CSA625411

Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE Nº 08-52309

54. TÍTULO "COMPUESTOS 2-AMINO-IMIDAZOL-4-ONA NOVEDOSOS Y SU USO EN LA FRABRICACIÓN DE UN MEDICAMENTO PARA SER USADO EN EL TRATAMIENTO DEL DETERIORO COGNITIVO, LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, NEURODEGENERACIÓN Y DEMENCIA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/4178 // A61K 31/427 ; 31/4439; 31/497 A61K31/506 ; 31/538 // A61P25/16 // A61P25/28

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB y ASTEX THERAPEUTICS LTD.

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA y CAMBRIDGE, REINO UNIDO

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P.53.215

22. BOGOTÁ,D.C. 22 MAYO 2008
202099

(FORMA P 10)

SS

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-052309- -00000-0000
Fecha: 2008-05-22 16:35:59 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 431

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)	Nombre: **ASTRAZENECA AB y ASTEX THERAPEUTICS LTD.** Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia y 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA, Reino Unido. Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia y Cambridge, Reino Unido. Lugar de Constitución: Suecia. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
(3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
(4) INVENTOR(ES) (72)	Nombre: BERG, Stefan; BURROWS, Jeremy; CHESSARI, Gianni; CONGREVE, Miles, Stuart; HEDSTRÖM, Johan; HELLBERG, Sven; HÖGDIN, Katharina; KIHLSTRÖM, Jacob; KOLMODIN, Karin; LINDSTRÖM, Johan; MURRAY, Christopher y PATEL, Sahil. Dirección: AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje y Astex Therapeutics, 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA. Nacionalidad o Domicilio: Suecia y Reino Unido.	

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2006/001317 Fecha: 20/11/06

Publicación Internacional No. WO 2007/058602 A3 Fecha: 24/05/07

(6) Título (54) **"COMPUESTOS 2-AMINO-IMIDAZOL-4-ONA NOVEDOSOS Y SU USO EN LA FABRICACIÓN DE UN MEDICAMENTO PARA SER USADO EN EL TRATAMIENTO DEL DETERIORO COGNITIVO, LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, NEURODEGENERACION Y DEMENCIA"**

(7) Clasificación Internacional (51) A61K 31/4178 // A61K31/427; 31/4439; 31/497; 31/50 A61K31/538 // A61P25/16 // A61P25/28

(8) Prioridad SI ☒ NO ☐

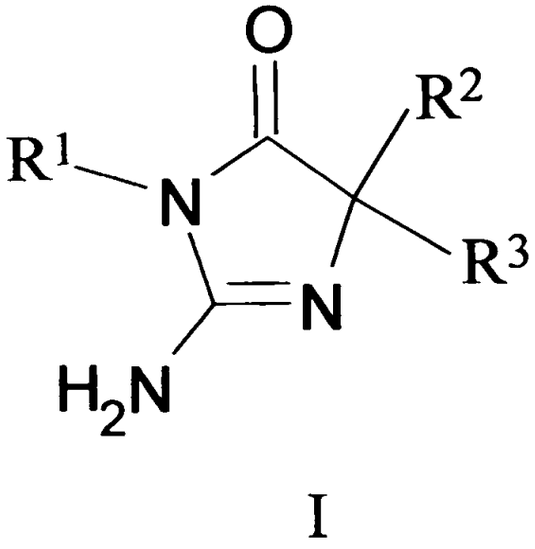
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	21/11/05	60/738,650
US	22/06/06	60/815,746

(9) Comprobante de Pago No. 08-33,096 **Fecha:** 24 de Abril de 2008

(10) **ANEXOS**

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [X] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [X] Documento de Representación Legal. (ASTRAZENECA AB).
- [X] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [ ] Copia del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- [ ] Traducción del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [X] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [X] Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción y Publicación con su traducción.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



I

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-052309- -00000-0000

Fecha: 2008-05-22 16:35:59 Dep: 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE(YI Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 431

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 33,096
FECHA : ABRIL 24 DE 2008

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	773640	24/04/2008	5,991,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL : $	501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

2

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-**397** de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ otorgado por **AstraZeneca AB**

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

Certificación Notarial

Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público, John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra



MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

   Este documento público

2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G479981**
9. Timbre/Sello

   Aparece el Sello de la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma

    E.M. Fitzgerald

Según mi leal saber y entender, ésta en una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE SE TUVO A LA VISTA
07 MAR 2008
NOTARIO

MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

07 MAR 2008

PABLO MENDEZ MEJIAS
NOTARIO (E)

Los abajo firmados, **AstraZeneca AB**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004
en Macclesfield, Inglaterra

The undersigned, **AstraZeneca AB**, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

07 MAR. 2008

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2004
at Macclesfield, England

SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

(ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció Simon Richard Reeves, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es firmante autorizado de, **AstraZeneca AB,** la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suecia, domiciliada en la ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje, Suecia, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Stockholm, con fecha Oct. 31/1913 y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

(ss

On this 26th day of July, 2004, personally came Simon Richard Reeves to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the a duly authorised signatory of, **AstraZeneca AB,** the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of Sweden, domiciled at Vastra Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje, Sweden legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at STOCKHOLM under date of 31 October 1913 and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. [illegible]
Notary Public
Wilmslow
Cheshire
England

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCUL... DE BOGOTA ... CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA C... CON EL ORIGINA... QUE H... A LA VISTA
07 MAR 2008
PALL...

7

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
   Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

   This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by / a été signé par: John Haig Ekserdjian

3. Acting in the capacity of / agissant en qualité de: Notary Public

4. Bears the seal/stamp of / est revêtu du sceau/timbre de: The Said Notary Public

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 02 August 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs / par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No: G479981

9. Stamp: / timbre:

10. Signature: E. M. Fitzgerald

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

07 MAR 2008

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO. S.A.
ABOGADOS
CALLE 72 No. 5-83 5o. PISO
APARTADO AEREO 12304
PBX. 326 4270 - 606 9700
TELEFAX: 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

ASTRAZENECA AB Y ASTEX THERAPEUTICS, LTD.

