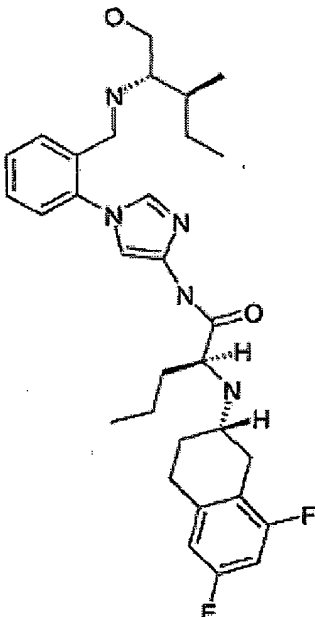
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
225		M+1 = 523,16	N-{1-[2-({[1-(4-clorobenzil)-2-hidroxi-etil]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida
226		M+1 = 565,72	N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-({[(1,3-dimetilpirroli-din-3-il)metil]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida
227		M+1 = 565,72	N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-({[(1,3-dimetilpirroli-din-3-il)metil]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida

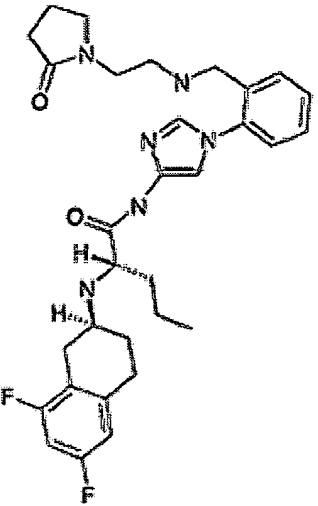
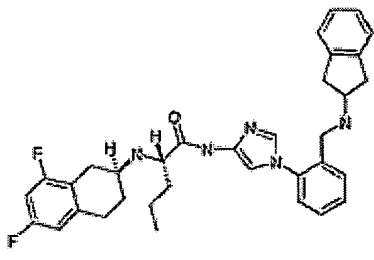
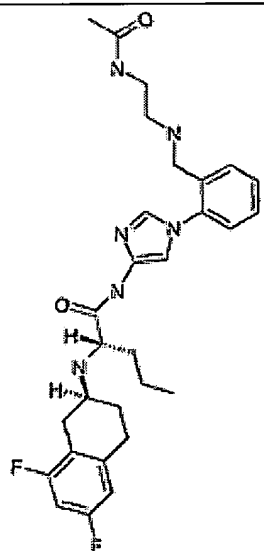
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
228		M+1 = 565,68	N-(1-{2-[(4-acetilpiperazin-1-yl)metil]fenil}-1H-imidazol-4-yl)-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-yl]-L-norvalinamida
229		M+1 = 607,76	N-{1-[2-(((1-terbutil-5-oxopirrolidin-3-yl)metil)amino)metil]fenil]-1H-imidazol-4-yl)-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-yl]-L-norvalinamida
230		M+1 = 512,61	N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-(((2-metoxietil)amino)metil)fenil)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamida

Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
231		M+1 = 526,64	N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(2-{{(2-etoxietil)amino}metil}fenil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida
232		M+1 = 581,76	N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-{{[(diisopropilamino)etil]amino}fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida
233		M+1 = 562,68	N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-{{[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino}metil}fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida

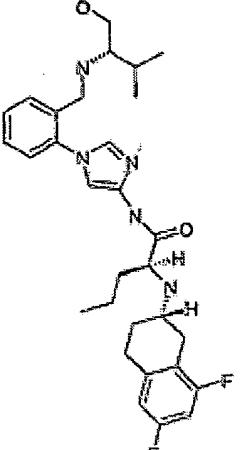
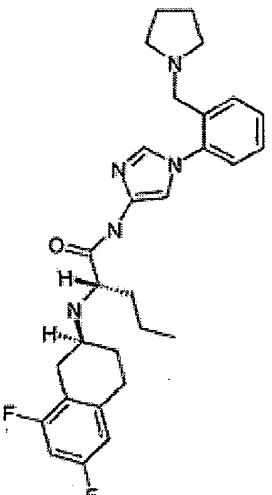
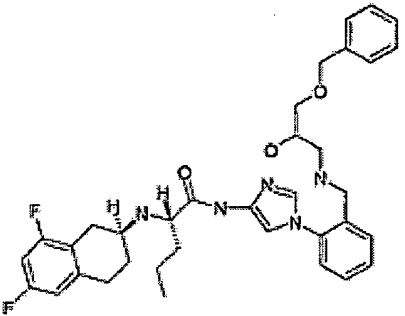
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
234		M+1 = 554,69	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-N-{1-[2-({[(1S)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida
235		M+1 = 539,64	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-N-{1-[2-({[(1S)-1-metil-2-(metilamino)-2-oxoetil]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida
236		M+1 = 539,68	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-N-{1-[2-({[2-(dimetilamino)-1-metiletil]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida

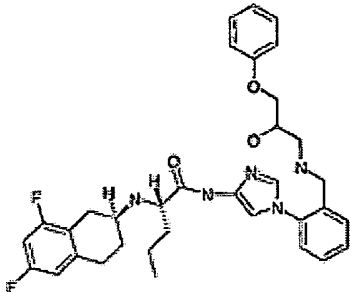
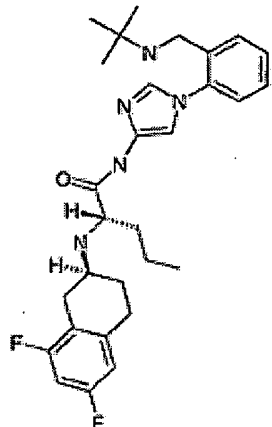
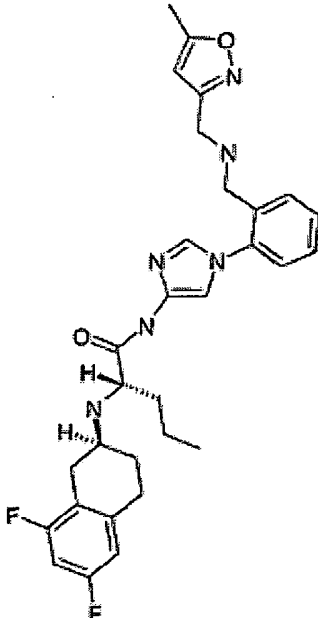
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
237		M+1 = 575,68	N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{2-[(3-metil-5,6-diidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pidazin-7(8H)-il)metil]fenil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida
238		M+1 = 550,62	N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-({[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-metil]amino)metil]fenil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida
239		M+1 = 574,68	N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(2-{[(2-fenoxietil)amino]metil]fenil)-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida

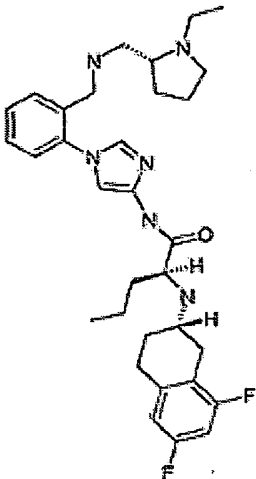
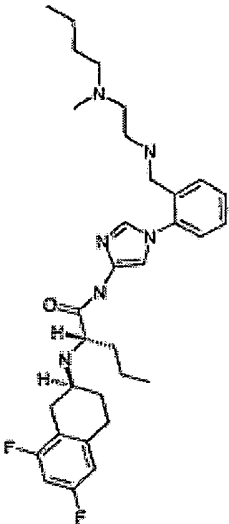
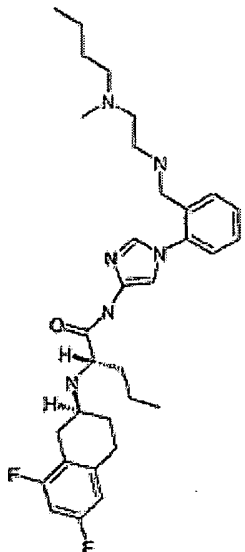
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
240		M+1 = 551,69	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-il]-N-[1-(2-{[metil(1-metilpirrolidin-3-il)amino]metil}fenil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida
241		M+1 = 536,56	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-il]-N-[1-(2-{[(2,2,2-trifluoretil)amino]metil}fenil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida
242		M+1 = 554,69	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-il]-N-{1-[2-({[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-1-metilbutil]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida

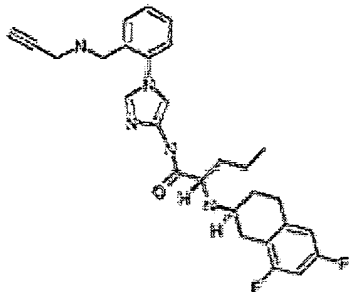
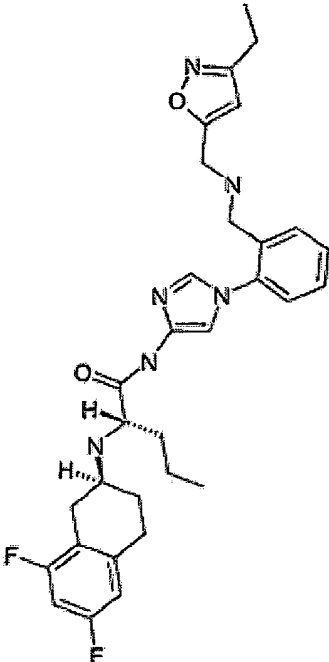
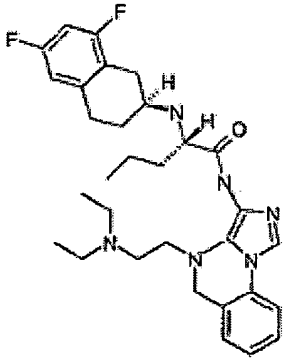
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
243		M+1 = 565,68	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-(((2-oxopirrolidin-1-il)etil)amino)metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida
244		M+1 = 570,7	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{2-[(2,3-diidro-1H-inden-2-il)amino)-metil]fenil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida
245		M+1 = 539,64	N-{1-[2-({[2-(acetilamino)etil]amino)metil]fenil]-1H-imidazol-4-il}-N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida

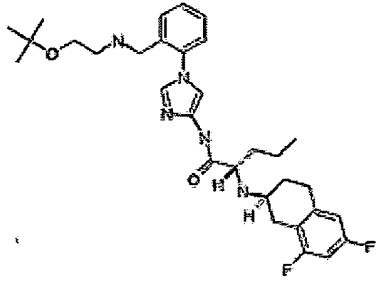
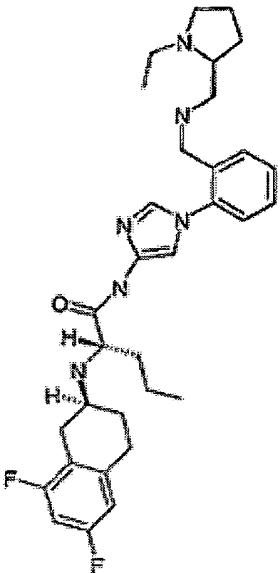
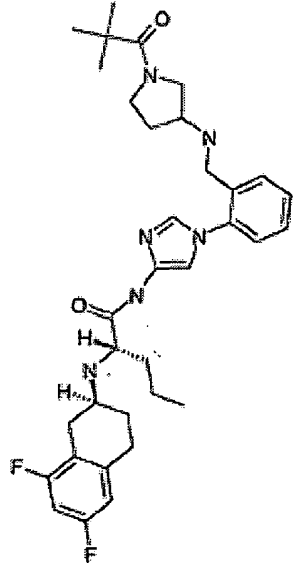
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
246		M+1 = 525,66	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-il]-N-{1-[2-((2-(dimetilamino)etil)amino)metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida
247		M+1 = 588,71	N-{1-[2-(((1R)-1-benzil-2-hidroxietil)amino)metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-il]-L-norvalinamida
248		M+1 = 550,71	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-il]-N-[1-(2-((2-metilcicloexil)amino)metil)fenil]-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida

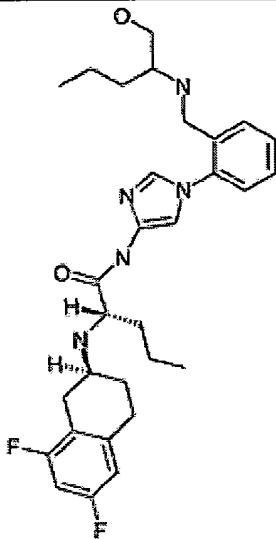
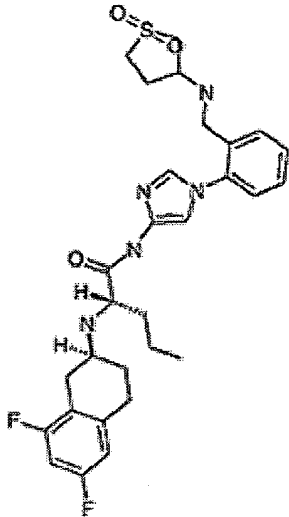
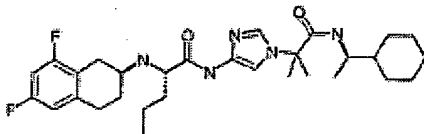
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
249		M+1 = 540,67	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-N-{1-[2-(([(1S)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]amino) metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida
250		M+1 = 508,63	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-N-{1-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida
251		M+1 = 618,74	N-{1-[2-([3-beoziloxi)-2-hidroxipropil]amino) metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-L-norvalinamida

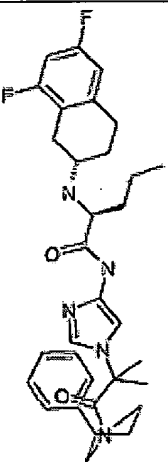
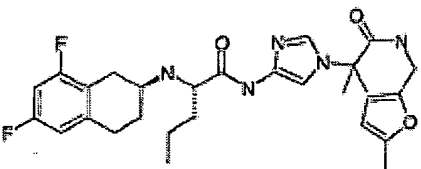
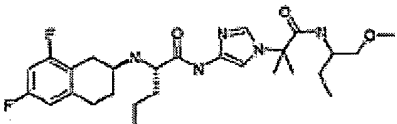
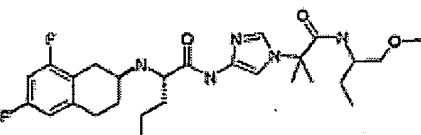
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
252		M+1 = 604,71	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(2-[(2-hidróxi-3-fenoxipropil)amino]metil}fenil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida
253		M+1 = 510,64	N-(1-{2-[(ter-butilamino)metil}fenil]-1H-imidazol-4-il)-N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida
254		M+1 = 549,64	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]amino}metil}fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida

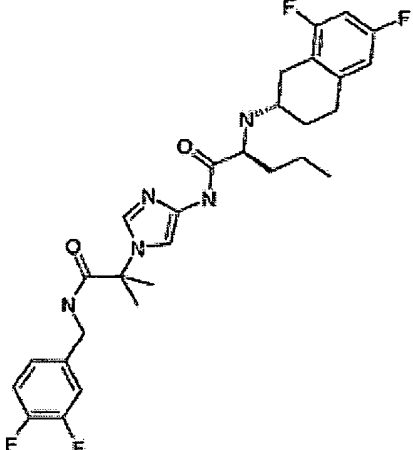
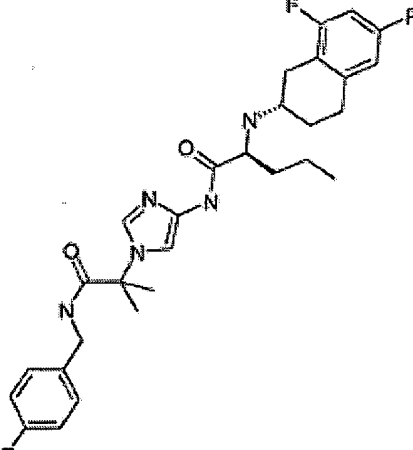
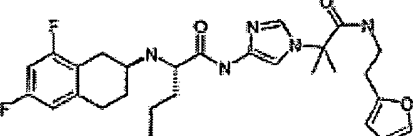
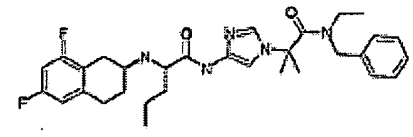
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
255		M+1 = 565,72	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-N-(1-{2-[[[(2R)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]metil]amino)metil]fenil}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamida
256		M+1 = 567,74	N-(1-{2-[[[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-L-norvalinamide]amino)metil]fenil}-1H-imidazol-4-yl)-N-2-[[[(2R)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]metil]amino)metil]fenil
257		M+1 = 567,74	N-(1-{2-[[[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-L-norvalinamide]amino)metil]fenil}-1H-imidazol-4-yl)-N-2-[[[(2R)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]metil]amino)metil]fenil

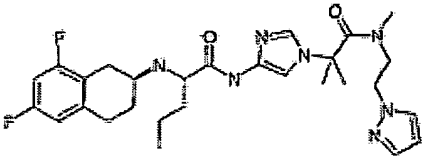
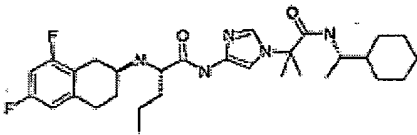
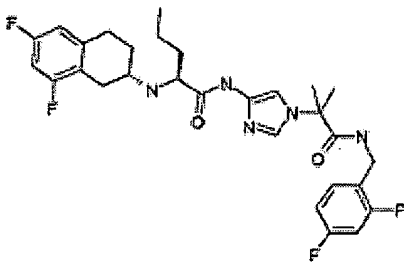
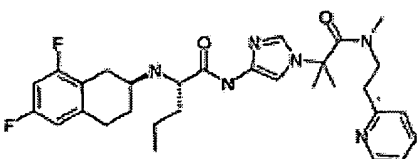
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
258		M+1 = 492,58	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{2-[(prop-2-in-1-ilamino)metil]fenil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida
259		M+1 = 563,66	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-({[(3-etilisoxazol-5-il)metil]amino)metil]fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida
260		M+1 = 567,74	N-{1-[2-({[2-(dietilamino)etil](metil)amino)metil]fenil]-1H-imidazol-4-il}-N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida

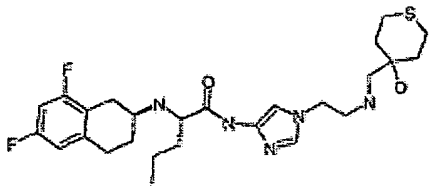
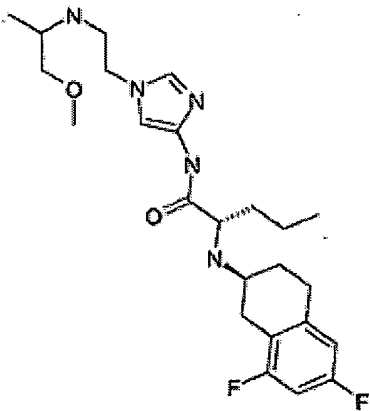
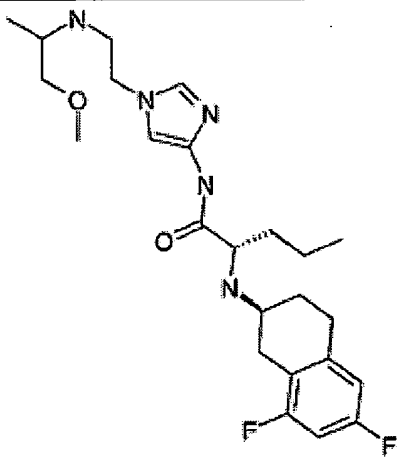
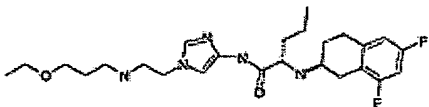
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
261		M+1 = 554,69	N-[1-(2-[(2-ter- butoxietil)amino]metil) fenil)-1H-imidazol-4- il]-N-2-[(2S)-6,8- difluor-1,2,3,4- tetraidronaftalen-2- il]-L-norvalinamida
262		M+1 = 565,72	N-2-[(2S)-6,8-difluor- 1,2,3,4-tetraidronafta- len-2-il]-N-(1-{2- [(((2S)-1- etilpirrolidin-2- il]metil)amino)metil] fenil)-1H-imidazol-4- il)-L-norvalinamida
263		M+1 = 607,76	N-2-[(2S)-6,8-difluor- 1,2,3,4-tetraidronafta- len-2-il]-N-{1-[2-([1- (2,2-dimetilpropanoil)- pirrolidin-3- il]amino)metil}fenil)- 1H-imidazol-4-il)-L- norvalinamida

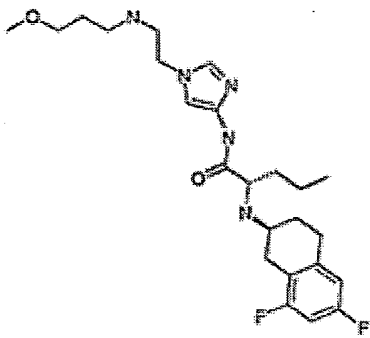
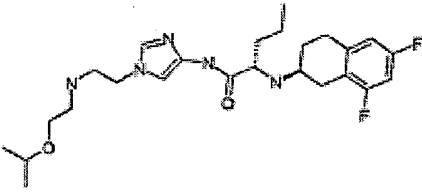
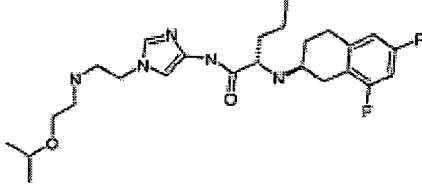
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
264		M+1 = 540,67	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-N-{1-[2-({[1-(hidroximetil)butil]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida
265		M+1 = 572,69	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-N-[1-(2-{[(1,1-dioxidotetraidro-3-tienil)amino]metil}fenil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida
266		M+1 = 544,28	N-[1-(2-{[(1R)-1-cicloexiletil]amino}-1,1-dimetil-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-il]-N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-L-norvalinamida