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No.PCT/SE2006/001317

ARTE FINAL (1)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 22-05-08

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
60/738,650	21-11-05	US
60/815,746	22-06-06	US

(51) Int Cl: A61K 31/4178

(71) Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB y ASTEX THERAPEUTICS LTD**

(72) Inventor(es): BERG, Stefan; BURROWS, Jeremy; CHESSARI, Gianni; CONGREVE, Miles, Stuart; HEDSTRÖM, Johan; HELLBERG, Sven; HÖGDIN, Katharina; KIHLSTRÖM, Jacob; KOLMODIN, Karin; LINDSTRÖM, Johan; MURRAY, Christopher y PATEL, Sahil.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 21-06-08

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **20/11/06**
No. de solicitud ***PCT/SE2006/001317***

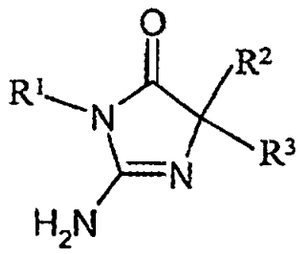
(87) Publicación internacional
Fecha: **24/05/07**
N° publicación: ***WO 2007/058602 A3***

(54) Titulo: **"COMPUESTOS 2-AMINO-IMIDAZOL-4-ONA NOVEDOSOS Y SU USO EN LA FABRICACIÓN DE UN MEDICAMENTO PARA SER USADO EN EL TRATAMIENTO DEL DETERIORO COGNITIVO, LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, NEURODEGENERACION Y DEMENCIA"**

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

Un compuesto de formula I:



I

en donde
R^1 se selecciona de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{3-6}, alquiniloC_{3-6}, cicloalquiloC_{3-6}, cicloalqueniloC_{5-7}, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquiloC_{1-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquilC_{1-6}arilo, alquilC_{1-6}heteroarilo o alquilC_{1-6}heterociclilo, en donde el alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{3-6}, alquiniloC_{3-6}, cicloalquiloC_{3-6}, cicloalqueniloC_{5-7}, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquiloC_{1-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquilC_{1-6}arilo, alquilC_{1-6}heteroarilo o alquilC_{1-6}heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres A;

R^2 se selecciona de hidrógeno, nitro, ciano, -Q-alquiloC_{1-6}, -Q-alqueniloC_{2-6}, -Q-alquiniloC_{2-6}, -Q-cicloalquiloC_{3-6}, -Q-cicloalqueniloC_{5-7}, -Q-alquiloC_{1-6}cicloalquiloC_{3-6}, -Q-arilo, -Q-heteroarilo, -Q-alquilC_{1-6}arilo, -Q-alquilC_{1-6}heteroarilo, -Q-heterociclilo, o -Q-alquiloC_{1-6}heterociclilo, en donde dicho -Q-alquiloC_{1-6}, -Q-alqueniloC_{2-6}, -Q-alquiniloC_{2-6}, -Q-cicloalquiloC_{3-6}, -Q-cicloalqueniloC_{5-7}, -Q-alquiloC_{1-6}cicloalquiloC_{3-6}, -Q-arilo, -Q-heteroarilo, -Q-alquilC_{1-6}arilo, -Q-alquilC_{1-6}heteroarilo, -Q-heterociclilo, o -Q-alquiloC_{1-6}heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres R^7;

-Q- es un enlace directo, -CONH-, -CO-, -CON(alquiloC_{1-6})-,
-CON(cicloalquiloC_{3-6})-, -SO-, - SO_2-, -SO_2NH-, -SO_2N(alquiloC_{1-6})-,
-SO_2N(cicloalquiloC_{3-6})-, -NHSO_2-, -N(alquiloC_{1-6})SO_2-, -NHCO-, -N(alquiloC_{1-6})CO-, -N(cicloalquiloC_{3-6})CO- o -N(cicloalquiloC_{3-6})SO_2-;

R^3 es $(C(R^4)(R^5))_nR^6$, alquenilo$C_{2-4}R^6$, alquinilo$C_{2-4}R^6$, cicloalquenilo$C_{5-7}R^6$, nitro o ciano y si n>1, entonces cada $C(R^4)(R^5)$ es independente de los otros;

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, ciano, halo o nitro; o R^4 y R^5 forman juntos oxo, cicloalquiloC_{3-6} o heterociclilo;

R^6 se selecciona de metilo, cicloalquiloC_{3-6}, heterociclilo, arilo o heteroarilo en donde cada uno de dicho metilo, cicloalquiloC_{3-6}, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro R^7, y en donde cualquiera de los grupos arilo o heteroarilo individuales puede estar opcionalmente fusionado con un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros para formar un sistema de anillo bicíclico en donde el sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro A con la condición que el anillo bicíclico no es un sistema de anillo indano, benzo[1,3]dioxol o 2,3-dihidrobenzo[1,4]-dioxina;

R^7 se selecciona de halógeno, nitro, CHO, alquiloC_{0-6}CN, OalquiloC_{1-6}CN, alquiloC_{0-6}OR^8, OalquiloC_{2-6}OR^8, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquiloC_{0-6}NR^8R^9, OalquiloC_{2-6}NR^8R^9, OalquiloC_{2-6}OalquiloC_{2-6}NR^8R^9, NR^8OR^9, alquiloC_{0-6}CO_2R^8, OalquiloC_{1-6}CO_2R^8, alquiloC_{0-6}CONR^8R^9, OalquiloC_{1-6}CONR^8R^9, OalquiloC_{2-6}NR^8(CO)R^9, alquiloC_{0-6}NR^8 (CO)R^9, O(CO)NR^8R^9, NR^8(CO)OR^9, NR^8(CO)NR^8R^9, O(CO)OR^8, O(CO)R^8, alquiloC_{0-6}COR^8, OalquiloC_{1-6}COR^8, NR^8(CO)(CO)R^8, NR^8(CO)(CO)NR^8R^9, alquiloC_{0-6}SR^8, alquiloC_{0-6}(SO_2)NR^8R^9, OalquiloC_{1-6}NR^8(SO_2)R^9, OalquiloC_{0-6}(SO_2)NR^8R^9, alquiloC_{0-6}(SO)NR^8R^9, OalquiloC_{1-6}(SO)NR^8R^9, OSO_2R^8, SO_3R^8, alquiloC_{0-6}NR^8(SO_2)NR^8R^9, alquiloC_{0-6}NR^8(SO)R^9, OalquiloC_{2-6}NR^8(SO)R^8, Oalquilo$C_{1-6}$$SO_2R^8$, alquilo$C_{1-6}$$SO_2R^8$, alquilo$C_{0-6}SOR^8$, alquilo$C_{1-6}$, alquenilo$C_{2-6}$, alquinilo$C_{2-6}$, alquilo$C_{0-6}$cicloalquilo$C_{3-6}$, alquilo$C_{0-6}$arilo, alquilo$C_{0-6}$heteroarilo, alquilo$C_{0-6}$heterocicrilo, y alquilo$C_{2-6}$heterociclilo, en donde cualquier alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquniloC$_{2-6}$, alquiloC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquiloC_{0-6}arilo, alquiloC_{0-6}heteroarilo, alquiloC_{0-6}heterociclilo, y OalquiloC_{2-6}heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más R^{14}, y en donde cualquiera de los grupos arilo o heteroarilo individuales puede estar opcionalmente fusionado con un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros para formar un sistema de anillo bicíclico en donde el sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro A, con la condición que dicho sistema de anillo bicíclico no es un sistema de anillo indano, benzo[1,3]dioxol o 2,3-dihidrobenzo[1,4]-dioxina;

R^{14} se selecciona de halógeno, nitro, CHO, alquiloC_{0-6}CN, OalquiloC_{1-6}CN, alquiloC_{0-6}OR^8, OalquiloC_{1-6}OR^8, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquiloC_{0-6}NR^8R^9, OalquiloC_{2-6}NR^8R^9, OalquiloC_{2-6}OalquiloC_{2-6}NR^8R^9, NR^8OR^9, alquiloC_{0-6}CO_2R^8, OalquiloC_{1-6}CO^2R^8, alquiloC_{0-6}CONR^8R^9, OalquiloC_{1-6}CONR^8R^9, OalquiloC_{2-6}NR^8(CO)R^9, alquiloC_{0-6}NR^8 (CO)R^9, O(CO)NR^8R^9, NR^8(CO)OR^9, NR^8(CO)NR^8R^9, OR^8, O(CO)OR^8, O(CO)R^8, alquiloC_{0-6}COR^8, OalquiloC_{1-6}COR^8, NR^8(CO)(CO)R^8, NR^8(CO)(CO)NR^8R^9, alquiloC_{0-6}SR^8, alquiloC_{0-6}(SO_2)NR^8R^9, OalquiloC_{2-6}NR^8(SO_2)R^9, OalquiloC_{0-6}(SO_2)NR^8R^9, alquiloC_{0-6}(SO)NR^8R^9, OalquiloC_{1-6}(SO)NR^8R^9, OSO_2R^8, $OSO_2R^8R^9$, SO_3R^8, alquiloC_{0-6}NR^8(SO_2)NR^8R^9, alquiloC_{0-6}NR^8(SO)R^9, OalquiloC_{2-6}NR^8(SO)R^8, Oalquilo$C_{1-6}$$SO_2R^8$, alquilo$C_{1-6}$$SO_2R^8$, alquilo$C_{0-6}SOR^8$, alquilo$C_{1-6}$, alquenilo$C_{2-6}$, alquinilo$C_{2-6}$, alquilo$C_{0-6}$cicloalquilo$C_{3-6}$, alquilo$C_{0-6}$arilo, alquilo$C_{0-6}$heteroarilo, alquilo$C_{0-6}$heterociclilo y Oalquilo$C_{2-6}$heterociclilo en donde cualquier alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquiloC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquiloC_{0-6}arilo, alquiloC_{0-6}heteroarilo, alquiloC_{0-6}heterociclilo y OalquiloC_{2-6}heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por entre uno y cuatro A;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquiloC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquiloC_{0-6}arilo, alquiloC_{0-6}heteroarilo, alquiloC_{0-6}heterociclilo y alquiloC_{0-6}N$R^{10}R^{11}$, en donde el alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquiloC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquiloC_{0-6}arilo, alquiloC_{0-6}heteroarilo, alquiloC_{0-6}heterociclilo están opcionalmente sustituidos por A; o

R^8 y R^9 pueden juntos formar un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S que está opcionalmente sustituido por A; siempre que dos grupos R^8 se encuentran en la estructura, entonces pueden formar opcionalmente un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, que está opcionalmente sustituido por A;

R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{3-6}, alquiniloC_{3-6}, alquiloC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquiloCa$_{0-6}$arilo, alquiloC_{0-6}heterociclilo y alquiloC_{0-6}heteroarilo, en donde los alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{3-6}, alquiniloC_{3-6}, alquiloC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquiloCa$_{0-6}$arilo, alquiloC_{0-6}heterociclilo, alquiloC_{0-6}heteroarilo están opcionalmente sustituidos por A; o

R^{10} y R^{11} pueden juntos formar un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S opcionalmente sustituido por A;

n es 0, 1, 2 o 3

A se selecciona de oxo, halógeno, nitro, CN, OR^{12}, alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquiloC_{0-6}arilo, alquiloC_{0-6}heteroarilo, alquiloC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquiloC_{0-6}heterociclilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, OalquiloC_{2-6}N$R^{12}R^{13}$, N$R^{12}R^{13}$, CON$R^{12}R^{13}$, NR^{12}(CO)R^{13}, O(CO)alquiloC_{1-6}, (CO)OalquiloC_{1-6}, COR^{12}, (SO_2)N$R_{12}R_{13}$, NSO_2R^{12}, SO_2R^{12}, SOR^{12}, (CO)alquiloC_{1-6}N$R^{12}R^{13}$, (SO_2)alquiloC_{1-6}N$R^{12}R^{13}$, OSO_2R^{12}, SO_3R^{12} en donde los grupos alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquiloC_{0-6}arilo, alquiloC_{0-6}heteroarilo, alquiloC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6} y alquiloC_{0-6}heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con halo, OSO_2R^{12}, SO_3R^{12}, nitro, ciano, OR^{12}, alquiloC_{1-6}, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi;

R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-6}, arilo, heteroarilo o heterociclilo en donde dicho alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-6}, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres hidroxi, ciano, halo o alquiloxiC_{1-3}; o

R^{12} y R^{13} pueden juntos formar un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S opcionalmente sustituido por hidroxi, alquiloxiC_{1-3}, ciano o halo;

Siempre y cuando uno cualquiera de los grupos arilo o heteroarilo en R^1, R^2 o R^3 está sustituido con un grupo OSO_2R^8, SO_3R^8, OSO_2R^{12} o SO_3R^{12};
o
con la condición que cualquiera de los grupos arilo o heteroarilo individuales en R^1, R^2 o R^3 están fusionados con un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros para formar un sistema de anillo biciclico en donde el sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro A, con la condición que el anillo biciclico no es un sistema de anillo indano, benzo[1,3]dioxol o 2,3-dihidrobenzo[1,4]-dioxina;
o
con la condición que R^1 es alquiniloC_{3-6} o cicloalqueniloC_{5-7} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres A;
o
con la condición que Q se selecciona de $-NHSO_2-$, $-N(alquiloC_{1-6})SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-SO_2N(alquiloC_{1-6})-$ o $-SO_2N(cicloalquiloC_{3-6})$, -SO-, $-SO_2-$ o $-N(cicloalquiloC_{3-6})SO_2-$;
o
con la condición que R^3 se selecciona de alquenilo$C_{2-4}R^6$, alquinilo$C_{2-4}R^6$, cicloalquenilo$C_{5-7}R^6$, nitro o ciano;
o
con la condición que R^2 se selecciona de nitro, ciano, grupo alquiniloC_{2-6}, cicloalqueniloC_{5-7} o alqueniloC_{2-6} en donde el grupo alquiniloC_{2-6}, cicloalqueniloC_{5-7} o alqueniloC_{2-6} está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres R^7;

como una base libre o sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ___ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 22-05-08