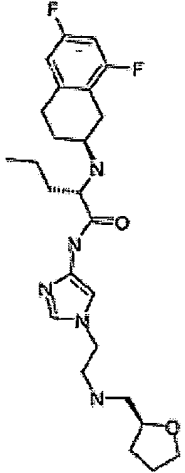
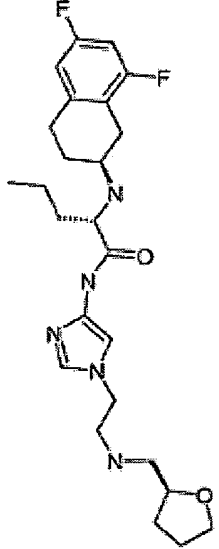
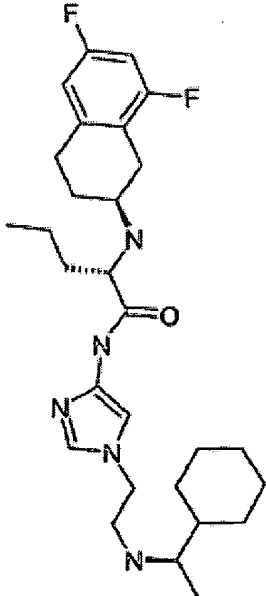
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
267		M+1 = 564,29	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(3-fenilpirrolidin-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida
268		M+1 = 528,25	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(1,1-dimetil-2-[(5-metil-2-futil)metil]amino)-2-oxoetil]-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida
269		M+1 = 520,3	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(2-[(1-(metoximetil)propil]amino)-1,1-dimetil-2-oxoetil]-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida
270		M+1 = 520,28	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(2-[(1-(metoximetil)propil]amino)-1,1-dimetil-2-oxoetil]-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida

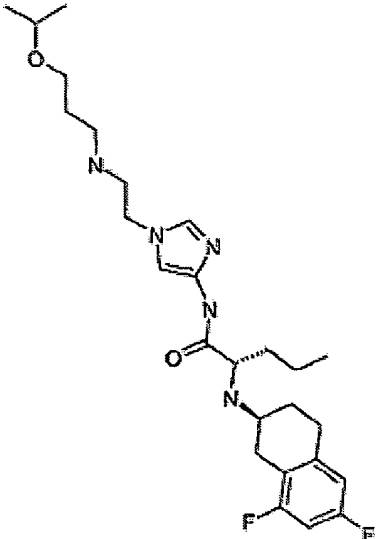
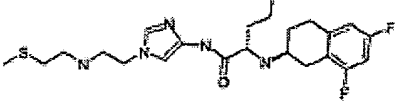
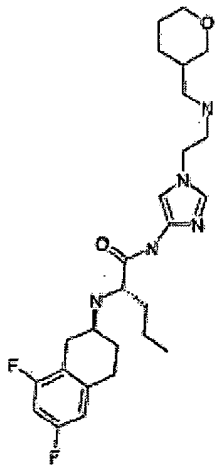
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
271		M+1 = 560,22	N-(1-{2-[(3,4-difluorobenzil)amino]-1,1-dimetil-2-oxoetil}-1H-imidazol-4-il)-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida
272		M+1 = 542,25	N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{2-[(4-fluorobenzil)amino]1,1-dimetil-2-oxoetil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida
273		M+1 = 528,28	N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(2-[(2-furil)etil]amino)-1,1-dimetil-2-oxoetil]-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida
274		M+1 = 552,12	N-(1-{2-[benzil(etil)amino]-1,1-dimetil-2-oxoetil}-1H-imidazol-4-il)-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida

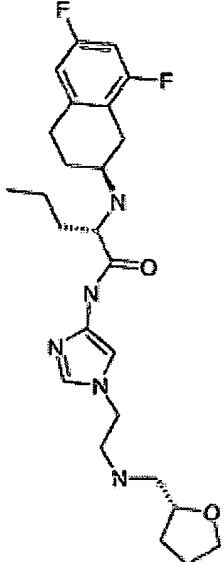
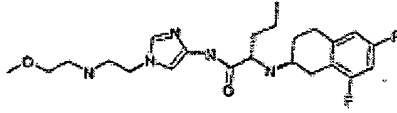
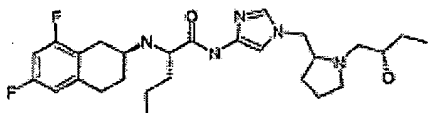
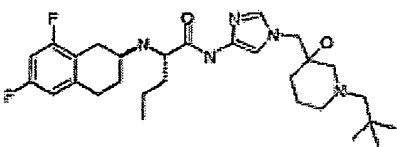
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
			tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida
275		M+1 = 548,25	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(1,1-dimetil-2-{metil[2-(2H-pirazol-1-il)etil] amino}-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida
276		M+1 = 544,31	N-[1-(2-{[(1S)-1-cicloexiletil] amino}-1,1-dimetil-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-il]-N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida
277		M+1 = 560,2	N-(1-{2-[(2,4-difluorobenzil) amino]-1,1-dimetil-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-il)-N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida
278		M+1 = 553,23	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{1,1-dimetil-2-[metil(2-

Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
			piridin-2-iletil) amino]-2-oxoetil)-1H- imidazol-4-il)-L- norvalinamida
279			N-2-[(2S)-6,8-difluor- 1,2,3,4-tetraidronafta- len-2-il]-N-[1-(2-[(4- hidroxitetraidro-2H- tiopiran-4-il)metil] amino)etil)-1H- imidazol-4-il)-L- norvalinamida
280		M+1 = 464,2	N-2-[(2S)-6,8-difluor- 1,2,3,4-tetraidronafta- len-2-il]-N-(1-(2-[(2- metóxi-1-metiletil) amino]etil)-1H- imidazol-4-il)-L- norvalinamida
281			N-2-[(2S)-6,8-difluor- 1,2,3,4-tetraidronafta- len-2-il]-N-(1-(2-[(2- metóxi-1-metiletil) amino]etil)-1H- imidazol-4-il)-L- norvalinamida
282			N-2-[(2S)-6,8-difluor- 1,2,3,4-tetraidronafta-

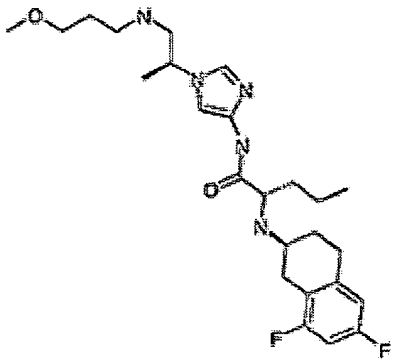
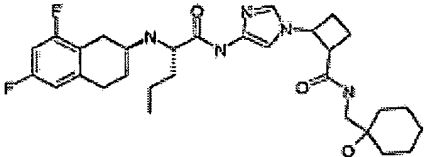
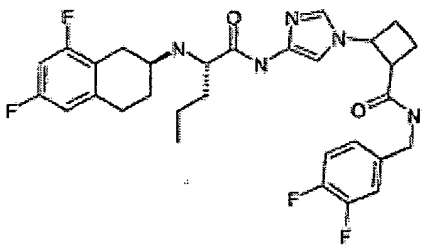
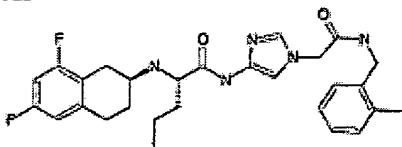
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
			len-2-il]-N-(1-{2-[(3- etoxipropil)amino]etil} -1H-imidazol-4-il)-L- norvalinamida
283		M+1 = 464,3	N-2-[(2S)-6,8-difluor- 1,2,3,4-tetraidronafta- len-2-il]-N-(1-{2-[(3- metoxipropil)amino] etil}-1H-imidazol-4- il)-L-norvalinamida
284		M+1 = 478,3	N-2-[(2S)-6,8-difluor- 1,2,3,4-tetraidronafta- len-2-il]-N-(1-{2-[(2- isopropoxietil)amino] etil}-1H-imidazol-4- il)-L-norvalinamida
285			N-2-[(2S)-6,8-difluor- 1,2,3,4-tetraidronafta- len-2-il]-N-(1-{2-[(2- isopropoxietil)amino] etil}-1H-imidazol-4- il)-L-norvalinamida

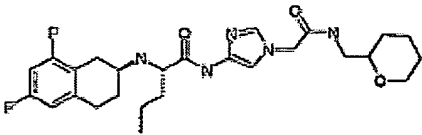
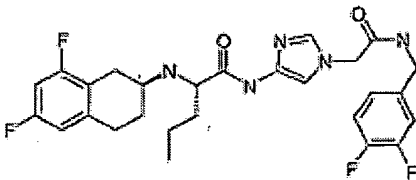
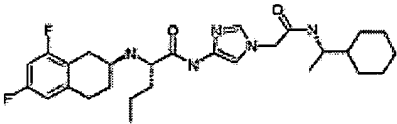
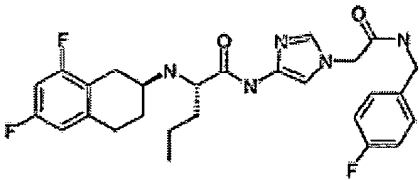
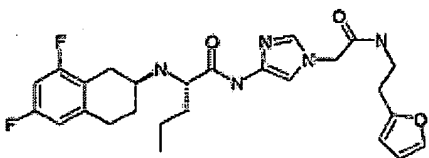
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
286		M+1 = 476,3	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-N-[1-(2-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]amino)etil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida
287			N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-N-[1-(2-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]amino)etil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida
288			N-[1-(2-[(1R)-1-cicloexiletil]amino)etil)-1H-imidazol-4-il]-N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-il]-L-norvalinamida

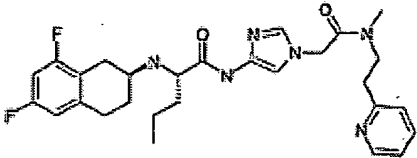
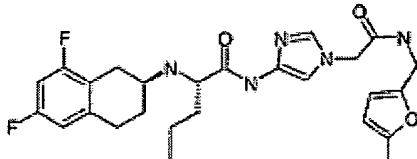
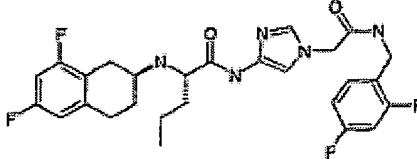
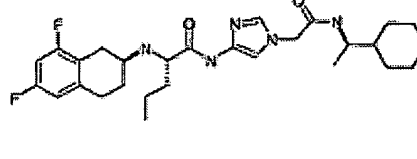
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
289			N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-N-(1-{2-[(3-isopropoxypropil)amino]etil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida
290			N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-N-[1-(2-{[2-(metiltio)etil]amino}etil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida
291			N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-N-(1-{2-[(tetraidro-2H-piran-3-ilmetil)amino]etil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida

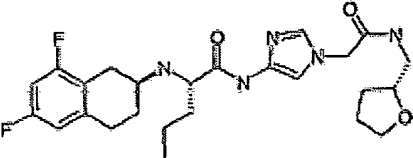
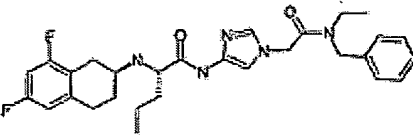
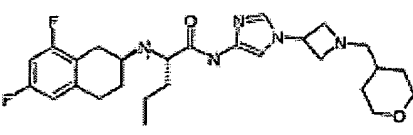
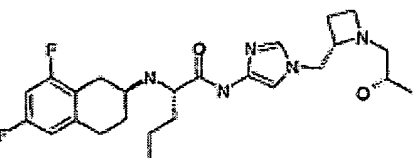
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
292			N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-il]-N-[1-(2-((2R)tetraidrofurano-2-ilmetil)amino)etil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida
293			N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-il]-N-(1-(2-[(2-metoxietil)amino]etil)-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida
294		M+1 = 504,4	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-il]-N-[1-({1-[(2S)-2-hidroxibutil]pirrolidin-2-il}metil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida
295		M+1 = 532,5	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-il]-N-(1-{[1-(2,2-dimetilpropil)3-hidroxipiperidin-3-il]metil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida

Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
296		M+1 = 504,4	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-il]-N-[1-({1-[(2S)-2-hidroxibutil]pirrolidin-2-il}metil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida
297		M+1 = 601,7	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-il]-N-{1-[2-({[(1,3-dimetilpirrolidin-3-il}metil]amino}metil)-4,5-difluorfenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida
298*		M+1 = 603,72	N-(1-{2-[(2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-il]-L-norvalinamida
299		M+1 = 502,3	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-il]-N-{1-[1-(2,2-dimetilpropil)-2-oxopirrolidin-3-il]-1H-imidazol-4-il}-L-

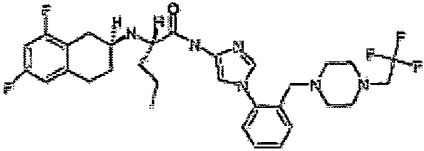
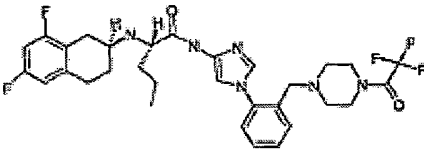
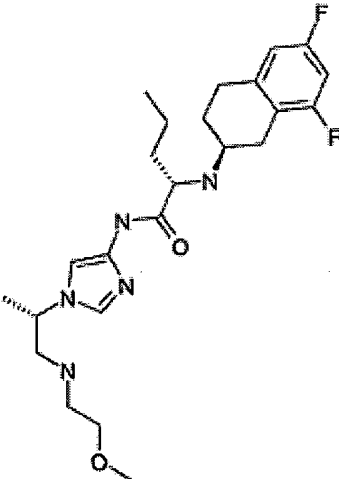
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
			norvalinamida
300		M+1 = 478,3	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-il]-N-(1-[(1S)-2-[(3-metoxipropil)amino]-1-metiletil]-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida
301		M+1 = 558,3	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-il]-N-(1-[2-(((1-hidroxicicloexil)metil)amino)carbonil]ciclobutil]-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida
302		M+1 = 572,29	N-[1-(2-[(3,4-difluorobenzil)amino]carbonil]ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-il]-L-norvalinamida
303	^{ABS} 	M+1 = 510,23	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-il]-N-(1-{2-[(2-metilbenzil)amino]-2-oxoetil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida

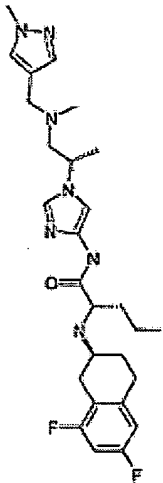
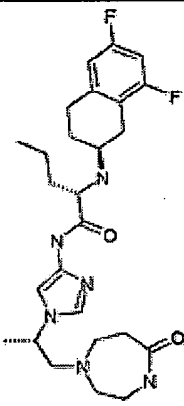
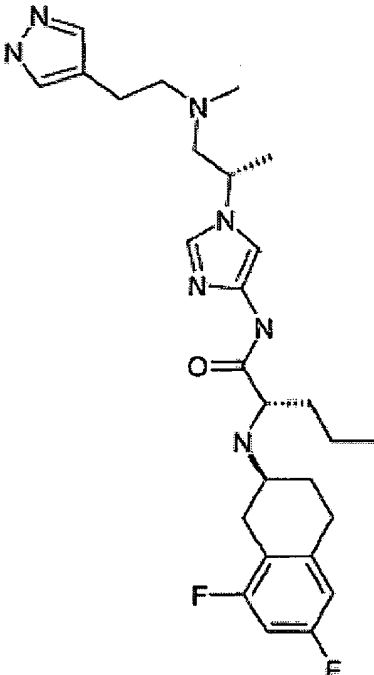
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
304		M+1 = 504,26	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{2-oxo-2-[(tetraidro-2H-piran-2-ilmetil)amino]etil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida
305		M+1 = 532,22	N-(1-{2-[(3,4-difluorbenzil)amino]-2-oxoetil}-1H-imidazol-4-il)-N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida
306		M+1 = 516,29	N-[1-(2-{[(1S)-1-cicloexiletil]amino}-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-il]-N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida
307		M+1 = 514,22	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{2-[(4-fluorbenzil)amino]-2-oxoetil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida
308		M+1 = 500,22	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(2-{[2-(furan-2-yl)etil]amino}-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida

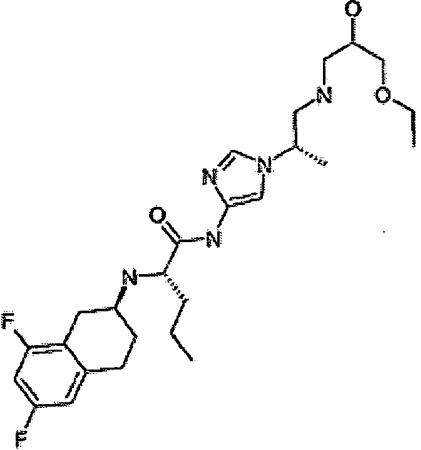
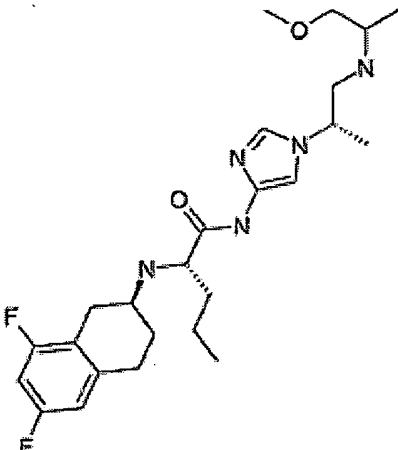
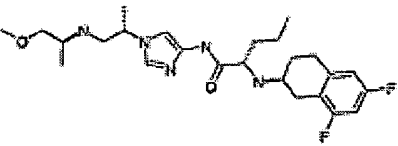
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
			(2-furil)etil]amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida
309		M+1 = 525,23	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{2-[metil(2-piridin-2-ilet)amino]-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida
310		M+1 = 500,22	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(2-{[(5-metil-2-furil)metil]amino}-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida
311		M+1 = 532,21	N-(1-{2-[(2,4-difluorobenzil)amino]-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-il)-N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida
312		M+1 = 516,3	N-[1-(2-{[(1R)-1-cicloexilet)amino]-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-il]-N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida

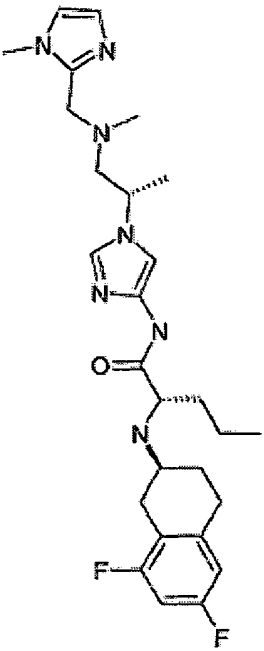
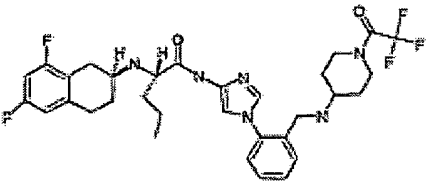
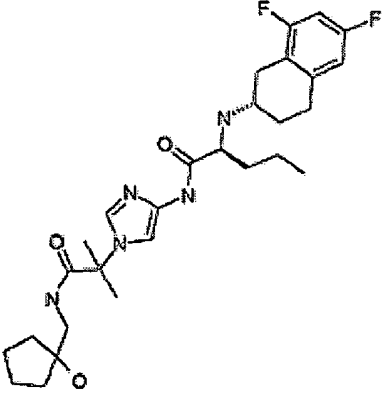
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
			il]-L-norvalinamida
313		M+1 = 490,26	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-N-[1-(2-oxo-2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]amino)etil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida
314		M+1 = 524,27	N-(1-(2-[benzil(etil)amino]-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-il)-N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida
315		M+1 = 502,2	N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[1-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)azetidín-3-il]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida
316		M+1 = 476,3	N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-({[(2S)-2-hidroxiopropil]azetidín-2-il}metil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida

Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
317		M+1 = 619,65	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-il]-N-{1-[2-({[1-(trifluoroacetyl)pirrolidin-3-il]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida
318		M+1 = 605,66	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-il]-N-{1-[2-({[1-(2,2,2-trifluoretil)pirrolidin-3-il]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida
319		M+1 = 492,1	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-il]-N-(1-{2-[(3-metoxipropil)amino]1-metil-2-oxoetil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida
320		M+1 = 538,65	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-il]-N-(1-{2-[(tetraidro-2H-piran-4-ilamino)metil]fenil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida

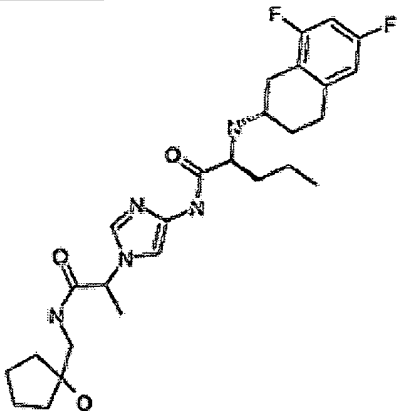
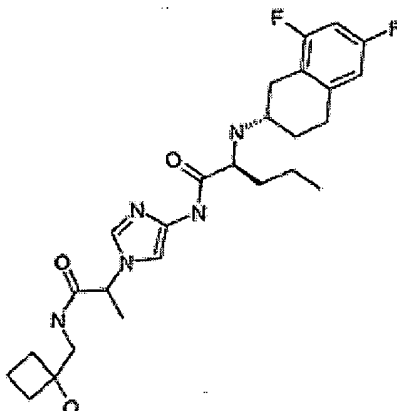
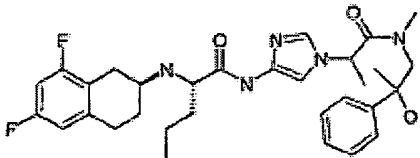
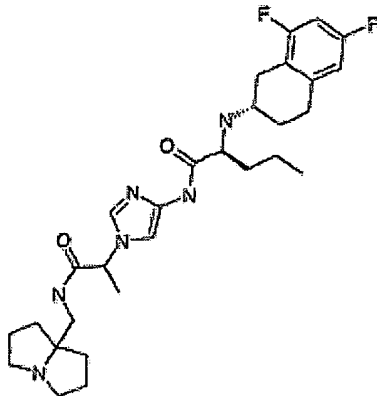
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
321		M+1 = 605,66	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-il]-N-[1-(2-{[4-(2,2,2-trifluoretil)pi-perazin-1-il]metil}fenil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida
322		M+1 = 619,65	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-il]-N-[1-(2-{[4-(trifluoroacetyl)piperazin-1-il] metil}fenil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida
323		M+1 = 465,19	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-il]-N-(1-{(1S)-2-[(2-metoxietil)amino]-1-metiletil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida

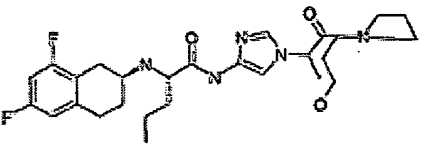
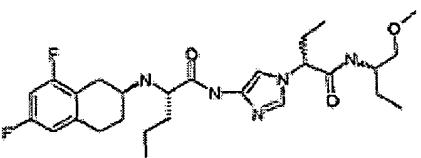
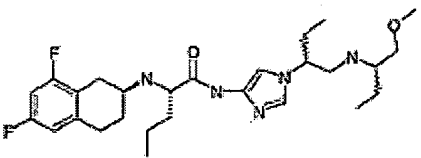
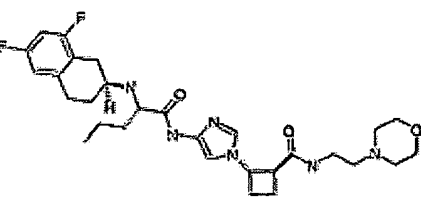
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
324		M+1 = 514,25	N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetraidronafta- len-2-il]-N-{1[(1S)-1- metil-2-{metil[(1- metil-1H-pirazol-4- il)metil]amino}etil]- 1H-imidazol-4-il}-L- norvalinamida
325		M+1 = 503,14	N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetraidronafta- len-2-il]-N-{1[(1S)-1- metil-2-(5-oxo-1,4- diazepan-1-il)etil]-1H- imidazol-4-il}-L- norvalinamida
326		M+1 = 514,25	N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetraidronafta- len-2-il]-N-{1[(1S)-1- metil-2-{metil[2-(1H- pirazol-4-il)etil] amino}etil]-1H- imidazol-4-il}-L- norvalinamida

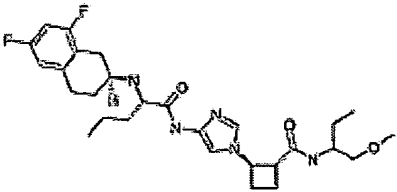
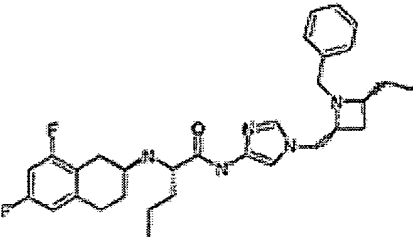
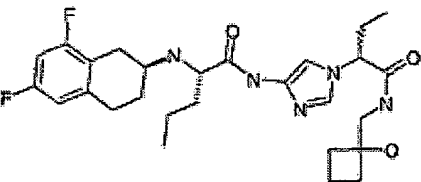
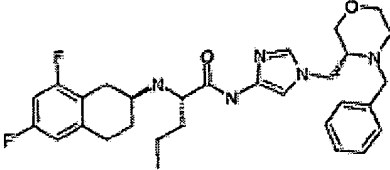
Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
327		M+1 = 508,34	N-2-[(2S)-6,8-difluór-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{(1S)-2-[(3-etóxi-2-hidroxipropil)amino]-1-metiletil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida
328		M+1 = 478,28	N-2-[(2S)-6,8-difluór-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{(1S)-2-[(2-metóxi-1-metiletil)amino]-1-metiletil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida
329		M+1 = 478,22	N-2-[(2S)-6,8-difluór-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[(1S)-2-[(1S)-2-metóxi-1-metiletil]amino]-1-metiletil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida

Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
330		M+1 = 514,14	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[(1S)-1-metil-2-{metil[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]amino}-etil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida
331		M+1 = 633,67	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-({[1-(trifluoracetil)piperidin-4-il]amino)metil}fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida
332		M+1 = 532,4	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(2-({[1-hidroxiciclopentil]metil]amino)-1,1-dimetil-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida

Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
333		M+1 = 575,95	N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{2-[4-(2-metoxietoxi)piperidin-1-il]-1,1-dimetil-2-oxoetil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida
334		M+1 = 518,23	N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(2-[(1-hidroxiciclobutil)metil]amino)-1,1-dimetil-2-oxoetil]-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida
335		M+1 = 582,29	N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{2-[(2-hidróxi-2-fenilpropil)(metil)amino]-1,1-dimetil-2-oxoetil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida

Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
336		M+1 = 518,22	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-il]-N-[1-(2-((1-hidroxiciclopentil)metil]amino)-1,1-dimetil-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida
337		M+1 = 504,17	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-il]-N-[1-(2-((1-hidroxiciclobutil)metil]amino)-1-metil-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida
338		M+1 = 568,23	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-il]-N-(1-(2-[(2-hidróxi-2-fenilpropil)(metil)amino]-1-metil-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida
339		M+1 = 543,21	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-il]-N-(1-(1-metil-2-oxo-2-[(tetraidro-1H-pirrolizidin-7a(5H)-ilmetil)amino]etil)-1H-imidazol-4-il)-L-

Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
			norvalinamida
340		M+1 = 532,21	N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{2-[2-(2-hidróxi)etil]-piperidin-1-il}-1-metil-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida
341		M+1 = 520,2	N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[1-({[1-(metoximetil)propil]amino}carbonil)propil]-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida
342		M+1 = 506,1	N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[1-({[1-(metoximetil)propil]amino}metil)propil]-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida
343		M+1 = 559,1	N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[1-({[1-(1S,2S)-2-({[2-(morfolin-4-iletil)amino]carbonil)ciclobutil]-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida

Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
			imidazol-4-il)-L-norvalinamida
344		M+1 = 532,1	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[1-[(1R,2R)-2-({[1-(metoximetil)propil]amino}ciclobutil)]-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida
345		M+1 = 536,1	N-{1-[(benzil-4-etilazetidín-2-il)metil]-1H-imidazol-4-il}-N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida
346		M+1 = 518,2	N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[1-({[1-(hidroxíciclobutil)metil]amino}carbonil)propil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida
347		M+1 = 432	N-{1-[(4-benzilmorfolín-3-il)metil]-1H-imidazol-4-il}-N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida

Ex.	Estrutura	Dados de MS ou NMR	Nome IUPAC
			il]-L-norvalinamida
348		M+1 = 502	N-(1-([4-(ciclopropil- metil)morfolin-3- il]metil)-1H-imidazol- 4-il)-N-2-[(2S)-6,8- difluór-1,2,3,4- tetraidronaftalen-2- il]-L-norvalinamida
349		M+1 = 446,0	N-2-[(2S)-6,8-difluór- 1,2,3,4-tetraidronafta- len-2-il]-N-(1-{1- [(dimetilamino)metil] ciclopropil}-1H- imidazol-4-il)-L- norvalinamida
350		M+1 = 538	N-{1-[(4- benzilmorfolin-2- il]metil]-1H-imidazol- 4-il}-N-2-[(2S)-6,8- difluór-1,2,3,4- tetraidronaftalen-2- il]-L-norvalinamida
351		M+1 = 460,0	N-2-[(2S)-6,8-difluór- 1,2,3,4-tetraidronafta- len-2-il]-N-(1-{1- [(isopropilamino)metil] ciclopropil}-1H- imidazol-4-il)-L- norvalinamida

Exemplo 352

Os compostos seguintes são preparados utilizando os procedimentos descritos acima:

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

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido
 pentanóico [1-(2-flúor-benzil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido
 10 pentanóico [1-(3-flúor-benzil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido
 pentanóico [1-(4-metil-benzil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido
 pentanóico [1-(4-metóxi-benzil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

15 (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido
 pentanóico [1-(4-ter-butil-benzil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido
 pentanóico [1-(1-hidroximetil-Ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-
 amida;

20 (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido
 pentanóico [1-(2-hidroximetil-Ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-
 amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido
 pentanóico [1-(1-pirrolidin-1-ilmetil-Ciclobutil)-1H-imida-
 25 zol-4-il]-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[2-((R)-1-cicloexil-etilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico {1-[2-((R)-1-cicloexil-etilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

5 (S)-2-[2-(2,4-Diflúor-fenil)-2-hidróxi-etilamino]-ácido pentanóico [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(3,4-Diflúor-fenil)-2-hidróxi-etilamino]-ácido pentanóico [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

10 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1,1-dimetil-2-[(tetraidro-piran-4-ilmetil)-amino]-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico (1-{1,1-dimetil-2-[(tetraidro-piran-4-ilmetil)-amino]-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

15 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-((S)-1-fenil-etilamino)-butil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico [1-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico [1-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

25 (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-2-hidróxi-etilamino]-ácido pentanóico [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(2,4-Diflúor-fenil)-2-hidróxi-etilamino]-

ácido pentanóico {1-[2-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico {1-[2-(octaidro-pirazino[1,2-a]azepin-2-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico {1-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetil-metil-amino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico {1-[2-(2-metóxi-1-metil-etilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

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

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico [1-(2-benzilamino-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

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

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico {1-[2-((1R,2S)-2-hidroximetil-cicloexilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico {1-[(4aS,8aS)-2-(octaidro-isoquinolin-2-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

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

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido
 pentanóico {1-[2-(octaidro-isoquinolin-2-il)-etil]-1H-
 imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido
 5 pentanóico {1-[2-(3,4,5,6-tetraidro-2H-[4,4']bipiridinil-1-
 il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

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

10 (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido
 pentanóico {1-[2-(indan-1-ilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-
 amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido
 pentanóico {1-[2-(benzil-metil-amino)-etil]-1H-imidazol-4-
 15 il}-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido
 pentanóico {1-[2-(indan-2-ilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-
 amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido
 20 pentanóico {1-[2-(3,4-diidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-1H-
 imidazol-4-il}-amida;

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

25 (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido
 pentanóico {1-[2-(3-benzil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-imida-
 zol-4-il}-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido

pentanóico {1-[2-(3-piridin-2-il-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido

pentanóico {1-[2-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido

pentanóico (1-{2-[(2-metanosulfonil-etil)-metil-amino]-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido

10 pentanóico {1-[2-(2-ter-butóxi-etilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido

pentanóico {1-[2-(3-piridin-4-il-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

15 (S)-2-[(1-hidróxi-cicloexilmetil)-amino]-ácido

pentanóico [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-N-[1-(1,

1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-2-fenil-

20 acetamida;

(S)-2-(Diciclopropilmetil-amino)-ácido pentanóico

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-

25 ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-((R)-1-fenil-etilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-

ilamino)-ácido pentanóico (1-{2-[(1-hidróxi-cicloexilmetil)-

amino]-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazolín)-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-N-{1-[2-((2S,6R)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-2-fenil-acetamida;

5 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico [1-{2-[(4-hidróxi-tetraidro-piran-4-ilmetil)-amino]-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico [1-(1-dimetilaminometil-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

10 (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico [1-(1-piperidin-1-ilmetil-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico [1-(1-morfolin-4-ilmetil-Ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico [1-{1-[(2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)metil]-ciclobutil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

20 (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico [1-{1-[(2,2,2-trifluor-etilamino)-metil]-ciclobutil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico [1-{1-[(R)-1-cicloexil-etilamino)-metil]-ciclobutil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

25 (S)-2-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico [1-(1-hidroximetil-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-(5,7-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico [1-(1-pirrolidin-1-ilmetil-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico (1-{1-[2-(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-ciclobutil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-N-{1-[2-(2,2-dimetil-propilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-2-fenil-acetamida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[1-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico {1-[1-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[2-(2-metóxi-2-metil-propilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1,1-dimetil-2-[(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-amino]-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[2-(cicloexilmetil-amino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-metil-2-[(tetraidro-piran-4-ilmetil)-amino]-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido

pentanóico (1-indan-1-il-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido

pentanóico [(S)-1-((1S,2R)-2-hidróxi-indan-1-il)-1H-imidazol-4-il]-amida;

5 (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido

pentanóico [(R)-1-((1R,2S)-2-hidróxi-indan-1-il)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido

pentanóico [1-(2-pirrolidin-1-ilmetil-Ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

10

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-

ilamino)-ácido pentanóico [1-(2-pirrolidin-1-ilmetil-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido

15 pentanóico {1-[1-(4-fluor-fenil)-2-hidróxi-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-

ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-(3-metil-benzilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

20 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-

ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-(2-hidróxi-2-fenil-etilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-

ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-(2-Cloro-benzilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

25

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-

ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-(3,4-diidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-(indan-2-ilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

5 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-(1-metoximetil-propilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-(4-Cloro-benzilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

10 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-(2-metil-benzilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-(2-metóxi-etilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{3-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-propil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

20 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-((S)-1-p-tolil-etilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-(4-metóxi-benzilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

25 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-(ciclopropilmetil-amino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-

ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-(4-metil-benzilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{2-[(1-hidróxi-cicloexilmetil)-carbamoil]-1,1-dimetil-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(1,2,3,4-Tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1,1-dimetil-2-[(tetraidro-piran-4-ilmetil)-amino]-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{2-[(1-hidróxi-cicloexilmetil)-amino]-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-[(2,2,2-trifluor-etilamino)-metil]-ciclobutil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-ciclobutil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-[(R)-1-cicloexil-etilamino)-metil]-ciclobutil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico [1-(1-dimetilaminometil-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico [1-(1-piperidin-1-ilmetil-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico [1-(1-morfolin-4-ilmetil-ciclobu-

til)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-[(2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)metil]-ciclobutil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

5 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{2-[(4-hidróxi-tetraidro-piran-4-ilmetil)-amino]-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{2-[(tetraidro-piran-4-ilmetil)-amino]-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

10

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{2-[(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-amino]-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{2-[(1-hidróxi-cicloexilmetil)-amino]-1-metil-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

15

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1,1-dimetil-3-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-propil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-[(1-hidróxi-cicloexilmetil)-carbamoil]-1-metil-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

20

(S)-2-{[(2-Flúor-3-trifluormetil-fenil)metil]-amino}-ácido pentanóico {1-[2-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

25

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[1,1-dimetil-3-((S)-2,2,2-trifluor-1-fenil-etilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[1,1-dimetil-3-((R)-1-fenil-etilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

5 (S)-2-(2-Trifluormetil-benzilamino)-ácido pentanóico {1-[2-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-metil-1-[(tetraidro-piran-4-ilmetil)-carbamoil]-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

10 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[2-(2-etóxi-etilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico {(R)-1-[(R)-1-(4-fluor-fenil)-2-hidróxi-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

15

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico [1-(2-hidroximetil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[2-(2-etóxi-etilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

20

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-N-{1-[2-(2-etóxi-etilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-propionamida;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenil)-acetilamino]-N-{1-[2-(2,2-dimetil-propilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-2-fenil-acetamida;

25

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[1-metil-1-(2-metil-benzilcar-

bamoil)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[1-(2-metóxi-1-metil-etilcarbamoil)-1-metil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

5 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {(S)-1-[2-(2,2-dimetil-propilamino)-1-fenil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico [1-(3-benzilamino-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

10

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{2-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-fenil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóic ácido {(S)-1-[2-(2,2-dimetil-propilamino)-1-fenil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

15

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{2-[(2-hidróxi-butilamino)-metil]-fenil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

20 2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-N-{1-[2-(2,2-dimetil-propilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-2-piridin-3-il-acetamida;

2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-N-{1-[2-(2,2-dimetil-propilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-2-(4-flúor-fenil)-acetamida;

25

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[1-metil-1-(metil-fenetil-carbamoil)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[1-(1,3-diidro-isobenzofuran-5-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

5 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[1-(indan-1-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(3-piridin-4-il-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

10 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-[2-(3-flúor-fenil)-etilcarbamoil]-1-metil-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-indan-1-il-
15 isobutiramida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[2-(3-Ciano-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxo-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

20 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-metil-1-[metil-(tetraidro-piran-2-ilmetil)-carbamoil]-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-[etila-(2-pirazol-1-il-etil)-carbamoil]-1-metil-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

25 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-

ilamino)-N-{1-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(3-piridin-4-il-pirroli-
din-1-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-propionamida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-
ilamino)-ácido pentanóico {1-[1-[(furan-2-ilmetil)-carbamoil]-
5 -1-metil-etil]-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-
ilamino)-ácido pentanóico {1-[2-[3-(acetil-metil-amino)-
pirrolidin-1-il]-1,1-dimetil-2-oxo-etil]-1H-imidazol-4-il)-
amida;

10 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-
ilamino)-ácido pentanóico {1-[1-metil-1-((3R,4S)-4-metil-
sulfanil-tetraidro-furan-3-ilcarbamoil)-etil]-1H-imidazol-4-
il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-
15 ilamino)-ácido pentanóico {1-[2-(4-acetil-[1,4]diazepan-1-
il)-1,1-dimetil-2-oxo-etil]-1H-imidazol-4-il)-amida;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-nafta-
len-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-[2-(3-flúor-
fenil)-etil]-isobutiramida;

20 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-
ilamino)-ácido pentanóico {1-[1-metil-1-[1-(1-metil-1H-pira-
zol-4-il)-etilcarbamoil]-etil]-1H-imidazol-4-il)-amida;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-nafta-
len-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-metil-N-fe-
25 netil-isobutiramida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-
ilamino)-ácido pentanóico {1-[1-(3-metóxi-propilcarbamoil)-
1-metil-etil]-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-metil-1-[(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-carbamoil]-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

5 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-[(2-Ciano-etil)-metil-carbamoil]-1-metil-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-etila-N-(2-pirazol-1-il-etil)-isobutiramida;

10

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[1,1-dimetil-2-(3-metil-5,6-diidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-2-oxo-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

15 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-metil-1-[metil-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-carbamoil]-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-N-{1-[2-(4-hidroximetil-4-metil-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxo-etil]-1H-imidazol-4-il}-propionamida;

20

2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-(4-metil-benzil)-isobutiramida;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-(1,3-diidro-isobenzofuran-5-il)-isobutiramida;

25

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-N-{1-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)

-etil]-1H-imidazol-4-il}-propionamida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-[(2-dietilamino-etil)-metil-carbamoil]-1-metil-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

5 (S)-N-{1-[2-(3-Ciano-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxo-etil]-1H-imidazol-4-il}-2-(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionamida;

(S)-N-(1-{2-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-1,1-dimetil-2-oxo-etil}-1H-imidazol-4-il)-2-(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionamida;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-((1R,2S)-2-hidroximetil-cicloexil)-isobutiramida;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-isobutiramida;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-((S)-2-metóxi-1-metil-etil)-isobutiramida;

20 2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-(3-metóxi-propil)-isobutiramida;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-[1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-etil]-isobutiramida;

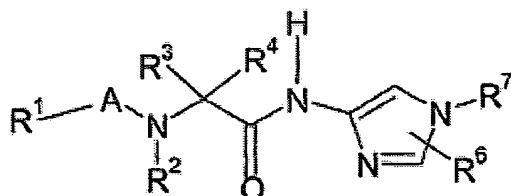
25 2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-(3-imidazol-1-il-propil)-isobutiramida; e

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluór-1,2,3,4-tetraidro-nafta-
len-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-(3-morfolin-
4-il-propil)-isobutiramida;

A invenção descrita e reivindicada aqui não é para
5 estar limitada ao escopo das modalidades específicas aqui
apresentadas, uma vez que essas modalidades são pretendidas
como ilustracoes dos diversos aspectos da invenção.
Quaisquer modalidades equivalentes são pretendidas estarem
inseridas no escopo dessa invenção. Na realidade, diversas
10 modalidades da invenção em adição àquelas apresentadas e
descritas aqui se tornarão evidentes por aqueles usualmente
versados na técnica a partir da descrição apresentada até o
momento. Tais modificações são também pretendidas a estar
inseridas no escopo das reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é de fórmula I



I

onde A é ausente ou é selecionado de

5 $\text{C}(=\text{O})-$, $\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(=\text{O})-$, $\text{ZC}(=\text{O})-$, $\text{ZC}(=\text{S})-$ e SO_2 ;

Z é selecionado de $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{OH})$, $-\text{CH}(\text{alquila C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{CH}(\text{Alcoxila C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{CH}(\text{NR}^9\text{R}^{10})$, $-\text{CH}(\text{CH}_2(\text{OH}))$, $-\text{CH}(\text{CH}(\text{alquila C}_1\text{-C}_4)(\text{OH}))$ e $-\text{CH}(\text{C}(\text{alquila C}_1\text{-C}_4)(\text{alquila C}_1\text{-C}_4)(\text{OH}))$;

10 R^1 é selecionado de $-\text{alquila C}_1\text{-C}_{20}$, $-\text{alquenila C}_2\text{-C}_{20}$, $-\text{alquinila C}_2\text{-C}_{20}$, $-\text{alcoxila C}_1\text{-C}_{20}$, $-\text{alquenoxila C}_2\text{-C}_{20}$, $-\text{Hidroxialquila C}_1\text{-C}_{20}$, $-\text{cicloalquila C}_3\text{-C}_8$, $\text{benzo}(\text{cicloalquila C}_3\text{-C}_8)$, $\text{benzo}(\text{heterocicloalquila C}_3\text{-C}_8)$, $-\text{cicloalquenila C}_4\text{-C}_8$, $-\text{bi-}$ ou $\text{tricicloalquila (C}_5\text{-C}_{11})$, benzobi-

15 $\text{ou tricloalquila (C}_5\text{-C}_{11})$, bi- ou $\text{tricicloalquenila (C}_7\text{-C}_{11})$, $\text{heterocicloalquila (de 3 a 8 membros)}$, $-\text{arila C}_6\text{-C}_{14}$ e $\text{heteroarila (de 5-14 membros)}$, onde R^1 está opcionalmente substituído com R^{1a} ;

onde R^{1a} em cada caso é independentemente

20 selecionado de $-\text{OH}$, halo , $-\text{alcoxila C}_1\text{-C}_6$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{SO}_2\text{-NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_n-$

R^{11} , $-\text{cicloalquila C}_3\text{-C}_{15}$, $-\text{cicloalquenila C}_4\text{-C}_{15}$, $-\text{bi-}$ ou $\text{tricicloalquila (C}_5\text{-C}_{11})$, $-\text{bi-}$ ou tricicloalquenila

(C₇-C₁₁), -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C₆-C₁₅, -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C₆-C₁₅ e -heteroariloxila (de 5 a 15 membros);

onde as referidas alcoxila, cicloalquila, cicloalquenila, bi- ou tricicloalquila, bi- ou tricicloalquenila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, ariloxila e heteroariloxila de R^{1a} estão cada uma opcionalmente independentemente substituídas com de um a seis substituintes independentemente selecionados do grupo R^{1b};