(51) Clasificación Internacional : A61K 31/4178

(71)Solicitante(s) **ASTRAZENECA AB Y ASTEX THERAPEUTICS LTD**

(72) Inventor(es) BERG, Stefan; BURROWS, Jeremy; CHESSARI, Gianni; CONGREVE, Miles, Stuart; HEDSTRÖM, Johan; HELLBERG, Sven; HÖGDIN, Katharina; KIHLSTRÖM, Jacob; KOLMODIN, Karin; LINDSTRÖM, Johan; MURRAY, Christopher y PATEL, Sahil.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	32) *Fecha*	(33) *País*
	60/738,650	**21-11-05**	**US**
	60/815,746	**22-06-06**	**US**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 21-06-08

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **20-11-06**
No. De solicitud ***PCT/SE2006/001317***

(87) Publicación internacional
Fecha: **24-05-07**
N° publicación: ***WO 2007/058602 A3***

(54) Titulo: **"COMPUESTOS 2-AMINO-IMIDAZOL-4-ONA NOVEDOSOS Y SU USO EN LA FABRICACIÓN DE UN MEDICAMENTO PARA SER USADO EN EL TRATAMIENTO DEL DETERIORO COGNITIVO, LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, NEURODEGENERACION Y DEMENCIA"**

11

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ___ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 22-05-08
(51) Clasificación Internacional : A61K 31/4178

(71) Solicitante(s) **ASTRAZENECA AB Y ASTEX THERAPEUTICS LTD**

(72) Inventor(es) BERG, Stefan; BURROWS, Jeremy; CHESSARI, Gianni; CONGREVE, Miles, Stuart; HEDSTRÖM, Johan; HELLBERG, Sven; HÖGDIN, Katharina; KIHLSTRÖM, Jacob; KOLMODIN, Karin; LINDSTRÖM, Johan; MURRAY, Christopher y PATEL, Sahil.

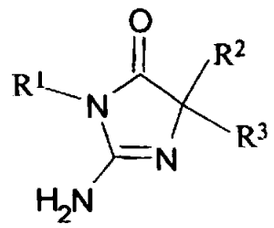
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
60/738,650	21-11-05	US
60/815,746	22-06-06	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 21-06-08
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 20-11-06
No de solicitud *PCT/SE2006/001317*

(87) Publicación internacional:
Fecha: 24-05-07
No. Publicación : **WO 2007/058602 A3**

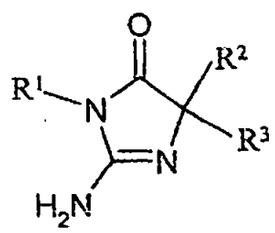


I

(54) Título: **"COMPUESTOS 2-AMINO-IMIDAZOL-4-ONA NOVEDOSOS Y SU USO EN LA FABRICACIÓN DE UN MEDICAMENTO PARA SER USADO EN EL TRATAMIENTO DEL DETERIORO COGNITIVO, LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, NEURODEGENERACION Y DEMENCIA"**

(57) Resumen.
Reivindicación número 1:

Un compuesto de formula I:



I

en donde
R^1 se selecciona de hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$, alquenyloC$_{3-6}$, alquiniloC$_{3-6}$, cicloalquiloC$_{3-6}$, cicloalquenyloC$_{5-7}$, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquiloC$_{1-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquilC$_{1-6}$arilo, alquilC$_{1-6}$heteroarilo o alquilC$_{1-6}$heterociclilo, en donde el alquiloC$_{1-6}$, alquenyloC$_{3-6}$, alquiniloC$_{3-6}$, cicloalquiloC$_{3-6}$, cicloalquenyloC$_{5-7}$, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquiloC$_{1-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquilC$_{1-6}$arilo, alquilC$_{1-6}$heteroarilo o alquilC$_{1-6}$heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres A;

R^2 se selecciona de hidrógeno, nitro, ciano, -Q-alquiloC$_{1-6}$, -Q-alquenyloC$_{2-6}$, -Q-alquiniloC$_{2-6}$, -Q-cicloalquiloC$_{3-6}$, -Q-cicloalquenyloC$_{5-7}$, -Q-alquiloC$_{1-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, -Q-arilo, -Q-heteroarilo, -Q-alquilC$_{1-6}$arilo, -Q-alquilC$_{1-6}$heteroarilo, -Q-heterociclilo, o -Q-alquiloC$_{1-6}$heterociclilo, en donde dicho -Q-alquiloC$_{1-6}$, -Q-alquenyloC$_{2-6}$, -Q-alquiniloC$_{2-6}$, -Q-cicloalquiloC$_{3-6}$, -Q-cicloalquenyloC$_{5-7}$, -Q-alquiloC$_{1-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, -Q-arilo, -Q-heteroarilo, -Q-alquilC$_{1-6}$arilo, -Q-alquilC$_{1-6}$heteroarilo, -Q-heterociclilo, o -Q-alquiloC$_{1-6}$heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres R^7;

-Q- es un enlace directo, -CONH-, -CO-, -CON(alquiloC$_{1-6}$)-, -CON(cicloalquiloC$_{3-6}$)-, -SO-, -SO_2-, -SO_2NH-, -SO_2N(alquiloC$_{1-6}$)-, -SO_2N(cicloalquiloC$_{3-6}$)-, -NHSO$_2$-, -N(alquiloC$_{1-6}$)SO$_2$-, -NHCO-, -N(alquiloC$_{1-6}$)CO-, -N(cicloalquiloC$_{3-6}$)CO- o -N(cicloalquiloC$_{3-6}$)SO$_2$-;

R^3 es $(C(R^4)(R^5))_nR^6$, alquenyloC$_{2-4}R^6$, alquiniloC$_{2-4}R^6$, cicloalquenyloC$_{5-7}R^6$, nitro o ciano y si n>1, entonces cada $C(R^4)(R^5)$ es independiente de los otros;

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$, ciano, halo o nitro; o R^4 y R^5 forman juntos oxo, cicloalquiloC$_{3-6}$ o heterociclilo;

R^6 se selecciona de metilo, cicloalquiloC$_{3-6}$, heterociclilo, arilo o heteroarilo en donde cada uno de dicho metilo, cicloalquiloC$_{3-6}$, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro R^7, y en donde cualquiera de los grupos arilo o heteroarilo individuales puede estar opcionalmente fusionado con un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros para formar un sistema de anillo biciclico en donde el sistema de anillo biciclico está opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro A con la condición que el anillo biciclico no es un sistema de anillo indano, benzo[1,3]dioxol o 2,3-dihidrobenzo[1,4]-dioxina;

R^7 se selecciona de halógeno, nitro, CHO, alquiloC$_{0-6}$CN, OalquiloC$_{1-6}$CN, alquiloC$_{0-6}$OR^8, OalquiloC$_{2-6}$OR^8, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquiloC$_{0-6}$NR^{8}R^9, OalquiloC$_{2-6}$NR^{8}R^9, OalquiloC$_{2-6}$OalquiloC$_{2-6}$NR^{8}R^9, NR^{8}OR^9, alquiloC$_{0-6}$CO$_2$R^8, OalquiloC$_{1-6}$CO$_2$R^8, alquiloC$_{0-6}$CONR^{8}R^9, OalquiloC$_{1-6}$CONR^{8}R^9, OalquiloC$_{2-6}$NR^8(CO)R^9, alquiloC$_{0-6}$NR^8 (CO)R^9, O(CO)NR^{8}R^9, NR^8(CO)OR^9, NR^8(CO)NR^{8}R^9, O(CO)OR^8, O(CO)R^8, alquiloC$_{0-6}$COR^8, OalquiloC$_{1-6}$COR^8, NR^8(CO)(CO)R^9, NR^8(CO)(CO)NR^{9}R^9, alquiloC$_{0-6}$SR^8, alquiloC$_{0-6}$(SO$_2$)NR^{8}R^9, OalquiloC$_{1-6}$NR^8(SO$_2$)R^9, OalquiloC$_{0-6}$(SO$_2$)NR^{8}R^9, alquiloC$_{0-6}$(SO)NR^{8}R^9, OalquiloC$_{1-6}$(SO)NR^{8}R^9, OSO$_2$R^8, SO$_3$R^8, alquiloC$_{0-6}$NR^8(SO$_2$)NR^{8}R^9, alquiloC$_{0-6}$NR^8(SO)R^9, OalquiloC$_{2-6}$NR^8(SO)R^9, OalquiloC$_{1-6}$SO$_2$R^8, alquiloC$_{1-6}$SO$_2$R^8, alquiloC$_{0-6}$SOR^8, alquiloC$_{1-6}$, alquenyloC$_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, alquiloC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquiloC$_{0-6}$arilo, alquiloC$_{0-6}$heteroarilo, alquiloC$_{0-6}$heterociclilo, y alquiloC$_{2-6}$heterociclilo, en donde cualquier alquiloC$_{1-6}$, alquenyloC$_{2-6}$, alquniloC$_{2-6}$, alquiloC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquiloC$_{0-6}$arilo, alquiloC$_{0-6}$heteroarilo, alquiloC$_{0-6}$heterociclilo, y OalquiloC$_{2-6}$heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por uno

o más R'', y en donde cualquiera de los grupos arilo o heteroarilo individuales puede estar opcionalmente fusionado con un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros para formar un sistema de anillo bicíclico en donde el sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro A, con la condición que dicho sistema de anillo bicíclico no es un sistema de anillo indano, benzo[1,3]dioxol o 2,3-dihidrobenzo[1,4]-dioxina;

R^{14} se selecciona de halógeno, nitro, CHO, alquiloC$_{0-6}$CN, OalquiloC$_{1-6}$CN, alquiloC$_{0-6}$OR^8, OalquiloC$_{1-6}$OR^8, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquiloC$_{0-6}$NR^{8}R^9, OalquiloC$_{2-6}$NR^{8}R^9, OalquiloC$_{2-6}$OalquiloC$_{2-6}$NR^{8}R^9, NR^{8}OR^9, alquiloC$_{0-6}$CO$_2$R^8, OalquiloC$_{1-6}$CO^{2}R^8, alquiloC$_{0-6}$CONR^{8}R^9, OalquiloC$_{1-6}$CONR^{8}R^9, OalquiloC$_{2-6}$NR^8(CO)R^9, alquiloC$_{0-6}$NR^8 (CO)R^9, O(CO)NR^{8}R^9, NR^8(CO)OR^9, NR^8(CO)NR^{8}R^9, OR^8, O(CO)OR^8, O(CO)R^8, alquiloC$_{0-6}$COR^8, OalquiloC$_{1-6}$COR^8, NR^8(CO)(CO)R^8, NR^8(CO)(CO)NR^{8}R^9, alquiloC$_{0-6}$SR^8, alquiloC$_{0-6}$(SO$_2$)NR^{8}R^9, OalquiloC$_{2-6}$NR^8(SO$_2$)R^9, OalquiloC$_{2-6}$(SO$_2$)NR^{8}R^9, alquiloC$_{0-6}$(SO)NR^{8}R^9, OalquiloC$_{1-6}$(SO)NR^{8}R^9, OSO$_2$R^8, OSO$_2$R^{8}R^9, SO$_3$R^8, alquiloC$_{0-6}$NR^8(SO$_2$)NR^{8}R^9, alquiloC$_{0-6}$NR^8(SO)R^9, OalquiloC$_{2-6}$NR^8(SO)R^9, OalquiloC$_{1-6}$SO$_2$R^8, alquiloC$_{1-6}$SO$_2$R^8, alquiloC$_{0-6}$SOR^8, alquiloC$_{1-6}$, alquenyloC$_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, alquiloC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquiloC$_{0-6}$arilo, alquiloC$_{0-6}$heteroarilo, alquiloC$_{0-6}$heterociclilo y OalquiloC$_{2-6}$heterociclilo en donde cualquier alquiloC$_{1-6}$, alquenyloC$_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, alquiloC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquiloC$_{0-6}$arilo, alquiloC$_{0-6}$heteroarilo, alquiloC$_{0-6}$heterociclilo y OalquiloC$_{2-6}$heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por entre uno y cuatro A;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$, alquenyloC$_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquiloC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquiloC$_{0-6}$arilo, alquiloC$_{0-6}$heteroarilo, alquiloC$_{0-6}$heterociclilo y alquiloC$_{0-6}$NR^{10}R^{11}, en donde el alquiloC$_{1-6}$, alquenyloC$_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, alquiloC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquiloC$_{0-6}$arilo, alquiloC$_{0-6}$heteroarilo, alquiloC$_{0-6}$heterociclilo están opcionalmente sustituidos por A; o