10 onde R^{1b} em cada caso é independentemente selecionado de -OH, -alquila C₁-C₁₂, -alquenila C₂-C₁₂, -alquinila C₂-C₁₂, -alcoxila C₁-C₆, -alcoxialquila C₁-C₁₂-hidroxialquila C₁-C₁₂, -alquenoxila C₂-C₆, -alquinoxila C₂-C₆, halo, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -SO₂-NR⁹R¹⁰, -S(O)_n-R¹¹, -cicloalquila C₃-C₁₅, -cicloalquenila C₄-C₁₅, -bi- ou tricicloalquila (C₅-C₁₁), -bi- ou tricicloalquenila (C₇-C₁₁), -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C₆-C₁₅, -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C₆-C₁₅ e -heteroariloxila (de 5 a 15 membros);

20 R² é selecionado de H, -alquila C₁-C₆, -alquenila C₂-C₆, -cicloalquila C₃-C₈ e -cicloalquenila C₃-C₈, onde R² está opcionalmente independentemente substituído com de um a três substituintes independentemente selecionados de -alquila C₁-C₄ opcionalmente substituída com de um a três átomos de halogênio, -alcoxila C₁-C₄ opcionalmente substituída com de um a três átomos de halogênio, halo e -OH;

ou R¹ e R² juntamente com o grupo A quando presente e o átomo de nitrogênio ao qual R² está anexado, ou R¹ e R²

juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual R^1 e R^2 estão anexados quando A é ausente, podem opcionalmente formar um anel com de quatro a oito membros;

R^3 é selecionado de H, -alquila C_1-C_6 , -alquenila C_2-C_6 , -alquinila C_2-C_6 , -cicloalquila C_3-C_6 , -cicloalquenila C_5-C_6 e heterocicloalquila (de 3 a 8 membros), -arila C_6-C_{14} e -heteroarila de (5-14 membros), onde a referida alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila estão cada uma
 5
 10
 15
 opcionalmente substituídas com de um a três substituintes independentemente selecionados de -alcoxila C_1-C_4 , halo, -OH, -S-alquila (C_1-C_4), -alquila $C_1-C_4-C(=O)OR^9$, $-SO_2R^9$ e -heterocicloalquila (de 3-8 membros) onde a referida alquila, alcoxila, e heterocicloalquila pode estar adicionalmente substituída por um a seis halo;

R^4 é H, -alquila C_1-C_6 ou halo;

ou R^3 e R^4 podem juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados opcionalmente formar uma fração selecionada de ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, morfolino, piperidino, pirrolidino, tetraidrofuranoila e peridro-2H-piran, onde a referida fração formada por R^3 e R^4 está opcionalmente substituída com de um a três substituintes independentemente selecionados de -alquila C_1-C_6 opcionalmente substituída com de um a três átomos halo, -
 20
 25
 alcoxila C_1-C_6 opcionalmente substituída com de um a três átomos de halogênio, halo, -OH, -CN e alila;

R^6 é selecionado de H, -alquila C_1-C_6 , -alquilenos C_2-C_6 , -alcoxila C_1-C_6 , halo, -CN, -cicloalquila C_3-C_{12} , -

cicloalquenila C₄-C₁₂, heteroarila (de 5 a 10 membros) e -
 arila C₆-C₁₀, onde a referida alquila, alquilenos e alcóxila
 de R⁶ estão cada um opcionalmente substituídos com de um a
 três substituintes independentemente selecionados de halo e
 5 -CN, e onde a referida cicloalquila, cicloalquenila, hetero-
 arila e arila de R⁶ estão cada um opcionalmente substituídos
 com de um a três substituintes independentemente selecio-
 nados de -alquila C₁-C₄ opcionalmente substituída com de um
 a três átomos halo, -alcóxila C₁-C₄ opcionalmente substi-
 10 tuída com de um a três átomos de halogênio, halo e -CN;

R⁷ é -alquila C₁-C₂₀ substituída por -cicloalquila
 C₃-C₁₂, -cicloalquenila C₄-C₁₂, -bi- ou tricicloalquila (C₅-
 C₂₀), -bi- ou tricicloalquenila (C₇-C₂₀), -heterocicloalquila
 (de 3-12 membros), -heterobi- ou heterotricicloalquila (de
 15 7-20 membros), -arila C₆-C₁₄, benzo(heterocicloalquila C₃-
 C₈), -heteroarila (de 5-15 membros), -arilóxila C₆-C₁₅ e -
 heteroarilóxila (de 5-15 membros) onde R⁷ está independen-
 temente substituído com de um a seis substituintes indepen-
 dentemente selecionados de R^{7a};

20 ou R⁷ é -cicloalquila C₃-C₂₀, -cicloalquenila C₄-
 C₁₂, -bi- ou tricicloalquila (C₅-C₂₀), -bi- ou tricicloalque-
 nila (C₇-C₂₀), -heterocicloalquila (de 3-12 membros), -
 heterobi- ou heterotricicloalquila (de 7-20 membros), -arila
 C₆-C₁₄, benzo(cicloalquila C₃-C₈), -heteroarila (de 5-15
 25 membros), -arilóxila C₆-C₁₅ e -heteroarilóxila (de 5 a 15
 membros) substituída por pelo menos uma -alquila C₁-C₂₀, onde
 a referida cicloalquila, cicloalquenila, bi- ou triciclo-
 alquila, bi- ou tricicloalquenila, heterocicloalquila,

heterobi- ou heterotricicloalquila, arila, benzocicloalquila, heteroarila, ariloxila e heteroariloxila está opcionalmente independentemente substituído com de um a seis substituintes independentemente selecionados de R^{7a} ; e onde
 5 a referida alquila está substituída por R^{7c} ;

onde R^{7a} em cada caso é independentemente selecionado de -OH, -alquila C_1-C_{12} , -alquenila C_2-C_{12} , -alquinila C_2-C_{12} , -alcoxila C_1-C_6 , -alcoxialquila C_1-C_{12} , -hidroxialquila C_1-C_{12} , -alquenoxila C_2-C_6 , -alquinoxila C_2-C_6 , halo,
 10 -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -SO₂-NR⁹R¹⁰, -S(O)_n-R¹¹, -cicloalquila C_3-C_{15} , -cicloalquenila C_4-C_{15} , -(C₅-C_{1i})bi- ou tricicloalquila, -bi- ou tricicloalquenila (C₇-C₁₁), -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C_6-C_{15} , -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C_6-C_{15} e -heteroariloxila (de 5 a 15 membros); onde a referida
 15 alquila, alquenila, alquinila, alcoxila, alquenoxila, alquinoxila, cicloalquila, cicloalquenila, bi- ou tricicloalquila, bi- ou tricicloalquenila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, ariloxila e heteroariloxila de R^{7a} estão
 20 cada uma opcionalmente independentemente substituídas com de um a seis substituintes independentemente selecionados do grupo R^{7b} ;

onde R^{7b} em cada caso é independentemente selecionado de -OH, -alquila C_1-C_{12} , -alquenila C_2-C_{12} , -alquinila
 25 C_2-C_{12} , -alcoxila C_1-C_6 , -alcoxialquila C_1-C_{12} , -hidroxialquila C_1-C_{12} , -alquenoxila C_2-C_6 , -alquinoxila C_2-C_6 , halo, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -SO₂-NR⁹R¹⁰, -S(O)_n-R¹¹, -cicloalquila C_3-C_{15} , -cicloalquenila C_4-

C₁₅, -bi- ou tricicloalquila (C₅-C₁₁), -bi- ou tricicloalquenila (C₇-C₁₁), -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C₆-C₁₅, -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C₆-C₁₅ e -heteroariloxila (de 5 a 15 membros);

5 onde R^{7c} em cada caso é independentemente selecionado de -alcoxila C₁-C₆, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -SO₂-NR⁹R¹⁰, -S(O)_n-R¹¹, -cicloalquila C₃-C₁₅, -cicloalquenila C₄-C₁₅, -bi- ou tricicloalquila (C₅-C₁₁), -bi- ou tricicloalquenila (C₇-C₁₁), -
 10 heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C₆-C₁₅, -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C₆-C₁₅ e -heteroariloxila (de 5 a 15 membros); onde as referidas alquenoxila, cicloalquila, cicloalquenila, bi- ou tricicloalquila, bi- ou tricicloalquenila, heterocicloalquila,
 15 arila, heteroarila, ariloxila e heteroariloxila de R^{7c} estão cada uma opcionalmente independentemente substituídas com de um a seis substituintes independentemente selecionados do grupo R^{7b};

 ou R⁶ e R⁷ podem juntamente com os átomos de
 20 carbono e nitrogênio ao qual eles estão respectivamente anexados opcionalmente formar um anel heterocicliclilalquila de (5-8 membros)-, um anel -heterocicloalquenila (de 5-8 membros) ou um anel -heteroarila (de 6-8 membros), onde os referidos anéis heterocicloalquila, heterocicloalquenila e
 25 heteroarila estão cada um opcionalmente substituídos com de um a três substituintes independentemente selecionados de halo, -alquila C₁-C₆, opcionalmente substituídos com de um a três átomos de halogênio, -alcoxila C₁-C₆ opcionalmente

substituída com de um a três átomos de halogênio, -hidroxialquila C_1-C_6 , -OH, $-(CH_2)_{\text{zero-10}}NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_{\text{zero-10}}C(=O)NR^9R^{10}$, $-SO_2NR^9R^{10}$ e -cicloalquila C_3-C_{12} ;

R^9 e R^{10} em cada caso são cada um independentemente selecionados de H, -OH, -alquila C_1-C_{12} , -alquenila C_2-C_{12} , -alquinila C_2-C_{12} , -alcoxila C_1-C_6 , -alcoxialquila C_1-C_{12} -hidroxialquila C_1-C_{12} , -alquenoxila C_2-C_6 , -alquinoxila C_2-C_6 , $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-SO_2-NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_n-R^{11}$, -cicloalquila C_3-C_{15} , -cicloalquenila C_4-C_{15} , -bi- ou tricicloalquila (C_5-C_{11}), -bi- ou tricicloalquenila (C_7-C_{11}), -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C_6-C_{15} , -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C_6-C_{15} e -heteroariloxila (de 5-15 membros) onde a referida alquila, alquenila, alquinila, alcoxila, alquenoxila, alquinoxila, cicloalquila, cicloalquenila, bi- ou tricicloalquila, bi- ou tricicloalquenila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, ariloxila e heteroariloxila de R^9 de R^{10} estão cada uma opcionalmente independentemente substituídas com de um a seis substituintes independentemente selecionados do grupo R^{10a} ;

onde R^{10a} em cada caso é independentemente selecionado de -OH, halo, -hidroxialquila C_1-C_{12} , -alcoxila C_1-C_6 , -CN, $-NO_2$, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-SO_2-NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_nR^{11}$, -cicloalquila C_3-C_{15} , -cicloalquenila C_4-C_{15} , -bi- ou tricicloalquila (C_5-C_{11}), -bi- ou tricicloalquenila (C_7-C_{11}), -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C_6-C_{15} , -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C_6-C_{15} e -heteroariloxila (de 5 a 15 membros); onde as referidas alcoxila, cicloalquila, cicloalquenila, bi- ou

tricicloalquila, bi- ou tricicloalquenila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, ariloxila e heteroariloxila de R^{10a} estão cada uma opcionalmente independentemente substituídas com de um a seis substituintes independentemente
 5 selecionados do grupo R^{10b} ;

onde R^{10b} em cada caso é independentemente selecionado de -OH, halo; -alquila C_1-C_{12} , -alquenila C_2-C_{12} , -alquinila C_2-C_{12} , -alcoxila C_1-C_6 , -alcoxialquila C_1-C_{12} -hidroxialquila C_1-C_{12} , -alquenoxila C_2-C_6 , -alquinoxila C_2-C_6 ,
 10 halo, -CN, -NO₂, -NR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -SO₂-NR¹¹R¹², -S(O)_nR¹¹, -cicloalquila C_3-C_{15} , -cicloalquenila C_4-C_{15} , -bi- ou tricicloalquila (C_5-C_{11}), -bi- ou tricicloalquenila (C_7-C_{11}), -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C_6-C_{15} , -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C_6-C_{15} e -heteroariloxila (de 5 a 15 membros);
 15

ou NR⁹R¹⁰ pode formar uma heterocicloalquila (de 4-20 membros), heterobi- ou tricicloalquila (de 5-18 membros), heterobi- ou tricicloalquenila (de 5-18 membros), ou -heteroarila (de 5-15 membros), onde as referidas heterocicloalquila, heterobi- ou tricicloalquila, heterobi- ou
 20 tricicloalquenila ou heteroarila estão opcionalmente independentemente substituídas com de um a seis substituintes independentemente selecionados de: -alquila C_1-C_6 , -alquenila C_2-C_6 , -alquenila C_2-C_6 , -alcoxila C_1-C_6 , -alquenoxila C_2-C_6 , -alquinoxila C_2-C_6 , -hidroxialquila C_1-C_6 , -hidroxialquenila C_2-C_6 , -hidroxialquenila C_2-C_6 , halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -S(O)_nR¹¹ e -S(O)_n-N R¹¹ R¹²;
 25 R¹¹ e R¹² em cada caso são cada um independentemente

selecionados de H, -alquila C₁-C₈, -cicloalquila C₃-C₈, -cicloalquenila C₄-C₈, -bi- ou tricicloalquila (C₅-C₁₁), -bi- ou tricicloalquenila (C₇-C₁₁), heterocicloalquila (de 3 a 8 membros), -arila C₆-C₁₀ e -heteroarila de (5-14 membros),
 5 onde a referida alquila de R¹¹ está opcionalmente independentemente substituído com de um a três substituintes independentemente selecionados de -OH, -CN e -cicloalquila C₃-C₈, e onde cada átomo de hidrogênio da referida alquila está opcionalmente substituído com um átomo de halogênio, e
 10 onde as referidas cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila, arila e heteroarila de R¹¹ estão cada uma opcionalmente substituídas com de um a três substituintes independentemente selecionados de halo, -alquila C₁-C₈ opcionalmente substituída com de um a três átomos halo, -OH,
 15 -CN e -cicloalquila C₃-C₈; e

n é em cada caso um inteiro independentemente selecionado de zero, 1 e 2;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
 20 **CARACTERIZADO** pelo fato de que R⁷ é uma -cicloalquila C₄-C₈, -heterocicloalquila (de 4-10 membros), -arila C₆-C₁₄ ou -heteroarila (de 5-15 membros) substituída por a-alquila C₁-C₄ e onde a referida alquila está adicionalmente substituída por R^{7c}, onde R^{7c} é -NR⁹R¹⁰.

25 3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R⁹ é hidrogênio ou metila, R¹⁰ é -alquila C₁-C₈ ou -cicloalquila C₄-C₈, onde a referida alquila ou cicloalquila de R¹⁰ está opcionalmente substi-

tuída com de um a seis substituintes selecionados de R^{10a} onde R^{10a} é selecionado de halo, -alquila C_1-C_4 , -ciloalquila C_4-C_8 , -heteroarila (de 5-15 membros) ou -hidroxialquila C_1-C_4 ; ou $-NR^9R^{10}$ é uma -heterocicloalquila (de 4-6 membros)
 5 opcionalmente substituída com de um a seis substituintes selecionados de halo, -alquila C_1-C_4 ou -hidroxialquila C_1-C_4 .

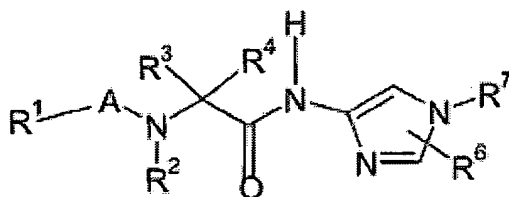
4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^7 é uma -alquila C_1-C_8 substituída por a-ciloalquila C_4-C_8 ; -bi- ou tricicloalquila
 10 (C_5-C_{20}), -heterocicloalquila (de 4-8 membros), -heterobi ou heterotricicloalquila (de 7-12 membros), -arila C_6-C_{14} , benzo (Cicloalquila C_3-C_8), -heteroarila (de 5-15 membros), onde R^7 está opcionalmente independentemente substituído com de um a seis substituintes independentemente selecionados de R^{7a} ,
 15 onde R^{7a} é $-NR^9R^{10}$, halo, -alquila C_1-C_4 ou -hidroxialquila C_1-C_4 .

5. Composto, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^7 é uma -alquila C_1-C_6 substituída por a-heterocicloalquila (de 4-8 membros) ou -
 arila C_6-C_{14} , onde R^7 está opcionalmente independentemente
 20 substituído com de um a seis substituintes independentemente selecionados de R^{7a} , onde R^{7a} é $-NR^9R^{10}$, halo, -OH, -alquila C_1-C_4 ou -hidroxialquila C_1-C_4 , onde a referida alquila ou hidroxialquila está opcionalmente substituída com de um a seis halo.

25 6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é ausente e R^1 é benzo(C_5-C_6 cicloalquila) opcionalmente substituída com de um a três substituintes independentemente selecionados de -alquila C_1-

C₆, halo e -OH; ou A é $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{Z}-\text{C}}}-$; Z é -CH₂, -CH(OH) ou -CH(alquila C₁-C₆) e R¹ é -Alquila C₁-C₁₀, -arila C₆-C₁₀ ou heteroarila (de 6-10 membros), onde a referida alquila, arila e heteroarila estão opcionalmente independentemente substituídas com de um a três substituintes independentemente selecionados de -alquila C₁-C₆, halo e -OH; R² é H ou -alquila C₁-C₆; R³ é H, -CH₂CH₂SCH₃, -CH₂CH₂OCH₃ ou -alquila C₁-C₆; R⁴ é H e R⁶ é H ou -alquila C₁-C₆.

7. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é de fórmula



I

onde A é ausente ou é selecionado de $\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-$, $\overset{\text{R}^9}{\underset{\text{||}}{\text{N}}}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-$, $\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{Z}-\text{C}}}-$, $\overset{\text{S}}{\underset{\text{||}}{\text{Z}-\text{C}}}-$ e SO₂;

Z é selecionado de -CH₂, -CH(OH), -CH(alquila C₁-C₆), -CH(Alcoxila C₁-C₆), -CH(NR⁹R¹⁰), -CH(CH₂(OH)), -CH(CH(alquila C₁-C₄)(OH)) e -CH(C(alquila C₁-C₄)(alquila C₁-C₄)(OH));

R¹ é selecionado de -alquila C₁-C₂₀, -alquenila C₂-C₂₀, -alquinila C₂-C₂₀, -alcoxila C₁-C₂₀, -alquenoxila C₂-C₂₀, -Hidroxialquila C₁-C₂₀, -cicloalquila C₃-C₈, benzo(cicloalquila C₃-C₈), benzo(heterocicloalquila C₃-C₈), -cicloalquenila C₄-C₈, -bi- ou tricicloalquila (C₅-C₁₁), benzo -bi- ou tricicloalquila (C₅-C₁₁), -bi- ou tricicloalquenila (C₇-C₁₁), -heterocicloalquila de (3-8 membros), -arila C₆-C₁₄ e -

heteroarila (de 5-14 membros), onde R^1 está opcionalmente substituído com R^{1a} ;

onde R^{1a} em cada caso é independentemente selecionado de -OH, halo, -alcoxila C_1-C_6 , -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -
 5 C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -SO₂-NR⁹R¹⁰, -S(O)_n-R¹¹, -C₃-
 C-₁₅ cicloalquila, -cicloalquenila C_4-C_{15} , -bi- ou
 tricicloalquila (C_5-C_{11}), -bi- ou tricicloalquenila (C_7-C_{11}),
 -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C_6-C_{15} , -
 heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C_6-C_{15} e -
 10 heteroariloxila (de 5 a 15 membros);

onde as referidas alcoxila, cicloalquila, cicloal-
 quenila, bi- ou tricicloalquila, bi- ou tricicloalquenila,
 heterocicloalquila, arila, heteroarila, ariloxila e hetero-
 ariloxila de R^{1a} estão cada uma opcionalmente independente-
 15 mente substituídas com de um a seis substituintes indepen-
 dentemente selecionados do grupo R^{1b} ;

onde R^{1b} em cada caso é independentemente sele-
 cionado de -OH, -alquila C_1-C_{12} , -alquenila C_2-C_{12} , -alquinila
 C_2-C_{12} , -alcoxila C_1-C_6 , -alcoxialquila C_1-C_{12} -hidroxialquila
 20 C_1-C_{12} , -alquenoxila C_2-C_6 , -alquinoxila C_2-C_6 , halo, -CN, -
 NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -SO₂-NR⁹R¹⁰, -
 S(O)_n-R¹¹, -cicloalquila C_3-C_{15} , -cicloalquenila C_4-C_{15} , -(C₅-
 C-ii)bi- ou tricicloalquila, -bi- ou tricicloalquenila (C_7 -
 C_{11}), -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C_6-C_{15} , -
 25 heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C_6-C_{15} e -
 heteroariloxila (de 5 a 15 membros);

R^2 é selecionado de H, -alquila C_1-C_6 , -alquenila
 C_2-C_6 , -cicloalquila C_3-C_8 e cicloalquenila C_3-C_8 , onde R^2

está opcionalmente independentemente substituído com de um a três substituintes independentemente selecionados de -alquila C₁-C₄ opcionalmente substituída com de um a três átomos halo, -alcoxila C₁-C₄ opcionalmente substituída com
 5 de um a três átomos de halogênio, halo e -OH;

ou R¹ e R² juntamente com o grupo A quando presente e o átomo de nitrogênio ao qual R² está anexado, ou R¹ e R² juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual R¹ e R² estão anexados quando A é ausente, podem opcionalmente formar um
 10 anel com de quatro a oito membros;

R³ é selecionado de H, -alquila C₁-C₆, -alquenila C₂-C₆, -alquinila C₂-C₆, -cicloalquila C₃-C₆, -cicloalquenila C₅-C₆ e heterocicloalquila (de 3 a 8 membros), -arila C₆-C₁₄ e heteroarila (de 5-14 membros), onde a referida alquila,
 15 alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila arila ou heteroarila estão cada uma opcionalmente substituídas com de um a três substituintes independentemente selecionados de -alcoxila C₁-C₄, halo, -OH, -S-alquila (C₁-C₄), -alquila C₁-C₄, -C(=O)OR⁹, -SO₂R⁹ e -
 20 heterocicloalquila (de 3-8 membros) onde a referida alquila, alcoxila, e heterocicloalquila pode estar adicionalmente substituída por um a seis halo;