R^8 y R^9 pueden juntos formar un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S que está opcionalmente sustituido por A; siempre que dos grupos R^8 se encuentran en la estructura, entonces pueden formar opcionalmente un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, que está opcionalmente sustituido por A;

R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$, alquenyloC$_{3-6}$, alquiniloC$_{3-6}$, alquiloC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquiloCa$_{0-6}$arilo, alquiloC$_{0-6}$heterociclilo y alquiloC$_{0-6}$heteroarilo, en donde los alquiloC$_{1-6}$, alquenyloC$_{3-6}$, alquiniloC$_{3-6}$, alquiloC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquiloCa$_{0-6}$arilo, alquiloC$_{0-6}$heterociclilo, alquiloC$_{0-6}$heteroarilo están opcionalmente sustituidos por A; o

R^{10} y R^{11} pueden juntos formar un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S opcionalmente sustituido por A;

n es 0, 1, 2 o 3

A se selecciona de oxo, halógeno, nitro, CN, OR^{12}, alquiloC$_{1-6}$, alquenyloC$_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, alquiloC$_{0-6}$arilo, alquiloC$_{0-6}$heteroarilo, alquiloC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquiloC$_{0-6}$heterociclilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, OalquiloC$_{2-6}$NR^{12}R^{13}, NR^{12}R^{13}, CONR^{12}R^{13}, NR^{12}(CO)R^{13}, O(CO)alquiloC$_{1-6}$, (CO)OalquiloC$_{1-6}$, COR^{12}, (SO$_2$)NR$_{12}$R$_{13}$, NSO$_2$R^{12}, SO$_2$R^{12}, SOR^{12}, (CO)alquiloC$_{1-6}$NR^{12}R^{13}, (SO$_2$)alquiloC$_{1-6}$NR^{12}R^{13}, OSO$_2$R^{12}, SO$_3$R^{12} en donde los grupos alquiloC$_{1-6}$, alquenyloC$_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, alquiloC$_{0-6}$arilo, alquiloC$_{0-6}$heteroarilo, alquiloC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$ y alquiloC$_{0-6}$heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con halo, OSO$_2$R^{12}, SO$_3$R^{12}, nitro, ciano, OR^{12}, alquiloC$_{1-6}$, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi;

R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$, cicloalquiloC$_{3-6}$, arilo, heteroarilo o heterociclilo en donde dicho alquiloC$_{1-6}$, cicloalquiloC$_{3-6}$, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres hidroxi, ciano, halo o alquiloxiC$_{1-3}$; o

R^{12} y R^{13} pueden juntos formar un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S opcionalmente sustituido por hidroxi, alquiloxiC_{1-3}, ciano o halo;

Siempre y cuando uno cualquiera de los grupos arilo o heteroarilo en R^1, R^2 o R^3 está sustituido con un grupo OSO_2R^8, SO_3R^8, OSO_2R^{12} o SO_3R^{12};
o
con la condición que cualquiera de los grupos arilo o heteroarilo individuales en R^1, R^2 o R^3 están fusionados con un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros para formar un sistema de anillo biciclico en donde el sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro A, con la condición que el anillo bicíclico no es un sistema de anillo indano, benzo[1,3]dioxol o 2,3-dihidrobenzo[1,4]-dioxina;
o
con la condición que R^1 es alquiniloC$_{3-5}$ o cicloalqueniloC_{5-7} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres A;
o
con la condición que Q se selecciona de -$NHSO_2$-, -N(alquiloC_{1-6})SO_2-, -SO_2NH-, -SO_2N(alquiloC_{1-6})- o -SO_2N(cicloalquiloC_{3-6}), -SO-, -SO_2- o -N(cicloalquiloC_{3-6})SO_2-;
o
con la condición que R^3 se selecciona de alquenilo$C_{2-4}R^6$, alquiniloC$_{2-4}R^5$, cicloalquenilo$C_{5-7}R^5$, nitro o ciano;
o
con la condición que R^2 se selecciona de nitro, ciano, grupo alquiniloC$_{2-5}$, cicloalqueniloC_{5-7} o alqueniloC_{2-6} en donde el grupo alquiniloC$_{2-6}$, cicloalqueniloC_{5-7} o alqueniloC_{2-6} está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres R^7;

como una base libre o sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

AS: 107060
(13)

201

The State of Maryland

Office of the Secretary of State

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
   This public document
2. has been signed by **Robert P. Duckworth**
3. acting in the capacity of **Clerk of the Circuit Court for Anne Arundel County**
4. bears the seal/stamp of the **Circuit Court for Anne Arundel County**

Certified

5. at Annapolis, Maryland
6. the **25th day of March, 2008**
7. by The Secretary of State of Maryland
8. Seal

9. Signature

Dennis C. Schrader

Interim Secretary of State

No. 214638

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2006/001317

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC: ver hoja extra

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC: C07D, A61K

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta dónde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

SE, DK, FI, NO clases como arriba

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-INTERNO, WPI DATO, PAJ, CHEM. ABS DATO

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 2005058311 A1 (SHERING CORPORATION), 30 de Junio de 2005 (30.06.2005), reivindicaciones 16-20, RN: 856885-25-1	1-42
A		43-44

X	SIMIG, GY. ET AL, " Hidantoinas, tiohidantoinas36-glicocianidinas", Tetrahedron, 1973, vol. 29, página 3571 - página 3578, RN: 52461-04-8, Compuesto 5b	1-3, 5-6, 15, 17, 20, 22

X	FUJIMURA, HAJIME ET AL, "sintesis y acción farmacológica de Derivados de Tetralina III.", Journal of the Pharmaceutical Society of Japan: Yakugaku Zasshi, 1956. vol. 76, página 1151 - página 1153, RN: 102316-55-2 Compuesto (IV)	43

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
26 de Abril de 2007	27-04-2007
Nombre y dirección de correo de ISA Swedich Patent Office BOX 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86	**Funcionario autorizado** Helena Melander/ELY Teléfono No. +46 8 782 25 00

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2006/001317

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P, X	US 20050282825 A1 (MALAMAS, MICHAEL S. ET AL), 22 de Diciembre de 2005 (22.12.2005), reivindicaciones 13-14, resumen, ejemplos	1-42

P, X	US 20060111370 A1 (ZHU, ZHAONING ET AL), 25 de Mayo de 2006 (25.05.2006), reivindicaciones 4-11, ejemplos	1-42

E, X	WO 2007005366 A1 (WYETH), 11 de Enero de 2007 (11.01.2007), reivindicaciones 10-11, ejemplos	1-42

E, X	WO 2007005404 A1 (WYETH), 11 de Enero de 2007 (11.01.2007), reivindicaciones 10-11, ejemplos	1-42

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/SE2006/001317

Casilla III
Clasificación internacional de patentes (IPC)

C07D 233/88 (2006.01)
A61K 31/4168 (2006.01)
A61K 31/4174 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
C07D 233/86 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 405/10 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/10 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)

Descargue sus documentos de patentes en www.prv.se
Pueden descargarse los documentos de patente citados en www.prv.se siguiendo los enlaces:

- en búsquedas/inglés y servicios de consejería/documentos citados (servicio en inglés), ó
- e-tjänster/anförda dokument (servicio en sueco)

Utilice el número de solicitud como nombre de usuario.
La contraseña es **LHRWNVRNOI.**

Pueden ordenarse las copias en papel a un costo de 50 SEK por copia a partir de PRV InterPat (número de teléfono 08-782 28 85).

La literatura citada, si la hay, será adjuntada en forma de papel.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2006/001317

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 31-33, 36-42
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Las reivindicaciones 31-33, 36-42 se refieren a un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o por terapia, asi como también

.../....

2. ☒ Reivindicaciones Nos.: 1-28
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
La fórmula general I con todas las posibilidades en variación de los grupos R1, R2 y R3 genera demasiadas respuestas que una

..../.....

3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1: Reivindicaciones 1-42 y parte de las reivindicaciones 43-44 dirigidas a los compuestos intermediarios de imidazol y tioxoimidazolidin (comparar ejemplos 3, 15-16, 19, 28-29, 36, 43-44, 46, 53, 68, 73, 78, 90-91, 95-96, 100-102, 105-106, 110-111, 117-118, 121, 123, 183-184, 186, 262, 264, 266, 276, 278-279, 286, 293, 298

..../.....

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☒ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.: 1-42, 43-44*
*Las reivindicaciones 1-42 y parcialmente las reivindicaciones 43-44 dirigida a los compuestos intermediarios de imidazol y tioxoimidazilidin.

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estaban acompañados por la protesta del solicitante y, si es el caso, el pago de un derecho de protesta.

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estaban acompañados por la protesta del solicitante pero el derecho de protesta que aplica no fue pagado dentro del límite de tiempo especificado en la invitación.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estaba acompañado de ninguna protesta.

Casilla II.1

Métodos de diagnóstico/Regla 39.1 (iv). Sin embargo, se realizó una búsqueda para esas reivindicaciones. La búsqueda ha sido basada en los efectos alegados de los compuestos.

Casilla II.2

La búsqueda significativa sobre la totalidad del alcance reivindicado es imposible.

Adicionalmente, las presentes reivindicaciones 1-28 se relacionan con un número extremadamente grande de compuestos posibles. Sin embargo, se encontrará soporte dentro del significado del Artículo 6 PCT y/o revelación dentro del significado del Artículo 5 PCT, para solamente una pequeña proporción de los compuestos reivindicados. En el caso presente, las reivindicaciones carecen tanto de soporte, y la solicitud carece tanto de revelación, que es imposible una búsqueda significativa sobre la totalidad del alcance reivindicado.

En consecuencia, la búsqueda se ha realizado para aquellas partes de las reivindicaciones que parecen estar soportadas y reveladas, a saber, aquellas partes relacionadas con los compuestos mencionados en la reivindicación 29 y compuestos sustituidos con un fenilo (opcionalmente adicionalmente sustituido) y otro arilo o heteroarilo (opcionalmente sustituido) en la posición 5 de la 2-amino-imidazol-4-ona.

AB

302, 332, 338, 342, 348 y 384-385 en la descripción).

2: parcialmente las reivindicaciones 43-44 dirigidas a los compuestos intermediarios de 2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina y 2-acetil-isoindolina (comparar los ejemplos 1, 60 y 334 en la descripción).

3: parcialmente las reivindicaciones 43-44 dirigidas a los compuestos intermediarios de 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (comparar los ejemplos 2, 7, 10, 24, 48, 61, 80, 82, 84, 114, 170 y 214 en la descripción).

4: parcialmente las reivindicaciones 43-44 dirigidas a los compuestos intermediarios de [ter-butil-(difenil)silil]oxi (comparar los ejemplos 13-14, 33-35, 41-42, 86-89, 93-94, 98-99, 103-104, 108-109 y 380-383 en la descripción).

5: parcialmente las reivindicaciones 43-44 dirigidas a los compuestos intermediarios de 1,2-difeniletan-1,2-diona (comparar los ejemplos 27, 52, 67, 72, 77, 116, 182, 261, 263, 265, 285, 292, 297, 301, 331, 337, 341 y 347 en la descripción).

6: parcialmente las reivindicaciones 43-44 dirigidas a los compuestos intermediarios de 1,3-ditiano (comparar los ejemplos 40, 51, 66 y 330 en la descripción).

7: parcialmente las reivindicaciones 43-44 dirigidas a los compuestos intermediarios de 1,1'-etin-1,2-diildibenceno (comparar los ejemplos 71, 76, 115, 181, 259-260, 284, 291, 296, 300, 336, 340 y 346 en la descripción).

8: parcialmente las reivindicaciones 43-44 dirigidas al compuesto intermediario de 3'-hidroxi-5'-metoxibifenil-3-carbaldehído (comparar el ejemplo 85 en la descripción).

9: parcialmente las reivindicaciones 43-44 dirigidas al compuesto intermediario de 4-bromo-1-fluoro-2-metoxibenceno (comparar el ejemplo 113 en la descripción).

10: parcialmente las reivindicaciones 43-44 dirigidas al compuesto intermediario de 1-etinil-3-(3-metoxifenoxi)benceno (comparar el ejemplo 258 en la descripción).

11: parcialmente las reivindicaciones 43-44 dirigidas al compuesto intermediario de 3-metoxipropano1-sulfonilo (comparar el ejemplo 268 en la descripción).

..../.....

12: parcialmente las reivindicaciones 43-44 dirigidas al compuesto intermediario de 6-yodo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (comparar los ejemplos 70 y 283 en la descripción).