R⁴ é H, -alquila C₁-C₆ ou halo;

ou R³ e R⁴ podem juntamente com o átomo de carbono
 25 ao qual eles estão ligados opcionalmente formar uma fração selecionada de ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, morfolino, piperidino, pirrolidino, tetraidrofuranoila e peridro-2H-piran, onde a referida fração formada

por R^3 e R^4 está opcionalmente substituída com de um a três substituintes independentemente selecionados de -alquila C_1-C_6 opcionalmente substituída com de um a três átomos halo, -alcoxila C_1-C_6 opcionalmente substituída com de um a três átomos de halogênio, halo, -OH, -CN e alila;

R^6 é selecionado de H, -alquila C_1-C_6 , -alquilenos C_2-C_6 , -alcoxila C_1-C_6 , halo, -CN, -cicloalquila C_3-C_{12} , -cicloalquenila C_4-C_{12} -heteroarila (de 5 a 10 membros) e -arila C_6-C_{10} , onde a referida alquila, alquilenos e alcoxila de R^6 estão cada um opcionalmente substituídos com de um a três substituintes independentemente selecionados de halo e -CN, e onde a referida cicloalquila, cicloalquenila, heteroarila e arila de R^6 estão cada um opcionalmente substituídos com de um a três substituintes independentemente selecionados de -alquila C_1-C_4 opcionalmente substituída com de um a três átomos halo, -alcoxila C_1-C_4 opcionalmente substituída com de um a três átomos de halogênio, halo e -CN;

R^7 é selecionado de -alquila C_1-C_{20} , -alcoxila C_1-C_{20} , -Hidroalquila C_1-C_{20} , -cicloalquila C_3-C_{12} , -cicloalquenila C_4-C_{12} , -bi- ou tricicloalquila (C_5-C_{20}), -bi- ou tricicloalquenila (C_7-C_{20}), heterocicloalquila (de 3-12 membros), -heterobi- ou heterotricicloalquila (de 7-20 membros), -arila C_6-C_{14} , -heteroarila (de 5-15 membros)-ariloxila C_6-C_{15} e -heteroariloxila (de 5-15 membros) onde a referida alquila, alquenila, alquinila, alcoxila, alquenoxila, alquinoxila, cicloalquila, cicloalquenila, bi- ou tricicloalquila, bi- ou tricicloalquenila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, ariloxila e heteroariloxila de

R^7 estão cada um independentemente substituídos com de um a seis substituintes independentemente selecionados do grupo R^{7a} ou são cada um independentemente opcionalmente substituída com de um a seis substituintes independentemente selecionados do grupo R^{7d}

onde R^{7a} em cada caso é independentemente selecionado de -alcoxila C_1-C_6 , -alcoxialquila C_1-C_{12} , $-NR^9R^{10}$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, -cicloalquila C_3-C_{15} , -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C_6-C_{15} , -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C_6-C_{15} e -heteroariloxila (de 5-15 membros), onde a referida alquila, alcoxila, alcoxialquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila heteroarila, ariloxila, e heteroariloxi de R^{7a} são cada um independentemente substituída por R^{7b} ;

onde R^{7d} em cada caso é independentemente selecionado de: -alquenila C_2-C_{12} , -alquinila C_2-C_{12} , -hidroxialquila C_1-C_{12} , -alquenoxila C_2-C_6 , -alquinoxila C_2-C_6 , $-NR^9R^{10}$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-SO_2-NR^9R^{10}$, -cicloalquenila C_4-C_{15} , -bi- ou tricicloalquila (C_5-C_{11}), -bi- ou tricicloalquenila (C_7-C_{11}); onde as referidas alquenila, alquinila, hidroxialquila, alquenoxila, alquinoxila, cicloalquenila, bi- ou tricicloalquila, bi- ou tricicloalquenila, de R^{7d} estão cada uma opcionalmente independentemente substituídas com de um a seis substituintes independentemente selecionados do grupo R^{7b} ;

onde R^{7b} em cada caso é independentemente selecionado de -alquenila C_2-C_{12} , -alquinila C_2-C_{12} , -alcoxila C_1-C_6 , -alcoxialquila C_1-C_{12} -hidroxialquila C_1-C_{12} , -alquenoxila

C₂-C₆, -alquinoxila C₂-C₆, halo, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -SO₂-NR⁹R¹⁰, -S(O)_n-R¹¹, -cicloalquila C₃-C₁₅, -cicloalquenila C₄-C₁₅, ou tricicloalquenila, -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C₆-
 5 C₁₅, -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C₆-C₁₅ e -heteroariloxila (de 5-15 membros);

ou R⁶ e R⁷ podem juntamente com os átomos de carbono e nitrogênio ao qual eles estão respectivamente anexados opcionalmente formam um anel heterociclilalquila
 10 (de 5-8 membros), um anel heterocicloalquenila (de 5-8 membros) ou um anel heteroarila (de 6-8 membros), onde os referidos anéis heterocicloalquila, heterocicloalquenila e heteroarila estão cada um opcionalmente substituídos com de um a três substituintes independentemente selecionados de
 15 halo, -alquila C₁-C₆, opcionalmente substituídos com de um a três átomos de halogênio, -alcoxila C₁-C₆ opcionalmente substituída com de um a três átomos de halogênio, -hidroxialquila C₁-C₆, -OH, -(CH₂)_{zero-10}NR⁹R¹⁰, -(CH₂)_{zero-10}C(=O)NR⁹R¹⁰, -SO₂NR⁹R¹⁰ e -cicloalquila C₃-C₁₂;

20 R⁹ e R¹⁰ em cada caso são cada um independentemente selecionados de -H, -C(=O)R¹³ ou -alquila C₁-C₂₀, onde pelo menos um de R⁹ e R¹⁰ are-C(=O)R¹³ ou -alquila C₁-C₂₀, e onde cada-alquila C₁-C₂₀ está substituída com R^{10a}

onde R^{10a} em cada caso é independentemente selecionado de -alcoxila C₁-C₆, -CN, -NO₂, -NR¹¹R¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -SO₂-NR¹¹R¹², -S(O)_n-R¹¹, -cicloalquila C₃-C₁₅, -cicloalquenila C₄-C₁₅, -bi- ou tricicloalquila (C₅-C₁₁), -bi- ou tricicloalquenila (C₇-C₁₁), -heterocicloalquila

(de 4-20 membros), -arila C₆-C₁₅, -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C₆-C₁₅ e -heteroariloxila (de 5-15 membros); onde as referidas alcoxila, cicloalquila, cicloalquenila, bi- ou tricicloalquila, bi- ou tricicloal-

5 quenila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, ariloxila e heteroaryioxi de R^{10a} estão cada uma opcionalmente independentemente substituídas com de um a seis substituintes independentemente selecionados do grupo R^{10b}

onde R^{10b} em cada caso é independentemente selecionado de -OH, -alquila C₁-C₁₂, -alquenila C₂-C₁₂, -alquinila C₂-C₁₂, -alcoxila C₁-C₆, -alcoxialquila C₁-C₁₂-hidroxialquila C₁-C₁₂, -alquenoxila C₂-C₆, -alquinoxila C₂-C₆, halo, -CN, -NO₂, -NR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -SO₂-NR¹¹R¹², -S(O)_nR¹¹, -cicloalquila C₃-C₁₅, -cicloalquenila C₄-C₁₅, -(C₅-

15 C₁₁)bi- ou tricicloalquila, -bi- ou tricicloalquenila (C₇-C₁₁), -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C₆-C₁₅, -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C₆-C₁₅ e -heteroariloxila (de 5 a 15 membros)

ou NR⁹R¹⁰ pode formar uma heterocicloalquila (de 4-20 membros), heterobi- ou tricicloalquila (de 5-18 membros), heterobi- ou tricicloalquenila (de 5-18 membros), ou -heteroarila (de 5-15 membros), onde as referidas heterocicloalquila, heterobi- ou tricicloalquila, heterobi- ou tricicloalquenila ou heteroarila estão opcionalmente inde-

25 pendentemente substituídas com de um a seis substituintes independentemente selecionados de -alquila C₁-C₆, -alquenila C₂-C₆, -alquenila C₂-C₆, -alcoxila C₁-C₆, -alquenoxila C₂-C₆, -alquinoxila C₂-C₆, -hidroxialquila C₁-C₆, -hidroxialquenila

C_2-C_6 , -hidroxialquenila C_2-C_6 , halo, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-S(O)_nR^{11}$ e $-S(O)_nNR^{11}R^{12}$;

R^{11} e R^{12} em cada caso são cada um independentemente selecionados de H, -alquila C_1-C_8 , -cicloalquila C_3-C_8 , -cicloalquenila C_4-C_8 , bi- ou tricicloalquila (C_5-C_{11}), -bi- ou tricicloalquenila (C_7-C_{11}), heterocicloalquila (de 3 a 8 membros), -arila C_6-C_{10} e heteroarila (de 5-14 membros), onde a referida alquila de R^{11} e R^{12} está opcionalmente independentemente substituído com de um a três substituintes independentemente selecionados de -OH, -CN e -cicloalquila C_3-C_8 , e onde cada átomo de hidrogênio da referida alquila está opcionalmente substituído com um átomo de halogênio, e onde as referidas cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila, arila e heteroarila de R^{11} e R^{12} estão cada um opcionalmente substituídos com de um a três substituintes independentemente selecionados de halo, -alquila C_1-C_8 opcionalmente substituída com de um a três átomos halo, -OH, -CN e -cicloalquila C_3-C_8 ;

R^{13} é em cada caso é independentemente selecionado de alquila substituída por $-C_1-C_{12}$ alcoxila, -cicloalquila C_3-C_{15} , -cicloalquenila C_4-C_{15} , -bi- ou tricicloalquila (C_5-C_{11}), -bi- ou tricicloalquenila (C_7-C_{11}), -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C_6-C_{15} , -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C_6-C_{15} e -heteroariloxila (de 5 a 15 membros); onde as referidas alcoxila, cicloalquila, cicloalquenila, bi- ou tricicloalquila, bi- ou tricicloalquenila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, ariloxila e heteroariloxila de R^{13} está opcionalmente substituído com

one to three substituents independently selected of halo, -alkyl C_1-C_8 optionally substituted with one or three atoms halo, -OH, -CN and -cycloalkyl C_3-C_8 ;

n is in each case an integer independently selected of zero, 1 and 2;

or its pharmaceutically acceptable salt.

8. Compound, according to claim 7, **CHARACTERIZED** by the fact that R^7 is a -alkyl C_1-C_8 substituted by R^{7a} ; R^{7a} is $-NR^9R^{10}$; R^9 is H or methyl; R^{10} is a -alkyl C_1-C_8 ; R^{10a} is -alkoxy C_1-C_6 , -cycloalkyl C_4-C_8 , - (4-8 membered) heterocycloalkyl, -aryl C_6-C_{15} or -heteroaryl (of 5-15 members), where the referred alkoxy, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl of R^{10a} are each optionally independently substituted with one or six substituents independently selected of the group R^{10b} ; where R^{10b} is halo, -OH, -alkyl C_1-C_4 or -hydroxyalkyl C_1-C_4 , where the referred alkyl or hydroxyalkyl of R^{10b} is optionally substituted with one or six halo.

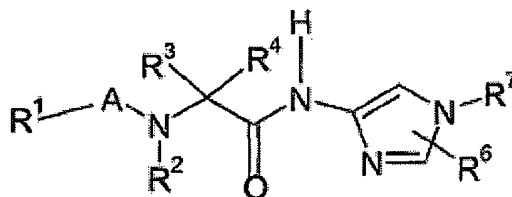
9. Compound, according to claim 7, **CHARACTERIZED** by the fact that R^7 is a -alkyl C_1-C_8 substituted by R^{7a} ; R^{7a} is $-C(=O)NR^9R^{10}$; R^9 is H or methyl; R^{10} is a -alkyl C_1-C_8 ; R^{10a} is -alkoxy C_1-C_6 , -cycloalkyl C_4-C_8 , -heterocycloalkyl (of 4-8 members), -aryl C_6-C_{15} or - (of 5-15 members) heteroaryl, where the referred alkoxy, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, ariloxy and heteroaryloxy of R^{10a} are each optionally independently substituted with one or six substituents

tes independentemente selecionados do grupo R^{10b} ; onde R^{10b} é halo, -OH, -alquila C_1-C_4 ou -hidroxialquila C_1-C_4 , onde a referida alquila ou hidroxialquila de R^{10b} está opcionalmente substituído com de um a seis halo.

5 10. Composto, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é ausente e R^1 é benzo(C_5-C_6 cicloalquila) opcionalmente substituída com de um a três substituintes independentemente selecionados de -alquila C_1-

10 C_6 , halo e OH; ou A é $-Z-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-$; Z é $-CH_2$, $-CH(OH)$ ou $-CH(alquila\ C_1-C_6)$ e R^1 é -Alquila C_1-C_{10} , -arila C_6-C_{10} ou heteroarila (de 6-10 membros), onde a referida alquila, arila e heteroarila estão opcionalmente independentemente substituídas com de um a três substituintes independentemente selecionados de -alquila C_1-C_6 , halo e OH; R é H ou -
15 alquila C_1-C_6 ; R é H, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$ ou -alquila C_1-C_6 ; R^4 é H e R^6 é H ou -alquila C_1-C_6 .

11. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é de fórmula I



I

onde A é ausente ou é selecionado de

20 $\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-$, $\overset{\text{R}^9}{\text{O}}\overset{\text{O}}{\parallel}{N}-C-$, $\overset{\text{O}}{\parallel}{Z}-C-$, $\overset{\text{S}}{\parallel}{Z}-C-$ e SO_2 ;

Z é selecionado de $-CH_2$, $-CH(OH)$, $-CH(alquila\ C_1-C_6)$, $-CH(Alcoxila\ C_1-C_6)$, $-CH(NR^9R^{10})$, $-CH(CH_2(OH))$, -

CH(CH(Alquila C₁-C₄)(OH)) e -CH(C(alquila C₁-C₄)(alquila C₁-C₄)(OH));

R¹ é selecionado de -alquila C₁-C₂₀, -alquenila C₂-C₂₀, -alquinila C₂-C₂₀, -alcoxila C₁-C₂₀, -alquenoxila C₂-C₂₀,
 5 -hidroxialquila C₁-C₂₀, -cicloalquila C₃-C₈, benzo(cicloalquila C₃-C₈), benzo(heterocicloalquila C₃-C₈), -cicloalque-
 nila C₄-C₈, -bi- ou tricicloalquila (C₅-C₁₁), benzo(C₅-C₁₁)bi-
 ou tricicloalquila, -(C₇-C₁₁) bi- ou tricicloalquenila, hete-
 rócicloalquila de (3-8 membros)-, -arila C₆-C₁₄ e -hetero-
 10 arila (de 5-14 membros), onde R¹ está opcionalmente
 substituído com R^{1a};

onde R^{1a} em cada caso é independentemente selecio-
 nado de -OH, halo, -alcoxila C₁-C₆, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -
 C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -SO₂-NR⁹R¹⁰, -S(O)_n-R¹¹, -
 15 cicloalquila C₃-C₁₅, -cicloalquenila C₄-C₁₅, -bi- ou
 tricicloalquila (C₅-C₁₁), -bi- ou tricicloalquenila (C₇-C₁₁),
 -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C₆-C₁₅, -
 heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C₆-C₁₅ e -
 heteroariloxila (de 5-15 membros),

20 onde as referidas alcoxila, cicloalquila, ciclo-
 alquenila, bi- ou tricicloalquila, bi- ou tricicloalquenila,
 heterocicloalquila, arila, heteroarila, ariloxila e hetero-
 ariloxila de R^{1a} estão cada uma opcionalmente indepen-
 dentemente substituídas com de um a seis substituintes
 25 independentemente selecionados do grupo R^{1b};

onde R^{1b} em cada caso é independentemente sele-
 cionado de -OH, -alquila C₁-C₁₂, -alquenila C₂-C₁₂, -alquinila
 C₂-C₁₂, -alcoxila C₁-C₆, -alcoxialquila C₁-C₁₂-hidroxialquila

C₁-C₁₂, -alquenoxila C₂-C₆, -alquinoxila C₂-C₆, halo, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -SO₂-NR⁹R¹⁰, -S(O)_n-R¹¹, -cicloalquila C₃-C₁₅, -cicloalquenila C₄-C₁₅, -bi- ou tricicloalquila (C₅-C₁₁), -bi- ou tricicloalquenila (C₇-
 5 C₁₁), -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C₆-C₁₅, -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C₆-C₁₅ e -heteroariloxila (de 5 a 15 membros);

R² é selecionado de H, -alquila C₁-C₆, -alquenila C₂-C₆, -cicloalquila C₃-C₈ e -cicloalquenila C₃-C₈, onde R²
 10 está opcionalmente independentemente substituído com de um a três substituintes independentemente selecionados de -alquila C₁-C₄ opcionalmente substituída com de um a três átomos de halogênio, -alcoxila C₁-C₄ opcionalmente substituída com de um a três átomos de halogênio, halo e -OH;

15 ou R¹ e R² juntamente com o grupo A quando presente e o átomo de nitrogênio ao qual R² está anexado, ou R¹ e R² juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual R¹ e R² estão anexados quando A é ausente, podem opcionalmente formar um anel com de quatro a oito membros;

20 R³ é selecionado de -arila C₆-C₁₄ e heteroarila (de 5-14 membros), onde as referidas arila ou heteroarila estão cada uma opcionalmente substituídas com de um a três substituintes independentemente selecionados de -alcoxila C₁-C₄, halo, -OH, -S-alquila (C₁-C₄)-alquila C₁-C₄-C(=O)OR⁹, -
 25 SO₂R⁹ e heterocicloalquila (de 3 a 8 membros) onde a referida alquila, alcoxila, e heterocicloalquila pode estar adicionalmente substituída por um a seis halo;

R⁴ é H, -alquila C₁-C₆ ou halo;

ou R^3 e R^4 podem juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados opcionalmente formar uma fração selecionada de ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, morfolino, piperidino, pirrolidino, tetraidro-
 5 furanoila e peridro-2H-piran, onde a referida fração formada por R^3 e R^4 está opcionalmente substituída com de um a três substituintes independentemente selecionados de -alquila C_1-C_6 opcionalmente substituída com de um a três átomos halo, -alcoxila C_1-C_6 opcionalmente substituída com de um a três
 10 átomos de halogênio, halo, -OH, -CN e alila;

R^6 é selecionado de H, -alquila C_1-C_6 , -alquilenos C_2-C_6 , -alcoxila C_1-C_6 , halo, -CN, -cicloalquila C_3-C_{12} , -cicloalquenila C_4-C_{12} , heteroarila (de 5 a 10 membros) e -arila C_6-C_{10} , onde a referida alquila, alquilenos e alcoxila
 15 de R^6 estão cada um opcionalmente substituídos com de um a três substituintes independentemente selecionados de halo e -CN, e onde a referida cicloalquila, cicloalquenila, heteroarila e arila de R^6 estão cada uma opcionalmente independentemente substituídas com de um a três substituintes independentemente selecionados de -alquila C_1-C_4
 20 opcionalmente substituída com de um a três átomos halo, -alcoxila C_1-C_4 opcionalmente substituída com de um a três átomos de halogênio, halo e -CN;

R^7 é selecionado de H, -alquila C_1-C_{20} , -alcoxila C_1-C_{20} , -Hidroalquila C_1-C_{20} , -cicloalquila C_3-C_{12} , -cicloalquenila C_4-C_{12} , bi ou tricicloalquila (C_5-C_{20}), -bi- ou tricicloalquenila (C_7-C_{20}), heterocicloalquila (de 3-12 membros), -heterobi- ou heterotricicloalquila (de 7-20

membros), -arila C_6-C_{14} e -heteroarila (de 5-15 membros), onde a referida alquila, alquenila, alquinila, alcoxila, alquenoxila, alquinoxila, cicloalquila, cicloalquenila, bi- ou tricicloalquila, bi- ou tricicloalquenila, heterociclo-

5 alquila, arila, heteroarila, ariloxila e heteroariloxila de R^7 estão cada uma opcionalmente independentemente substituídas com de um a seis substituintes independentemente selecionados do grupo R^{7a} ;

onde R^{7a} em cada caso é independentemente selecionado de -OH, -alquila C_1-C_{12} , -alquenila C_2-C_{12} , -alquinila C_2-C_{12} , -alcoxila C_1-C_6 , -alcoxialquila C_1-C_{12} , -hidroxialquila C_1-C_{12} , -alquenoxila C_2-C_6 , -alquinoxila C_2-C_6 , halo, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(O)OR¹², -SO₂-NR⁹R¹⁰, -S(O)_n-R¹¹, -cicloalquila C_3-C_{15} , -cicloalquenila C_4-C_{15} , -bi- ou tricicloalquila (C_5-C_{11}), -bi- ou triciclo-

15 alquenila (C_7-C_{11}), -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C_6-C_{15} ; -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C_6-C_{15} e -heteroariloxila (de 5 a 15 membros); onde a referida alquila, alquenila, alquinila, alcoxila, alquenoxila,

20 alquinoxila, cicloalquila, cicloalquenila, bi- ou tricicloalquila, bi- ou tricicloalquenila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, ariloxila e heteroariloxila de R^{7a} estão cada uma opcionalmente independentemente substituídas com de um a seis substituintes independentemente selecionados do

25 grupo R^{7b} ;

onde R^{7b} em cada caso é independentemente selecionado de -OH, -alquila C_1-C_{12} , -alquenila C_2-C_{12} , -alquinila C_2-C_{12} , -alcoxila C_1-C_6 , -alcoxialquila C_1-C_{12} -hidroxialquila

C_1-C_{12} , -alquenoxila C_2-C_6 , -alquinoxila C_2-C_6 , halo, -CN, -
 NO_2 , $-NR^9R^{10}$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-SO_2-NR^9R^{10}$, -
 $S(O)_n-R^{11}$, -cicloalquila C_3-C_{15} , -cicloalquenila C_4-C_{15} , -bi-
 5 ou tricicloalquila (C_5-C_{11}), -bi- ou tricicloalquenila (C_7-
 C_{11}), -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C_6-C_{15} , -
 heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C_6-C_{15} e -
 heteroariloxila (de 5 a 15 membros);

ou R^6 e R^7 podem juntamente com os átomos de
 carbono e nitrogênio ao qual eles estão respectivamente
 10 anexados opcionalmente formam um anel heterociclilalquila
 (de 5-8 membros), um anel heterocicloalquenila (de 5-8
 membros) ou um anel heteroarila (de 6-8 membros), onde os
 referidos anéis heterocicloalquila, heterocicloalquenila e
 heteroarila estão cada um opcionalmente substituídos com de
 15 um a três substituintes independentemente selecionados de
 halo, -alquila C_1-C_6 , opcionalmente substituídos com de um a
 três átomos de halogênio, -alcoxila C_1-C_6 opcionalmente
 substituída com de um a três átomos de halogênio, -
 hidroxialquila C_1-C_6 , -OH, $-(CH_2)_{zero-10}NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_{zero-}$
 20 $_{10}C(=O)NR^9R^{10}$, $-SO_2NR^9R^{10}$ e -cicloalquila C_3-C_{12} ;

R^9 e R^{10} em cada caso são cada um independentemente
 selecionados de H, -OH, -alquila C_1-C_{12} , -alquenila C_2-C_{12} , -
 alquinila C_2-C_{12} , -alcoxila C_1-C_6 , -alcoxialquila C_1-C_{12} -
 hidroxialquila C_1-C_{12} , -alquenoxila C_2-C_6 , -alquinoxila C_2-C_6 ,
 25 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-SO_2-NR^{10}R^{11}$, $-S(O)_n-R^{11}$, -
 cicloalquila C_3-C_{15} , -cicloalquenila C_4-C_{15} , -bi- ou
 tricicloalquila (C_5-C_{11}), -bi- ou tricicloalquenila (C_7-C_{11}),
 -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C_6-C_{15} , -

heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C_6-C_{15} e - heteroariloxila (de 5-15 membros) onde a referida alquila, alquenila, alquinila, alcoxila, alquenoxila, alquinoxila, cicloalquila, cicloalquenila, bi- ou tricicloalquila, bi- ou
 5 tricicloalquenila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, ariloxila e heteroariloxila de R^9 de R^{10} estão cada uma opcionalmente independentemente substituídas com de um a seis substituintes independentemente selecionados do grupo R^{10a} ;

onde R^{10a} em cada caso é independentemente
 10 selecionado de -OH, halo, $-C_1-C_6$, alcoxila, -CN, $-NO_2$, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-SO_2-NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_n-R^{11}$, -cicloalquila C_3-C_{15} , -cicloalquenila C_4-C_{15} , -(Cs-
 C^{bi-} ou tricicloalquila, -bi- ou tricicloalquenila (C_7-C_{11}), -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C_6-C_{15} , -
 15 heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C_6-C_{15} e - heteroariloxila (de 5 a 15 membros); onde as referidas alcoxila, cicloalquila, cicloalquenila, bi- ou tricicloalquila, bi- ou tricicloalquenila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, ariloxila e
 20 heteroariloxila de R^{10a} estão cada uma opcionalmente independentemente substituídas com de um a seis substituintes independentemente selecionados do grupo R^{10b} ;

onde R^{10b} em cada caso é independentemente selecionado de -OH, halo; -alquila C_1-C_{12} , -alquenila C_2-C_{12} ,
 25 -alquinila C_2-C_{12} , -alcoxila C_1-C_6 , -alcoxialquila C_1-C_{12} -hidroxialquila C_1-C_{12} , -alquenoxila C_2-C_6 , -alquinoxila C_2-C_6 , halo, -CN, $-NO_2$, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-SO_2-NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_n-R^{11}$, -cicloalquila C_3-C_{15} , -cicloalquenila

C_4-C_{15} , -bi- ou tricicloalquila (C_5-C_{11}), -bi- ou tricicloalquenila (C_7-C_{11}), -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C_6-C_{15} , -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C_6-C_{15} e -heteroariloxila (de 5 a 15 membros);

5 ou NR^9R^{10} pode formar uma -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -heterobi- ou tricicloalquila (de 5-18 membros), -heterobi- ou tricicloalquenila (de 5-18 membros), ou -heteroarila (de 5-15 membros), onde as referidas heterocicloalquila, heterobi- ou tricicloalquila, heterobi-
 10 ou tricicloalquenila ou heteroarila estão opcionalmente independentemente substituídas com de um a seis substituintes independentemente selecionados de -alquila C_1-C_6 , -alquenila C_2-C_6 , -alquenila C_2-C_6 , -alcoxila C_1-C_6 , -alquenoxila C_2-C_6 , -alquinoxila C_2-C_6 , -hidroxialquila C_1-C_6 ,
 15 -hidroxialquenila C_2-C_6 , -hidroxialquenila C_2-C_6 , halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)_nR¹¹ e -S(O)_nNR¹¹R¹²;

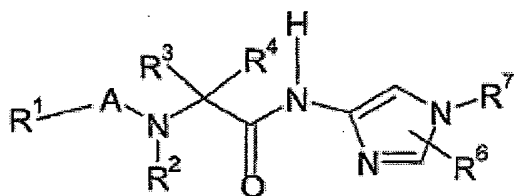
onde R¹¹ e R¹² em cada caso são cada um independentemente selecionados de H, -alquila C_1-C_8 , -
 20 cicloalquila C_3-C_8 , -cicloalquenila C_4-C_8 , -bi- ou tricicloalquila (C_5-C_{11}), -bi- ou tricicloalquenila (C_7-C_{11}), heterocicloalquila de (3-8 membros)-, -arila C_6-C_{10} e -heteroarila de (5-14 membros), onde a referida alquila de R¹¹ está opcionalmente independentemente substituído com de
 25 um a três substituintes independentemente selecionados de -OH, -CN e -cicloalquila C_3-C_8 , e onde cada átomo de hidrogênio da referida alquila está opcionalmente substituído com um átomo de halogênio, e onde as referidas

cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila, arila e
 hetereoarila de R^{11} estão cada uma opcionalmente indepen-
 dentemente substituídas com de um a três substituintes
 independentemente selecionados de halo, -alquila C_1-C_8
 5 opcionalmente substituída com de um a três átomos halo, -OH,
 -CN e -cicloalquila C_3-C_8 ; e

n é em cada caso um inteiro independentemente
 selecionado de zero, 1 e 2;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

10 12. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é de
 Fórmula I



I

onde A é ausente;

R^1 é -alquila C_1-C_{20} ; onde R^1 está independentemente
 substituído com de um a seis substituintes independentemente
 15 selecionados de R^{1A} ;

onde R^{1A} em cada caso é independentemente selecio-
 nado de -alcoxila C_1-C_6 , -CN; -cicloalquila C_3-C_{15} , -
 cicloalquenila C_4-C_{15} , -bi- ou tricicloalquila (C_5-C_{11}), -bi-
 ou tricicloalquenila (C_7-C_{11}), -heterocicloalquila (de 4-20
 20 membros), -arila C_6-C_{15} , -heteroarila (de 5-15 membros), -
 ariloxila C_6-C_{15} e -heteroariloxila (de 5 a 15 membros);

onde a referida cicloalquila, cicloalquenila, bi-
 ou tricicloalquila, bi- ou tricicloalquenila, heterociclo-

alquila, arila, heteroarila, ariloxila e heteroariloxila de R^{1a} estão cada uma opcionalmente independentemente substituídas com de um a seis substituintes independentemente selecionados do grupo R^{1b} ;

5 onde R^{1b} em cada caso é independentemente selecionado de -OH, -alquila C_1-C_{12} , -alquenila C_2-C_{12} , -alquinila C_2-C_{12} , -alcoxila C_1-C_6 , -alcoxialquila C_1-C_{12} -hidroxialquila C_1-C_{12} , -alquenoxila C_2-C_6 , -alquinoxila C_2-C_6 , halo, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -SO₂-NR⁹R¹⁰, -
10 S(O)_n-R¹¹, -cicloalquila C_3-C_{15} , -cicloalquenila C_4-C_{15} , -bi- ou tricicloalquila (C_5-C_{11}), -bi- ou tricicloalquenila (C_7-C_{11}), -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C_6-C_{15} , -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C_6-C_{15} e -heteroariloxila (de 5 a 15 membros);

15 R^2 é selecionado de H, -alquila C_1-C_6 , -alquenila C_2-C_6 , -cicloalquila C_3-C_8 e -cicloalquenila C_3-C_8 , onde R^2 está opcionalmente independentemente substituído com de um a três substituintes independentemente selecionados de -alquila C_1-C_4 opcionalmente substituída com de um a três
20 átomos halo, -alcoxila C_1-C_4 opcionalmente substituída com de um a três átomos de halogênio, halo e -OH;

R^3 é selecionado de H, -alquila C_1-C_6 , -alquenila C_2-C_6 , -alquinila C_2-C_6 , -cicloalquila C_3-C_6 , -cicloalquenila C_5-C_6 e heterocicloalquila (de 3 a 8 membros), -arila C_6-C_{14}
25 e heteroarila (de 5-14 membros), onde a referida alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila arila ou heteroarila estão cada uma opcionalmente independentemente substituídas com de um a

três substituintes independentemente selecionados de -
 alcoxila C₁-C₄, halo, -OH, -S(C₁-C₄)alquila, -alquila C₁-C₄, -
 C(=O)OR⁹, -SO₂R⁹ e heterocicloalquila (de 3 a 8 membros) onde
 as referidas alquila, alcoxila, e heterocicloalquila pode
 5 estar adicionalmente substituída por um a seis halo;

R⁴ é H, -alquila C₁-C₆ ou halo;

ou R³ e R⁴ podem juntamente com o átomo de carbono
 ao qual eles estão ligados opcionalmente formar uma fração
 selecionada de ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila,
 10 cicloexila, morfolino, piperidino, pirrolidino, tetraidro-
 furanoila e peridro-2H-piran, onde a referida fração formada
 por R³ e R⁴ está opcionalmente substituída com de um a três
 substituintes independentemente selecionados de -alquila C₁-
 C₆ opcionalmente substituída com de um a três átomos halo, -
 15 alcoxila C₁-C₆ opcionalmente substituída com de um a três
 átomos de halogênio, halo, -OH, -CN e alila;

R⁶ é selecionado de H, -alquila C₁-C₆, -alquilenos
 C₂-C₆, -alcoxila C₁-C₆, halo, -CN, -cicloalquila C₃-C₁₂, -
 cicloalquenila C₄-C₁₂, heteroarila (de 5 a 10 membros) e -
 20 arila C₆-C₁₀, onde a referida alquila, alquilenos e alcoxila
 de R⁶ estão cada um opcionalmente substituídos com de um a
 três substituintes independentemente selecionados de halo e
 -CN, e onde a referida cicloalquila, cicloalquenila,
 heteroarila e arila de R⁶ estão cada uma opcionalmente
 25 independentemente substituídas com de um a três substi-
 tuíntes independentemente selecionados de -alquila C₁-C₄
 opcionalmente substituída com de um a três átomos halo, -
 alcoxila C₁-C₄ opcionalmente substituída com de um a três

átomos de halogênio, halo e -CN;

R^7 é selecionado de H, -alquila C_1-C_{20} , -alcoxila C_1-C_{20} , -Hidroxialquila C_1-C_{20} , -cicloalquila C_3-C_{12} , -cicloalquenila C_4-C_{12} , -bi- ou tricicloalquila (C_5-C_{20}), -bi-
 5 ou tricicloalquenila (C_7-C_{20}), heterocicloalquila (de 3-12 membros), heterobi- ou heterotricicloalquila (de 7-20 membros), -arila C_6-C_{14} e heteroarila (de 5-15 membros), onde a referida alquila, alquenila, alquinila, alcoxila, alquinoxila, alquinoxila, cicloalquila, cicloalquenila, bi- ou
 10 tricicloalquila, bi- ou tricicloalquenila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, ariloxila e heteroariloxila de R^7 estão cada uma opcionalmente independentemente substituídas com de um a seis substituintes independentemente selecionados do grupo R^{7a} ;

15 onde R^{7a} em cada caso é independentemente selecionado de -OH, -alquila C_1-C_{12} , - C_2-C_{12} alquenila, -alquinila C_2-C_{12} , -alcoxila C_1-C_6 , -alcoxialquila C_1-C_{12} , -hidroxialquila C_1-C_{12} , -alquinoxila C_2-C_6 , -alquinoxila C_2-C_6 , halo, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹²,
 20 -SO₂-NR⁹R¹⁰, -S(O)_n-R¹¹, -cicloalquila C_3-C_{15} , -cicloalquenila C_4-C_{15} , -(Cs-C-iObi- ou tricicloalquila, -bi- ou tricicloalquenila (C_7-C_{11}), -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C_6-C_{15} , -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C_6-C_{15} e -heteroariloxila (de 5 a 15 membros); onde
 25 a referida alquila, alquenila, alquinila, alcoxila, alquinoxila, alquinoxila, cicloalquila, cicloalquenila, bi- ou tricicloalquila, bi- ou tricicloalquenila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, ariloxila e heteroariloxila de

R^{7a} estão cada uma opcionalmente independentemente substituídas com de um a seis substituintes independentemente selecionados do grupo R^{7b} ;

onde R^{7b} em cada caso é independentemente
 5 selecionado de -OH, -alquila C_1-C_{12} , -alquenila C_2-C_{12} , -alquinila C_2-C_{12} , -alcoxila C_1-C_6 , -alcoxialquila C_1-C_{12} -hidroxialquila C_1-C_{12} , - C_2-C_6 alquenoxila, -alquinoxila C_2-C_6 , halo, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -SO₂-NR⁹R¹⁰, -S(O)_n-R¹¹, -C₃-C₁₅ Cicloalquila, -cicloalquenila
 10 C₄-C₁₅, -bi- ou tricicloalquila (C₅-C₁₁), -bi- ou tricicloalquenila (C₇-C₁₁), -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C₆-C₁₅, -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C₆-C₁₅ e -heteroariloxila (de 5 a 15 membros);

ou R^6 e R^7 podem juntamente com os átomos de
 15 carbono e nitrogênio ao qual eles estão respectivamente anexados opcionalmente formar um anel heterociclilalquila de (5-8 membros)-, um anel -heterocicloalquenila (de 5-8 membros) ou um anel -heteroarila (de 6-8 membros), onde os referidos anéis heterocicloalquila, heterocicloalquenila e
 20 heteroarila estão cada um opcionalmente substituídos com de um a três substituintes independentemente selecionados de halo, -alquila C_1-C_6 , opcionalmente substituídos com de um a três átomos de halogênio, -alcoxila C_1-C_6 opcionalmente substituída com de um a três átomos de halogênio, -
 25 hidroxialquila C_1-C_6 , -OH, -(CH₂)_{zero-10}NR⁹R¹⁰, -(CH₂)_{zero-10}C(=O)NR⁹R¹⁰, -SO₂NR⁹R¹⁰ e -cicloalquila C₃-C₁₂;

R^9 e R^{10} em cada caso são cada um independentemente selecionados de H, -OH, -alquila C_1-C_{12} , -alquenila C_2-C_{12} , -

alquinila C_2-C_{12} , -alcoxila C_1-C_6 , -alcoxialquila C_1-C_{12} -
 hidroxialquila C_1-C_{12} , -alquenoxila C_2-C_6 , -alquinoxila C_2-C_6 ,
 $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-SO_2-NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_n-R^{11}$, -
 cicloalquila C_3-C_{15} , -cicloalquenila C_4-C_{15} , -bi- ou
 5 tricicloalquila (C_5-C_{11}), -bi- ou tricicloalquenila (C_7-C_{11}),
 -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C_6-C_{15} , -hete-
 roarila (de 5-15 membros), -ariloxila C_6-C_{15} e -hetero-
 ariloxila (de 5-15 membros) onde a referida alquila,
 alquenila, alquinila, alcoxila, alquenoxila, alquinoxila,
 10 cicloalquila, cicloalquenila, bi- ou tricicloalquila, bi- ou
 tricicloalquenila, heterocicloalquila, arila, heteroarila,
 ariloxila e heteroariloxila de R^9 de R^{10} estão cada uma
 opcionalmente independentemente substituídas com de um a seis
 substituintes independentemente selecionados do grupo R^{10a} ;
 15 onde R^{10a} em cada caso é independentemente selecio-
 nado de -OH, Halo, -alcoxila C_1-C_6 , -CN, $-NO_2$, $-NR^{11}R^{12}$, -
 $C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-SO_2-NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_n-R^{11}$, -
 cicloalquila C_3-C_{15} , -cicloalquenila C_4-C_{15} , -bi- ou
 tricicloalquila (C_5-C_{11}), -bi- ou tricicloalquenila (C_7-C_{11}),
 20 -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -arila C_6-C_{15} , -hete-
 roarila (de 5-15 membros), -ariloxila C_6-C_{15} e -hetero-
 ariloxila (de 5 a 15 membros); onde as referidas alcoxila,
 cicloalquila, cicloalquenila, bi- ou tricicloalquila, bi- ou
 tricicloalquenila, heterocicloalquila, arila, heteroarila,
 25 ariloxila e heteroariloxila de R^{10a} estão cada uma opcio-
 nalmente independentemente substituídas com de um a seis
 substituintes independentemente selecionados do grupo R^{10b} ;
 onde R^{10b} em cada caso é independentemente sele-

cionado de -OH, halo; -alquila C₁-C₁₂, -alquenila C₂-C₁₂, -
 alquinila C₂-C₁₂, -alcoxila C₁-C₆, -alcoxialquila C₁-C₁₂-
 hidroxialquila C₁-C₁₂, -alquenoxila C₂-C₆, -alquinoxila C₂-C₆,
 halo, -CN, -NO₂, -NR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹,
 5 -SO₂-NR¹¹R¹², -S(O)_n-R¹¹, -cicloalquila C₃-C₁₅, -cicloalquenila
 C₄-C₁₅, -bi- ou tricicloalquila (C₅-C₁₁), -bi- ou triciclo-
 alquenila (C₇-C₁₁), -heterocicloalquila (de 4-20 membros), -
 arila C₆-C₁₅, -heteroarila (de 5-15 membros), -ariloxila C₆-
 C₁₅ e -heteroariloxila (de 5 a 15 membros);

10 ou NR⁹R¹⁰ pode formar uma heterocicloalquila (de 4-
 20 membros), heterobi- ou tricicloalquila (de 5-18 membros)
 heterobi- ou tricicloalquenila (de 5-18 membros), ou -
 heteroarila (de 5-15 membros), onde as referidas a
 heterocicloalquila, heterobi- ou tricicloalquila, heterobi-
 15 ou tricicloalquenila ou heteroarila estão opcionalmente
 independentemente substituídas com de um a seis substi-
 tuíntes independentemente selecionados de -alquila C₁-C₆, -
 alquenila C₂-C₆, -alquenila C₂-C₆, -alcoxila C₁-C₆, -
 alquenoxila C₂-C₆, -alquinoxila C₂-C₆, -hidroxialquila C₁-C₆,
 20 -hidroxialquenila C₂-C₆, -hidroxialquenila C₂-C₆, halo, -OH,
 -CN, -NO₂, -NR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -
 S(O)_nR¹¹ e -S(O)_nNR¹¹R¹²;

R¹¹ e R¹² em cada caso são cada um independen-
 temente selecionados de H, -alquila C₁-C₈, -cicloalquila C₃-
 25 C₈, -cicloalquenila C₄-C₈, -bi- ou tricicloalquila (C₅-C₁₁), -
 bi- ou tricicloalquenila (C₇-C₁₁), -heterocicloalquila (de 3
 a 8 membros), -arila C₆-C₁₀ e -heteroarila de (5-14 membros),
 onde a referida alquila de R¹¹ está opcionalmente indepen-

dentemente substituído com de um a três substituintes independentemente selecionados de -OH, -CN e -cicloalquila C₃-C₈, e onde cada átomo de hidrogênio da referida alquila está opcionalmente substituído com um átomo de halogênio, e
 5 onde a referida cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila, arila e hetereoarila de R¹¹ estão cada um opcionalmente substituídos com de um a três substituintes independentemente selecionados de halo, -alquila C₁-C₈ opcionalmente substituída com de um a três átomos halo, -OH,
 10 -CN e -C₃-C₈ cicloalquila; e

n é em cada caso um inteiro independentemente selecionado de zero, 1 e 2;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

13. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser
 15 selecionado do grupo que consiste em:

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

20 (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico {1-[2-(octaidro-pirazino[1,2-a]azepin-2-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico {1-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetil-metil-amino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

25 (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico {1-[2-(2-metóxi-1-metil-etilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido

pentanóico {1-[2-(3-oxo-piperazin-1-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido
pentanóico [1-(2-benzilamino-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

5 (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido
pentanóico {1-[2-(3-butóxi-propilamino)-ethyr]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido
pentanóico {1-[2-((1R,2S)-2-hidroximetil-cicloexilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido
pentanóico {1-[(4aS,8aS)-2-(octaidro-isoquinolin-2-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido
15 pentanóico {1-[2-(3-isopropoxi-propilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido
pentanóico {1-[2-(octahidrc-isoquinolin-2-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

20 (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido
pentanóico {1-[2-(3,4,5,6-tetraidro-2H-[4,4']bipiridinil-1-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

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

25 (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido
pentanóico {1-[2-(indan-1-ilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido
 pentanóico {1-[2-(benzil-metil-amino)-etil]-1H-imidazol-4-
 il}-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido
 5 pentanóico {1-[2-(indan-2-ilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-
 amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]ácido
 pentanóico {1-[2-(3,4-diidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-1H-
 imidazol-4-il}-amida;

10 (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido
 pentanóico {1-[2-(2-propoxi-etilamino)-etil]-1H-imidazol-4-
 il}-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido
 pentanóico {1-[2-(3-benzil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-imida-
 15 zol-4-il}-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido
 pentanóico {1-[2-(3-piridin-2-il-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-
 imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)Vacetilamino]-ácido
 20 pentanóico {1-[2-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-etil]-1H-
 imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido
 pentanóico (1-{2-[(2-metanosulfonil-etil)-metil-amino]-etil}
 -1H-imidazol-4-il)-amida;

25 (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido
 pentanóico {1-[2-(2-ter-butóxi-etilamino)-etil]-1H-imidazol-
 4-il}-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido

pentanóico {1-[2-(3-piridin-4-il-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Difluór-fenil)-acetilamino]-ácido

pentanóico [1-(2-flúor-benzil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

5 (S)-2-[2-(3,5-Difluór-fenil)-acetilamino]-ácido

pentanóico [1-(3-flúor-benzil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Difluór-fenil)-acetilamino]-ácido

pentanóico [1-(4-metil-benzil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Difluór-fenil)-acetilamino]-ácido

10 pentanóico [1-(4-metóxi-benzil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Difluór-fenil)-acetilamino]-ácido

pentanóico [1-(4-ter-butil-benzil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Difluór-fenil)-acetilamino]-ácido

pentanóico [1-(1-pirrolidin-1-ilmetil-Ciclobutil)-1H-imida-

15 zol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Difluór-fenil)-acetilamino]-ácido

pentanóico [1-(1-dimetilaminometil-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Difluór-fenil)-acetilamino]-ácido

20 pentanóico [1-(1-piperidin-1-ilmetil-Ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Difluór-fenil)-acetilamino]-ácido

pentanóico [1-(1-morfolin-4-ilmetil-Ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

25 (S)-2-[2-(3,5-Difluór-fenil)-acetilamino]-ácido

pentanóico (1-{1-[(2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il]metil}-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Difluór-fenil)-acetilamino]-ácido

pentanóico (1-{1-[(2,2,2-trifluor-etilamino)-metil]-ciclobu-
til}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Difluór-fenil)-acetilamino]-ácido
pentanóico (1-{1-[(R)-1-cicloexil-etilamino)-metil]-ciclo-
5 butil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(5,7-Difluór-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-
ilamino)-ácido pentanóico [1-(1-pirrolidin-1-ilmetil-
ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Difluór-fenil)-acetilamino]-ácido
10 pentanóico (1-{1-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-ciclobu-
til}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Difluór-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-
ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-[(2,2,2-trifluor-etilamino)
metil]ciclobutil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

15 (S)-2-(6,8-Difluór-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-
ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-[(2,2-dimetil-propilamino)-
metil]-ciclobutil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Difluór-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-
ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-[(R)-1-cicloexil-etilamino)
20 -metil]-ciclobutil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Difluór-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-
ilamino)-ácido pentanóico [1-(1-dimetilaminometil-ciclobutil)
-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-(6,8-Difluór-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-
25 ilamino)-ácido pentanóico [1-(1-piperidin-1-ilmetil-ciclobu-
til)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-(6,8-Difluór-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-
ilamino)-ácido pentanóico [1-(1-morfolin-4-ilmetil-ciclobu-

til)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-[(2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il]metil}-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il)-amida;

5 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[2-((R)-1-cicloexil-etilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1,1-dimetil-2-[(tetraidro-10 piran-4-ilmetil)-amino]-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{2-[(1-hidróxi-cicloexilmetil)-amino]-1,1-dimetil-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{2-[(4-hidróxi-tetraidro-piran-15 4-ilmetil)-amino]-1,1-dimetil-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[2-(2-metóxi-2-metil-propilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il)-amida;

20 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1,1-dimetil-2-[(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-amino]-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[2-(cicloexilmetil-amino)-1,1-25 dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico {1-[2-((R)-1-cicloexil-etilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico [1-{1,1-dimetil-2-[(tetraidro-piran-4-ilmetil)-amino]-etil}-1H-imidazol-4-il]-amida;

5 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico [1-[3-((S)-1-fenil-etilamino)-butil]-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-(Diciclopropilmetil-amino)-ácido pentanóico [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

10 (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico [1-(1-hidroximetil-Ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico [1-(2-hidroximetil-Ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-
15 amida;

(S)-2-(5,7-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico [1-(1-hidroximetil-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(2,4-Diflúor-fenil)-2-hidróxi-etilamino]-
20 ácido pentanóico [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(3,4-Diflúor-fenil)-2-hidróxi-etilamino]-ácido pentanóico [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

25 (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-2-hidróxi-etilamino]-ácido pentanóico [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(2,4-Diflúor-fenil)-2-hidróxi-etilamino]-

ácido pentanóico {1-[2-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-[1-hidróxi-cicloexilmetil]-amino]-ácido pentanóico [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-((R)-1-fenil-etilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-(3-metil-benzilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-(2-hidróxi-2-fenil-etilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-(2-cloro-benzilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-(3,4-diidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-(indan-2-ilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-(1-metoximetil-propilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-(4-Cloro-benzilamino)-pro-

pil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-(2-metil-benzilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

5 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-(2-metóxi-etilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{3-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-propil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

10

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-((S)-1-p-tolil-etilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-(4-metóxi-benzilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

15

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-(ciclopropilmetil-amino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

20 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-(4-metil-benzilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[1-metil-1-(metil-fenetil-carbamoil)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

25

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[1-(1,3-diidro-isobenzofuran-5-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[1-(indan-1-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

5 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(3-piridin-4-il-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-[2-(3-flúor-fenil)-etilcarbamoil]-1-metil-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

10 (S)-2-(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[2-(3-Ciano-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxo-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-metil-1-[metil-(tetraidro-15 piran-2-ilmetil)-carbamoil]-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-[etila-(2-pirazol-1-il-etil)-carbamoil]-1-metil-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

20 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-[(furan-2-ilmetil)-carbamoil]-1-metil-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

25 (S)-2-(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{2-[3-(acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-1,1-dimetil-2-oxo-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[1-metil-1-((3R,4S)-4-metil-sulfanil-tetraidro-furan-3-ilcarbamoil)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

5 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[2-(4-acetil-[1,4]diazepan-1-il)-1,1-dimetil-2-oxo-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-metil-1-[1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-etilcarbamoil]-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

10

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[1-(3-metóxi-propilcarbamoil)-1-metil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-metil-1-[(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilmetil)-carbamoil]-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

15

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-[(2-Ciano-etil)-metil-carbamoil]-1-metil-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

20

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[1,1-dimetil-2-(3-metil-5,6-diidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-2-oxo-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

25 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-metil-1-[metil-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-carbamoil]-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-

ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-[(2-dietilamino-etil)-metil-carbamoil]-1-metil-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-indan-1-il-isobutiramida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-N-{1-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(3-piridin-4-il-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-propionamida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-N-{1-[2-(4-hidroximetil-4-metil-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxo-etil]-1H-imidazol-4-il}-propionamida;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-metil-N-fenetil-isobutiramida;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-etila-N-(2-pirazol-1-il-etil)-isobutiramida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-N-{1-[2-(4-hidroximetil-4-metil-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxo-etil]-1H-imidazol-4-il}-propionamida;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-(4-metil-benzil)-isobutiramida;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-(1,3-diidroisobenzofuran-5-il)-isobutiramida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-N-{1-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-

il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-propionamida;

(S)-N-{1-[2-(3-Ciano-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxo-etil]-1H-imidazol-4-il}-2-(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionamida;

5 (S)-N-(1-{2-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-1,1-dimetil-2-oxo-etil}-1H-imidazol-4-il)-2-(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionamida;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-((1R,2S)-2-
10 hidroximetil-cicloexil)-isobutiramida;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-isobutiramida;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-((S)-2-metóxi-
15 xi-1-metil-etil)-isobutiramida;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-(3-metóxi-propil)-isobutiramida;

20 2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-[1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-etil]-isobutiramida;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-(3-imidazol-
25 1-il-propil)-isobutiramida;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-(3-morfolin-4-il-propil)-isobutiramida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico [1-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido
5 pentanóico [1-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[1-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

10 (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico {1-[1-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico [1-(2-pirrolidin-1-ilmetil-Ciclobutil)-1H-
15 imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico [1-(2-pirrolidin-1-ilmetil-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-(1,2,3,4-Tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido
20 pentanóico (1-{1,1-dimetil-2-[(tetraidro-piran-4-ilmetil)-amino]-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[2-(2-etóxi-etilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

25 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-N-{1-[2-(2-etóxi-etilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-propionamida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-

ilamino)-ácido pentanóico (1-{2-[(1-hidróxi-cicloexilmetil)-carbamoil]-1,1-dimetil-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-[(1-hidróxi-cicloexilmetil)-carbamoil]-1-metil-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-metil-1-[(tetraidro-piran-4-ilmetil)-carbamoil]-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[1-metil-1-(2-metil-benzilcarbamoil)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[1-(2-metóxi-1-metil-etilcarbamoil)-1-metil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-metil-2-[(tetraidro-piran-4-ilmetil)-amino]-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{2-[(1-hidróxi-cicloexilmetil)-amino]-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{2-[(4-hidróxi-tetraidro-piran-4-ilmetil)-amino]-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{2-[(tetraidro-piran-4-ilmetil)-amino]-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{2-[(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-

amino]-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-{2-[(1-hidróxi-cicloexilmetil)-amino]-1-metil-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

5 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[2-(2-etóxi-etilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico [1-(3-benzilamino-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

10

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[1,1-dimetil-3-[(piridin-2-il)-metil]-amino]-propil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[1,1-dimetil-3-((S)-2,2,2-trifluor-1-fenil-etilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

15

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[1,1-dimetil-3-((R)-1-fenil-etilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

20 (S)-2-(2-Trifluormetil-benzilamino)-ácido pentanóico {1-t2-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-{[(2-Flúor-3-trifluormetil-fenil)metil]-amino}-ácido pentanóico {1-[2-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

25

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

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-N-{1-[2-((2S,6R)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-2-fenil-acetamida;

5 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-N-{1-[2-(2,2-dimetil-propilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-2-fenil-acetamida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico (1-indan-1-il-1H-imidazol-4-il)-amida;

10 (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico [(S)-1-((1S,2R)-2-hidróxi-indan-1-il)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico [(R)-1-((1R,2S)-2-hidróxi-indan-1-il)-1H-imidazol-4-il]-amida;

15 (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico {1-[1-(4-flúor-fenil)-2-hidróxi-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico {(R)-1-[(R)-1-(4-flúor-fenil)-2-hidróxi-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

20

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico [1-(2-hidroximetil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-N-{1-[2-(2,2-dimetil-propilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-2-fenil-acetamida;

25

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {(S)-1-[2-(2,2-dimetil-propilamino)-1-fenil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {(S)-1-[2-(2,2-dimetil-propilamino)-1-fenil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-N-{1-[2-(2,2-dimetil-propilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-2-(4-flúor-fenil)-acetamida;

2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-N-{1-[2-(2,2-dimetil-propilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-2-piridin-3-il-acetamida;

10 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{2-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-fenil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{2-[(2-hidróxi-butilamino)-metil]-fenil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

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

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico [1-(2-flúor-benzil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico [1-(3-fluorc~benzil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico [1-(4-metil-benzil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

25 (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico [1-(4-metóxi-benzil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico [1-(4-ter-butyl-benzil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico [1-(1-hidroximetil-Ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

5 (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico [1-(2-hidroximetil-Ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico [1-(1-pirrolidin-1-ilmetil-Ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

10 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[2-((R)-1-cicloexil-etilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico {1-[2-((R)-1-cicloexil-etilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

15

(S)-2-[2-(2,4-Diflúor-fenil)-2-hidróxi-etilamino]-ácido pentanóico [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(3,4-Diflúor-fenil)-2-hidróxi-etilamino]-ácido pentanóico [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

20

(S)-2-(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1,1-dimetil-2-[(tetraidro-piran-4-ilmetil)-amino]-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

25 (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico (1-{1,1-dimetil-2-[(tetraidro-piran-4-ilmetil)-amino]-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-

ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-((S)-1-fenil-etilamino)-butil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico [1-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico [1-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-2-hidróxi-etilamino]-ácido pentanóico [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(2,4-Diflúor-fenil)-2-hidróxi-etilamino]-ácido pentanóico {1-[2-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico {1-[2-(octaidro-pirazino[1,2-a]azepin-2-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico {1-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetil-metil-amino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico {1-[2-(2-metóxi-1-metil-etilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

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

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico [1-(2-benzilamino-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

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

5 (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico {1-[2-((1R,2S)-2-hidroxiometil-cicloexilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico {1-[(4aS,8aS)-2-(octaidro-isoquinolin-2-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

10 (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico {1-[2-(3-isopropoxi-propilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico {1-[2-(octaidro-isoquinolin-2-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

15

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico {1-[2-(3,4,5,6-tetraidro-2H-[4,4]-bipiridinil-1-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

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

20

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico {1-[2-(indan-1-ilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

25 (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico {1-[2-(benzil-metil-amino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido

pentanóico {1-[2-(indan-2-ilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-
amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido
pentanóico {1-[2-(3,4-diidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-1H-
5 imidazol-4-il}-amida;

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

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido
10 pentanóico {1-[2-(3-benzil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-imida-
zol-4-il}-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido
pentanóico {1-[2-(3-piridin-2-il-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-
imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido
15 pentanóico {1-[2-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-etil]-1H-
imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido
pentanóico (1-{2-[(2-metanosulfonil-etil)-metil-amino]-etil}
20 -1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido
pentanóico {1-[2-(2-ter-butóxi-etilamino)-etil]-1H-imidazol-
4-il}-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido
25 pentanóico {1-[2-(3-piridin-4-il-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-
imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-[(1-hidróxi-cicloexilmetil)-amino]-ácido
pentanóico [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imida-

zol-4-il]-amida;

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

5 (S)-2-(Diciclopropilmetil-amino)-ácido pentanóico [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-((R)-1-fenil-etilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

10

(S)-2-(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{2-[(1-hidróxi-cicloexilmetil)-amino]-1,1-dimetil-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-N-{1-[2-((2S,6R)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-2-fenil-acetamida;

15

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{2-[(4-hidróxi-tetraidro-piran-4-ilmetil)-annino]-1,1-dimetil-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

20 (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico [1-(1-dimetilaminometil-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico [1-(1-piperidin-1-ilmetil-Ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

25

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico [1-(1-morfolin-4-ilmetil-Ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico (1-{1-[(2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il]metil}-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il)-amida;

5 (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico (1-{1-[(2,2,2-trifluor-etilamino)-metil]-ciclobutil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico (1-{1-[(R)-1-cicloexil-etilamino)-metil]-ciclobutil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

10 (S)-2-(5,7-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico [1-(1-hidroximetil-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-(5,7-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico [1-(1-pirrolidin-1-ilmetil-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

15

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico (1-{1-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-ciclobutil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-N-{1-[2-(2,2-dimetil-propilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-2-fenil-acetamida;

20

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[1-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

25 (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico {1-[1-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-

ilamino)-ácido pentanóico {1-[2-(2-metóxi-2-metil-propilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1,1-dimetil-2-[(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-amino]-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[2-(cicloexilmetil-amino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-metil-2-[(tetraidro-piran-4-ilmetil)-amino]-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico (1-indan-1-il-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico [(S)-1-((1S,2R)-2-hidróxi-indan-1-il)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico [(R)-1-((1R,2S)-2-hidróxi-indan-1-il)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico [1-(2-pirrolidin-1-ilmetil-Ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico [1-(2-pirrolidin-1-ilmetil-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico {1-[1-(4-fluor-fenil)-2-hidróxi-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-(3-metil-benzilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

5 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-(2-hidróxi-2-fenil-etilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-(2-Cloro-benzilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

10 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-(3,4-diidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-(indan-2-ilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

15

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-(1-metoximetil-propilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-(4-Cloro-benzilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

20

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-(2-metil-benzilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

25 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-(2-metóxi-etilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-

ilamino)-ácido pentanóico (1-{3-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-propil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-((S)-1-p-tolil-etilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-(4-metóxi-benzilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-(ciclopropilmetil-amino)-propil]-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[3-(4-metil-benzilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{2-[(1-hidróxi-cicloexilmetil)-carbamoil]-1,1-dimetil-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(1,2,3,4-Tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1,1-dimetil-2-[(tetraidro-piran-4-ilmetil)-amino]-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{2-[(1-hidróxi-cicloexilmetil)-amino]-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-[(2,2,2-trifluor-etilamino)-metil]-ciclobutil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-[1,1-dimetil-propilamino]-

metil}-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-[(R)-1-cicloexil-etilamino)-metil]-ciclobutil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

5 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico [1-(1-dimetilaminometil-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico [1-(1-piperidin-1-ilmetil-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

10

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico [1-(1-morfolin-4-ilmetil-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-[(2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)metil]-ciclobutil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

15

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{2-[(4-hidróxi-tetraidro-piran-4-ilmetil)-amino]-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

20 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{2-[(tetraidro-piran-4-ilmetil)-amino]-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{2-[(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-amino]-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

25

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{2-[(1-hidróxi-ciclohexilmetil)-amino]-1-metil-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1,1-dimetil-3-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-propil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

5 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-[(1-hidróxi-cicloexilmetil)-carbamoil]-1-metil-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-{[(2-Flúor-3-trifluormetil-fenil)metil]-amino}-ácido pentanóico {1-[2-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

10 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[1,1-dimetil-3-((S)-2,2,2-trifluor-1-fenil-etilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[1,1-dimetil-3-((R)-1-fenil-etilamino)-propil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

15

(S)-2-(2-Trifluormetil-benzilamino)-ácido pentanóico {1-[2-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-metil-1-[(tetraidro-piran-4-ilmetil)-carbamoil]-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

20

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[2-(2-etóxi-etilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

25 (S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido pentanóico {(R)-1-[(R)-1-(4-flúor-fenil)-2-hidróxi-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-ácido

pentanóico [1-(2-hidroximetil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[2-(2-etóxi-etilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

5 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-N-{1-[2-(2-etóxi-etilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-propionamida;

(S)-2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-N-{1-[2-(2,2-dimetil-propilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-2-fenil-acetamida;

10 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico ácido {1-[1-metil-1-(2-metil-benzilcarbamoil)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico ácido {1-[1-(2-metóxi-1-metil-etilcarbamoil)-1-metil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {(S)-1-[2-(2,2-dimetil-propilamino)-1-fenil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

20 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico [1-(3-benzilamino-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{2-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-fenil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

25 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {(S)-1-[2-(2,2-dimetil-propilamino)-1-fenil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{2-[(2-hidróxi-butilamino)-metil]-fenil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-N-{1-[2-(2,2-dimetil-propilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-2-piridin-3-il-acetamida;

2-[2-(3,5-Diflúor-fenil)-acetilamino]-N-{1-[2-(2,2-dimetil-propilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-2-(4-flúor-fenil)-acetamida;

10 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[1-metil-1-(metil-fenetil-carbamoil)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[1-(1,3-diidro-isobenzofuran-5-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[1-(indan-1-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

20 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(3-piridin-4-il-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-[2-(3-flúor-fenil)-etilcarbamoil]-1-metil-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

25 2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-indan-1-il-isobutiramida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-

ilamino)-ácido pentanóico {1-[2-(3-Ciano-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxo-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-metil-1-[metil-(tetraidro-
5 piran-2-ilmetil)-carbamoil]-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-[etila-(2-pirazol-1-il-etil)-carbamoil]-1-metil-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(2-fenil-
10 pirrolidin-1-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-N-{1-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(3-piridin-4-il-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-propionamida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-[(furan-2-ilmetil)-carbamoil]-1-metil-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico (1-{2-[3-(acetil-metil-amino)-
20 pirrolidin-1-il]-1,1-dimetil-2-oxo-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[1-metil-1-((3R,4S)-4-metilsulfanil-tetraidro-furan-3-ilcarbamoil)-etil]-1H-imidazol-4-il}-
25 amida;

(S)-2-(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[2-(4-acetil-[1,4]diazepan-1-il)-1,1-dimetil-2-oxo-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-[2-(3-flúor-fenil)-etil]-isobutiramida;

5 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-{1-metil-1-[1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-etilcarbamoil]-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-metil-N-fenetil-isobutiramida;

10 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[1-(3-metóxi-propilcarbamoil)-1-metil-etil]-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-{1-metil-1-[(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-carbamoil]-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

15

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-{1-[(2-Ciano-etil)-metil-carbamoil]-1-metil-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

20 2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-etila-N-(2-pirazol-1-il-etil)-isobutiramida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-[1,1-dimetil-2-(3-metil-5,6-diidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-2-oxo-etil]-1H-imidazol-4-il)-amida;

25

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-ácido pentanóico {1-{1-metil-1-[metil-(1-metil-1H-

imidazol-2-ilmetil)-carbamoil]-etil}-1H-imidazol-4-il)-
amida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-
ilamino)-N-{1-[2-(4-hidroximetil-4-metil-piperidin-1-il)-
5 1,1-dimetil-2-oxo-etil]-1H-imidazol-4-il}-propionamida;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-nafta-
len-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-(4-metil-
benzil)-isobutiramida;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-nafta-
10 len-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-(1,3-diidro-
isobenzofuran-5-il)-isobutiramida;

(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-
ilamino)-N-{1-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-
-etil]-1H-imidazol-4-il}-propionamida;

15 (S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-
ilamino)-ácido pentanóico (1-{1-[(2-dietilamino-etil)-metil-
carbamoil]-1-metil-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida;

(S)-N-{1-[2-(3-Ciano-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-
2-oxo-etil]-1H-imidazol-4-il}-2-(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetrai-
20 dro-naftalen-2-ilamino)-propionamida;

(S)-N-(1-{2-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-
il]-1,1-dimetil-2-oxo-etil}-1H-imidazol-4-il)-2-(6,8-diflúor
-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionamida;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-nafta-
25 len-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-((1R,2S)-2-
hidroximetil-cicloexil)-isobutiramida;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-nafta-
len-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-(3-metil-[1,

2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-isobutiramida;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-((S)-2-metóxi-1-metil-etil)-isobutiramida;

5 2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-(3-nnetoxi-propil)-isobutiramida;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-[1-(1-metil-10 1H-pirazol-4-il)-etil]-isobutiramida;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-(3-imidazol-1-il-propil)-isobutiramida;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-N-(3-morfolin-15 4-il-propil)-isobutiramida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(2-{[(1-hidroxicicloexil)metil]amino}-il-dimetile-til)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida;

20 N-2-[(3,5-difluorfenil)acetil]-N-{1-[1-(piperidin-1-ilmetil)ciclobutil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[1-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida;

25 N-2-[(3,5-difluorfenil)acetil]-N-[1-(1-{[(2,2-dimetilpropil)amino]metil}ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(3,5-difluorfenil)acetil]-N-[1-(1-{[(2,2-di-

metilpropil) amino] metil} ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(1-{[(22-dimetilpropil) amino] metil} ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{1,1-dimetil-2-[(2-metilbenzil) amino]-2-oxoetil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{1-metil-2-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil) amino]etil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{2-[(3-metoxipropil) amino]-1,1-dimetil-2-oxoetil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(2-{[(2-hidroxibutil) amino] metil} fenil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida;

ter-butila 3-{[4-({N-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalil} amino)-1H-imidazol-1-il]-metil}azetidín-1-carboxilato;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{[1-(2,2-dimetilpropil)azetidín-3-il]metil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

2-[4-({(2S)-2-[(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il) amino]-2-fenilacetil} amino)-1H-imidazol-1-il]-N-(2,2-dimetilpropil)-2-metilpropanamida;

N-(2-clorobenzil)-2-[4-({(2S)-2-[(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il) amino]-2-fenilacetil} amino)-1H-

imidazol-1-il]-2-metilpropanamida;

2-[4-((2S)-2-[(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il)amino]-2-fenilacetil)amino)-1H-imidazol-1-il]-N-(2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilpropanamida;

5 N-[(1R)-1-cicloexiletil]-2-[4-((2S)-2-[(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il)amino]-2-fenilacetil)amino)-1H-imidazol-1-il]-2-metilpropanamida;

(2S)-2-[(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il)amino]-N-{1-[1,1-dimetil-2-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-1H-imidazol-4-il}-2-fenilacetamida;

10

2-[4-((2S)-2-[(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il)amino]-2-fenilacetil)amino)-1H-imidazol-1-il]-2-metil-N-(2-metilcicloexil)propanamida;

(2S)-2-[(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il)amino]-N-{1-[1,1-dimetil-2-(2-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-1H-imidazol-4-il}-2-fenilacetamida;

15

(2S)-N-{1-[2-[(1R,4S)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1,1-dimetil-2-oxoetil]-1H-imidazol-4-il}-2-[(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il)amino]-2-fenilacetamida;

20 2-[4-((2S)-2-[(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il)amino]-2-fenilacetil)amino)-1H-imidazol-1-il]-2-metil-N-(tetraidro-2H-piran-4-il)propanamida;

(2S)-2-[(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il)amino]-N-{1-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(3-fenilpirrolidin-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il}-2-fenilacetamida;

25

N-(3,4-difluorbenzil)-2-[4-((2S)-2-[(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il)amino]-2-fenilacetil)amino)-1H-imidazol-1-il]-2-metilpropanamida;

(2S)-2-[(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il)amino]-N-[1-(1,1-dimetil-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletíl)-1H-imidazol-4-il]-2-fenilacetamida;

2-[4-((2S)-2-[(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il)amino]-2-fenilacetil)amino)-1H-imidazol-1-il]-N-(2,2-dimetilpropil)-2-metilpropanamida;

N-cicloexil-2-[4-((2S)-2-[(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il)amino]-2-fenilacetil)amino)-1H-imidazol-1-il]-2-metilpropanamida;

2-[4-((2S)-2-[(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il)amino]-2-fenilacetil)amino)-1H-imidazol-1-il]-2-metil-N-(2-metilbenzil)propanamida;

(2S)-N-(1-{2-[(1S5R)-6-azabicciclo[3,2.1]oct-6-il]-11-dimetil-2-oxoetil}-1H-imidazol-4-il)-2-[(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il)amino]-2-fenilacetamida;

N-(2,4-difluorbenzil)-2-[4-((2S)-2-[(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il)amino]-2-fenilacetil)amino)-1H-imidazol-1-il]-2-metilpropanamida;

(2S)-2-[(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il)amino]-N-{1-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(3-piridin-4-ilpirrolidin-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il}-2-fenilacetamida;

2-[4-((2S)-2-[(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il)amino]-2-fenilacetil)amino)-1H-imidazol-1-il]-2-metil-N-(4-metilcicloexil)propanamida;

2-[4-((2S)-2-[(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il)amino]-2-fenilacetil)amino)-1H-imidazol-1-il]-2-metil-N-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)propanamida;

N-2-(6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il)-

N-(1-{1,1-dimetil-2-[(2-metilbenzil)amino]-2-oxoetil}-1H-imidazol-4-il)-N-metil-L-serinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{[1-(2,2-dimetilpropil)pirrolidin-2-il]metil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{[1-(2,2-dimetilpropanoil)pirrolidin-2-il]metil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

(2S)-2-{[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]amino}-N-{1-[1-(2,2-dimetilpropil)-2-oxópipiperidin-3-il]-1H-imidazol-4-il}pentanamida

(2S)-N-[1-(1-benzil-2-oxopiperidin-3-il)-1H-imidazol-4-il]-2-{[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]amino}pentanamida

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{[(2S)-1-(2,2-dimetilpropil)azetidin-2-il]metil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-({(2S)-1-[(2S)-2-hidroxibutil]azetidin-2-il}metil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida;

ter-butila 3-{[4-({N-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalil}amino)-1H-imidazol-1-il]metil}-3-hidroxiazetidin-1-carboxilato

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{[1-(2,2-dimetilpropil)-3-hidroxiazetidin-3-il]metil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

N-{1-[(3S,4R)-1-benzil-4-{2-[(2,2-dimetilpropil)amino]etil}pirrolidin-3-il]-1H-imidazol-4-il}-N-2-[(2S)-6,8-

diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(2-{t(2,2-dimetilpropil)amino}metil)-4,5-difluorfenil]-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida;

5 N-{1-[2-({3-[acetil(metil)amino]pirrolidin-1-il}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida;

N-{1-[2-({[(1R,2R)-2-(benziloxilciclopentil)amino]metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida;

10 N-(1-{2-[(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)metil]fenil}-1H-imidazol-4-il)-N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-({[2-(3-hidroxipiperidin-1-il)etil]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-({[(1-etilpiperidin-3-il)metil]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida;

20 N-{1-[2-({[(3R)-1-acetilpirrolidin-3-il]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{2-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]fenil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

25 N-2-t(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-({[(1S,2R)-2-hidroxi-2,3-diidro-1H-inden-1-il]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida;

5 N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-t1-(2-{[(2-morfolin-4-iletíl)amino]metil}fenil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-({[2-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)etil]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida;

10 N-(1-{2-[(biciclo[1,1,1]pent-1-ilamino)metil]fenil}-1H-imidazol-4-il)-N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(2-{[(2-propoxietil)amino]metil}fenil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida;

15 4-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-({[(1-isobutirilpiperidin-3-il)metil]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida;

N-{1-[2-({[(1R,2R)-2-(benziloxilcicloexil)amino]metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida;

20 -tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-({[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida;

25 N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-(2,3-diidro-1H-indol-1-ilmetil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida;

N-[1-(2-{[(2,4-difluorbenzil)amino]metil}fenil)-

1H-imidazol-4-il]-N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-({[2-(2-fluorfenoxietil)amino]metil)fenil]-1H-
5 imidazol-4-il]-L-norvalinamida;

N-{1-t2-({[2-(dietilamino)etil]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il]-N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-({[2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)etil]amino}me-
10 til)fenil]-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-({[2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etil]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-({[2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)etil]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-({[1-(hidroximetil)pentil]amino}metil)fenil]-1H-
20 imidazol-4-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(2-({[2-isopropoxietil]amino}metil)fenil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-({[(1R)-1-(hidroximetil)propil]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida;

N-{1-[2-({[1-(4-clorobenzil)-2-hidroxietil]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il]-N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4

-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-({[(1,3-dimetilpirrolidin-3-il)metil]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida;

5 N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-({[(1,3-dimetilpirrolidin-3-il)metil]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida;

N-(1-{2-[(4-acetilpiperazin-1-il)metil]fenil}-1H-imidazol-4-il)-N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida;

10

N-{1-[2-({[(1-ter-butil-5-oxopirrolidin-3-il)metil]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(2-({[(2-metoxietil)amino]metil}fenil)-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

15

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(2-({[(2-etoxietil)amino]metil}fenil)-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

20 N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-({[2-(diisopropilamino)etil]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-({[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida;

25

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-({[(1S)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-({[(1S)-1-metil-2-(metilamino)-2-oxoetil]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida;

5 N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-({[2-(dimetilamino)-1-metiletíl]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{2-[(3-metil-5,6-diidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metil]fenil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

10 N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-({[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida;

15 N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(2-({[2-fenoxietil]amino}metil)fenil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(2-({[metila(1-metilpirrolidin-3-il)amino]metil}fenil)-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

20 N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(2-({[(2,2,2-trifluoretíl)amino]metil}fenil)-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-({[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida;

25 N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-({[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-

il]-N-(1-{2-[(2,3-diidro-1H-inden-2-ilamino)metil]fenil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

N-{1-[2-({[2-(acetilamino)etil]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-({[2-(dimetilamino)etil]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida;

N-{1-[2-({[(1R)-1-benzil-2-hidroxietil]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(2-({[2-metilcicloexil]amino}metil)fenil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-({[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida;

N-{1-[2-({[3-(benziloxil-2-hidroxipropil]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(2-({[2-hidróxi-3-fenoxipropil]amino}metil)fenil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida;

N-(1-{2-[(ter-butilamino)metil]fenil}-1H-imidazol-4-il)-N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-

L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-({[(5-metilisoxazol-3-il)metil]amino)metil}fenil]-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida;

5 N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{2-([[(2R)-1-etilpirrolidin-2-il]metil]amino)metil}fenil)-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

N-(1-{2-([2-[butila(metil)amino]etil]amino)metil}fenil)-1H-imidazol-4-il)-N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetra-
10 idronaftalen-2-il]-L-norvalinamida;

N-(1-{2-([2-[butila(metil)amino]etil]amino)metil}fenil)-1H-imidazol-4-il)-N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{2-[(prop-2-il-1-ilamino)metil]fenil)-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-({[(3-etilisoxazol-5-il)metil]amino)metil}fenil]-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida;

20 N-{1-[2-([2-(dietilamino)etil](metil)amino)metil}fenil]-1H-imidazol-4-il)-N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida;

N-[1-(2-([2-(ter-butoxi)etil]amino)metil}fenil)-1H-imidazol-4-il]-N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida;

25 N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{2-([[(2S)-1-etilpirrolidin-2-il]metil]amino)metil}fenil)-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-({[1-(2,2-dimetilpropanoil)pirrolidin-3-il]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida;

5 N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-({[1-(hidroximetil)butil]amino}metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(2-({[1-(1,1-dioxidotetraidro-3-tienil)amino]metil)fenil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida;

10 N-[1-(2-({[1R]-1-cicloexiletil]amino)-1,1-dimetil-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-il]-N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(3-fenilpirrolidin-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida;

15

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(1,1-dimetil-2-({[5-metil-2-furil]metil]amino)-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(2-({[1-(metoximetil)propil]amino)-1,1-dimetil-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida;

20

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(2-({[1-(metoximetil)propil]amino)-1,1-dimetil-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida;

25 N-(1-{2-[(3,4-difluorbenzil)amino]-1,1-dimetil-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-il)-N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-

il]-N-(1-{2-[(4-fluorbenzil)amino]-1,1-dimetil-2-oxoetil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(2-{[2-(2-furil)etil]amino}-1,1-dimetil-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida;

N-(1-{2-[benzil(etil)amino]-1,1-dimetil-2-oxoetil}-1H-imidazol-4-il)-N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(1,1-dimetil-2-{metil[2-(1H-pirazol-1-il)etil]amino}-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida;

N-[1-(2-{[(1S)-1-cicloexiletil]amino}-1,1-dimetil-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-il]-N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida;

N-(1-{2-[(2,4-difluorbenzil)amino]-1,1-dimetil-2-oxoetil}-1H-imidazol-4-il)-N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{1,1-dimetil-2-[metila(2-piridin-2-iletil)amino]-2-oxoetil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(2-{[(4-hidroxitetraidro-2H-tiopiran-4-il)metil]amino}etil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{2-[(2-metóxi-1-metiletil)amino]etil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{2-[(2-metóxi-1-metiletil)amino]etil}-1H-imidazol-

4-il)-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{2-[(3-etoxipropil) amino]etil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

5 N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{2-[(3-metoxipropil) amino]etil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{2-[(2-isopropoxietil) amino]etil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

10

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{2-[(2-isopropoxietil) amino]etil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(2-{[(2S)-tetraidrofurano-2-ilmetil] amino}etil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida;

15

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(2-{[(2S)-tetraidrofurano-2-ilmetil] amino}etil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida;

N-[1-(2-{[(1R)-1-cicloexiletil] amino}etil)-1H-imidazol-4-il]-N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida;

20

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{2-[(3-isopropoxipropil) amino]etil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

25

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(2-{[2-(metiltio)etil] amino}etil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{2-[(tetraidro-2H-piran-3-ilmetil)amino]etil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

5 N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(2-{[(2R)-tetraidrofurano-2-ilmetil]amino}etil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{2-[(2-metoxietil)amino]etil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

10 N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-({1-[(2S)-2-hidroxibutil]pirrolidin-2-il}metil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida;

15 N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{[1-(2,2-dimetilpropil)-3-hidroxipiperidin-3-il]metil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-({1-[(2S)-2-hidroxibutil]pirrolidin-2-il}metil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida;

20 N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-({[(1,3-dimetilpirrolidin-3-il)metil]amino}metil)-4,5-difluorfenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida;

N-(1-{2-[(2-[butila(metil)amino]etil)amino]metil}-45-difluorfenil}-1H-imidazol-4-il)-N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida;

25 N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[1-(2,2-dimetilpropil)-2-oxopirrolidin-3-il]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-

il]-N-(1-{(1S)-2-[(3-metoxipropil)amino]-1-metiletil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-({[(1-hidroxicicloexil)metil]amino}carbonil)ciclobutil]}=1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida;

N-[1-(2-{[(3,4-difluorbenzil)amino]carbonil}ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{2-[(2-metilbenzil)amino]-2-oxoetil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{2-oxo-2-[(tetraidro-2H-piran-2-ilmetil)amino]etil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

N-(1-{2-[(3,4-difluorbenzil)amino]-2-oxoetil}-1H-imidazol-4-il)-N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida;

N-[1-(2-{[(1S)-1-cicloexiletil]amino}-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-il]-N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{2-[(4-fluorbenzil)amino]-2-oxoetil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(2-{[2-(2-furil)etil]amino}-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{2-[metila(2-piridin-2-iletil)amino]-2-oxoetil}-1H-

imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(2-[(5-metil-2-furil)metil]amino)-2-oxoetil]-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida;

5 N-(1-{2-[(24-difluorbenzil)amino]-2-oxoetil}-1H-imidazol-4-il)-N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida;

N-[1-(2-[(1R)-1-cicloexiletíl]amino)-2-oxoetil]-1H-imidazol-4-il]-N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(2-oxo-2-[(2R)-tetraidrofurano-2-ilmetil]amino)etil]-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida;

N-(1-{2-[benzil(etil)amino]-2-oxoetil}-1H-imidazol-4-il)-N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[1-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)azetidin-3-il]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida;

20 N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-((2S)-1-[(2S)-2-hidroxipropil]azetidin-2-il)metil]-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-([1-(trifluoracetil)pirrolidin-3-il]amino)metil]fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[2-([1-(2,2,2-trifluoretil)pirrolidin-3-il]amino)metil]fenil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{2-[(3-metoxipropil)amino]-1-metil-2-oxoetil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

5 N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{2-[(tetraidro-2H-piran-4-ilamino)metil]fenil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(2-{[4-(2,2,2-trifluoretil)piperazin-1-il]metil}fenil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida;

10 N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-[1-(2-{[4-(trifluoracetil)piperazin-1-il]metil}fenil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida;

15 N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{(1S)-2-[(2-metoxietil)amino]-1-metiletil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[(1S)-1-metil-2-{metil[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]amino}etil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida;

20 N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[(1S)-1-metil-2-(5-oxo-14-diazepan-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[(1S)-1-metil-2-{metil[2-(1H-pirazol-4-il)etil]amino}etil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida;

25 N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{(1S)-2-[(3-etóxi-2-hidroxipropil)amino]-1-metiletil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-

il]-N-(1-{(1S)-2-[(2-metóxi-1-metiletil)amino]-1-metiletil}-
1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-
il]-N-{1-[(1S)-2-{[(1S)-2-metóxi-1-metiletil]amino}-1-metile-
5 til]-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-
il]-N-{1-[(1S)-1-metil-2-{metil[(1-metil-1H-imidazol-2-il)me-
til]amino}etil]-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-
10 il]-N-{1-[2-({[1-(trifluoracetil)piperidin-4-il]amino}metil)
fenil]-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-
il]-N-[1-(2-{[(1-hidroxiciclopentil)metil]amino}-1,1-dimetil-
-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

15 N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-
il]-N-(1-{2-[4-(2-metoxietoxilpiperidin-1-il)-1,1-dimetil-2-
oxoetil]-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-
il]-N-[1-(2-{[(1-hidroxiciclobutil)metil]amino}-1,1-dimetil-
20 2-oxoetil)-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-
il]-N-(1-{2-[(2-hidróxi-2-fenilpropil)(metil)amino]-1,1-dime-
til-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-
25 il]-N-[1-(2-{[(1-hidroxiciclopentil)metil]amino}-1-metil-2-
oxoetil)-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-
il]-N-[1-(2-{[(1-hidroxiciclobutil)metil]amino}-1-metil-2-

oxoetil)-1H-imidazol-4-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{2-[(2-hidróxi-2-fenilpropil)(metil)amino]-1-metil-2-oxoetil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvairinamida;

5 N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{1-metil-2-oxo-2-[(tetraidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-ilmetil)amino]etil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{2-[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

10 N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[1-({[1-(metoximetil)propil]amino}carbonil)propil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[1-({[1-(metoximetil)propil]amino}metil)propil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida;

15 N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[1-({[1-(metoximetil)propil]amino}carbonil)ciclobutil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida;

20 N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[1-({[1-(metoximetil)propil]amino}carbonil)ciclobutil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida;

N-{1-[(1-benzil-4-etilazetidín-2-il)metil]-1H-imidazol-4-il}-N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida;

25 N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-{1-[1-({[1-(hidroxíciclobutil)metil]amino}carbonil)propil]-1H-imidazol-4-il}-L-norvalinamida;

N-{1-[(4-benzilmorfolin-3-il)metil]-1H-imidazol-4-il}-N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida;

5 N-(1-{[4-(ciclopropilmetil)morfolin-3-il]metil}-1H-imidazol-4-il)-N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{1-[(dimetilamino)metil]ciclopropil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida;

10 N-{1-[(4-benzilmorfolin-2-il)metil]-1H-imidazol-4-il}-N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-L-norvalinamida;

N-2-[(2S)-6,8-diflúor-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-N-(1-{1-[(isopropilamino)metil]ciclopropil}-1H-imidazol-4-il)-L-norvalinamida; e seus sais farmaceuticamente
15 aceitáveis.

14. Composição farmacêutica para o tratamento de uma doença ou condição selecionada do grupo que compreende doença de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditária com
20 amiloidose, angiopatia cerebral amilóide, doença príon-mediada, miosite corpórea de inclusão, derrame, esclerose múltipla, trauma de cabeça, deficiência cognitiva branda e síndrome de Down em um mamífero, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende uma quantidade do composto de acordo com a
25 reivindicação 1 que seja eficaz na inibição da produção da A β -peptídeo ou tratamento de tal doença ou condição, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

15. Composição farmacêutica para o tratamento de uma doença ou condição selecionada do grupo que compreende doença de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditária com amiloidose, angiopatia cerebral amilóide, uma doença prion-
5 mediada, miosite corpórea de inclusão, derrame, esclerose múltipla, trauma de cabeça, deficiência cognitiva branda e síndrome de Down em um mamífero, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende uma quantidade do composto de acordo com a reivindicação 7 que seja eficaz na inibição da produção do
10 A β -peptídeo ou tratamento de tal doença ou condição, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

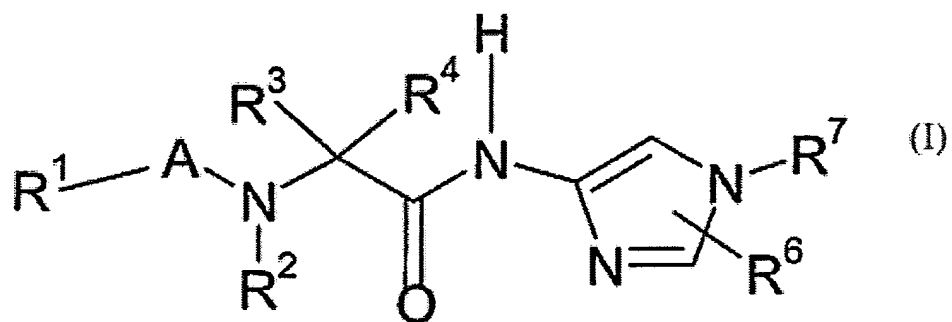
16. Método de tratar uma doença ou condição selecionada do grupo que consiste de doença de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditária com amiloidose, angiopatia
15 cerebral amilóide, doença prion-mediada, miosite corpórea de inclusão, derrame, esclerose múltipla, trauma de cabeça, deficiência cognitiva branda e síndrome de Down em um mamífero, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao referido mamífero uma quantidade do composto
20 de acordo com a reivindicação 1, que seja eficaz na inibição da produção de A β -peptídeo ou tratamento de tal doença ou condição.

17. Método de tratar uma doença ou condição selecionada do grupo que consiste de doença de Alzheimer,
25 hemorragia cerebral hereditária com amiloidose, angiopatia cerebral amilóide, doença prion-mediada, miosite corpórea de inclusão, derrame, esclerose múltipla, trauma de cabeça, deficiência cognitiva branda e síndrome de Down em um

mamífero, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao referido mamífero uma quantidade do composto de acordo com a reivindicação 7 que seja eficaz na inibição da produção de A β -peptídeo ou tratamento de tal doença ou
5 condição.

18. Composição farmacêutica para tratar uma doença ou condição associada com a modulação da via de sinalização "Notch", **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende o composto de Fórmula I de acordo com a reivindicação 1, ou
10 seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

19. Composição farmacêutica para tratar uma doença ou condição associada com a modulação da via de sinalização "Notch", **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende o composto de Fórmula I de acordo com a reivindicação 1, ou
15 seus sais farmaceuticamente aceitáveis.



RESUMO

"COMPOSTOS IMIDAZOL PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS"

A presente invenção está relacionada a compostos
5 de Fórmula (I) onde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 e A são como
definidos. Os compostos de Fórmula (I) possuem atividade de
inibição da produção de A β -peptídeo. A invenção também está
relacionada a composições farmacêuticas e métodos para
tratar doenças e distúrbios, por exemplo, distúrbios
10 neurodegenerativos e/ou neurológicos, por exemplo, doença de
Alzheimer, em um mamífero compreendendo os compostos de
Fórmula (I).