13: parcialmente las reivindicaciones 43-44 dirigidas a los compuestos intermediarios de 1-acetil-5-yodoindolina y 1-acetil-6-yodo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (comparar los ejemplos 75 y 295 en la descripción).

14: parcialmente las reivindicaciones 43-44 dirigidas a los compuestos intermediarios de 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il metil éter (comparar los ejemplos 288-290 en la descripción).

15: parcialmente las reivindicaciones 43-44 dirigidas a los compuestos intermediarios de isocromeno (comparar los ejemplos 344-345 en la descripción).

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes 04/10/2006

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2006/001317

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2005058311 A1	30/06/2005	AR 047050 A	04/01/2006
		AU 2004299040 A	30/06/2005
		CA 2548388 A	30/06/2005
		CN 1913886 A	14/02/2007
		EP 1699455 A	13/09/2006
		KR 20060123337 A	01/12/2006
		MX PA06006730 A	31/08/2006
		NO 20063294 A	14/09/2006
		US 20060111370 A	25/05/2006
US 20050282825 A1	22/12/2005	AR 049551 A	16/08/2006
		AU 2005264915 A	26/01/2006
		EP 1756087 A	28/02/2007
		WO 2006009653 A	26/01/2006
US 20060111370 A1	25/05/2006	AR 050160 A	04/10/2006
		WO 2006065277 A	22/06/2006
		AR 047050 A	04/01/2006
		AU 2004299040 A	30/06/2005
		CA 2548388 A	30/06/2005
		CN 1913886 A	14/02/2007
		EP 1699455 A	13/09/2006
		KR 20060123337 A	01/12/2006
		MX PA06006730 A	31/08/2006
		NO 20063294 A	14/09/2006
		WO 2005058311 A	30/06/2005
WO 2007005366 A1	11/01/2007	US 20070004786 A	04/01/2007
WO 2007005404 A1	11/01/2007	US 20070004730 A	04/01/2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/001317

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: see extra sheet
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM.ABS DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005058311 A1 (SCHERING CORPORATION), 30 June 2005 (30.06.2005), claims 16-20, RN: 856885-25-1	1-42
A		43-44
	--	
X	SIMIG, GY. ET AL, "Hydantoins, thiohydantoins, glycocyamidines-36", Tetrahedron, 1973, vol. 29, page 3571 - page 3578, RN: 52461-04-8, Compound 5b	1-3,5-6,15, 17,20,22
	--	
X	FUJIMURA, HAJIME ET AL, "Syntheses and Pharmacological Action of Tetralin Derivatives. III.", Journal of the Pharmaceutical Society of Japan: Yakugaku Zasshi, 1956, vol. 76, page 1151 - page 1153, RN: 102316-55-2 Compound (VI)	43
	--	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 April 2007	27 -04- 2007
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86	Authorized officer Helena Melander/ELY Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/001317

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	US 20050282825 A1 (MALAMAS, MICHAEL S. ET AL), 22 December 2005 (22.12.2005), claims 13-14, abstract, examples	1-42
P,X	US 20060111370 A1 (ZHU, ZHAONING ET AL), 25 May 2006 (25.05.2006), claims 4-11, examples	1-42
E,X	WO 2007005366 A1 (WYETH), 11 January 2007 (11.01.2007), claims 10-11, examples	1-42
E,X	WO 2007005404 A1 (WYETH), 11 January 2007 (11.01.2007), claims 10-11, examples	1-42

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2007)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/001317

Box III
International patent classification (IPC)

C07D 233/88 (2006.01)
A61K 31/4168 (2006.01)
A61K 31/4174 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
C07D 233/86 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 405/10 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/10 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se
The cited patent documents can be downloaded at www.prv.se by following the links:

- In English/Searches and advisory services/Cited documents (service in English) or
- e-tjänster/anförda dokument (service in Swedish).

Use the application number as username.
The password is **LHRWNVRNOI**.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/001317

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 31-33, 36-42
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 31-33, 36-42 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as

.../...

2. ☒ Claims Nos.: 1-28
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

The general formula I with all the possibilities in variation of the groups R1, R2 and R3 generate so many answers that a

.../...

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1: Claims 1-42 and partly claims 43-44 directed to the intermediate compounds of imidazole and thioxoimidazolidin (compare examples 3, 15-16, 19, 28-29, 36, 43-44, 46, 53, 68, 73, 78, 90-91, 95-96, 100-102, 105-106, 110-111, 117-118, 121, 123, 183-184, 186, 262, 264, 266, 276, 278-279, 286, 293, 298,

.../...

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-42, 43-44*

* Claims 1-42 and partly claims 43-44 directed to the intermediate compounds of imidazole and thioxoimidazolidin.

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Box II.1

diagnostic methods /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds.

Box II.2

meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

Furthermore, present claims 1-28 relate to an extremely large number of possible compounds. Support within the meaning of Article 6 PCT and / or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts related to the compounds mentioned in claim 29 and compounds substituted with a phenyl (optionally further substituted) and another aryl or heteroaryl (optionally substituted) in position 5 of the 2-amino-imidazole-4-one.

302, 332, 338,342, 348 and 384-385 in the description).

2: Partly claims 43-44 directed to the intermediate compounds of 2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline and 2-acetyl-isoindoline (compare examples 1, 60 and 334 in the description).

3: Partly claims 43-44 directed to the intermediate compounds of 4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (compare examples 2, 7, 10, 24, 48, 61, 80, 82, 84, 114, 170 and 214 in the description).

4: Partly claims 43-44 directed to the intermediate compounds of [tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy (compare examples 13-14, 33-35, 41-42, 86-89, 93-94, 98-99, 103-104, 108-109 and 380-383 in the description).

5: Partly claims 43-44 directed to the intermediate compounds of 1,2-diphenylethane-1,2-dione (compare examples 27, 52, 67, 72, 77, 116, 182, 261, 263, 265, 285, 292, 297, 301, 331, 337, 341 and 347 in the description).

6: Partly claims 43-44 directed to the intermediate compounds of 1,3-dithian (compare examples 40, 51, 66 and 330 in the description).

7: Partly claims 43-44 directed to the intermediate compounds of 1,1'-ethyne-1,2-diyldibenzene (compare examples 71, 76, 115, 181, 259-260, 284, 291, 296, 300, 336, 340 and 346 in the description).

8: Partly claims 43-44 directed to the intermediate compound of 3'-hydroxy-5'-methoxybiphenyl-3-carbaldehyd (compare example 85 in the description).

9: Partly claims 43-44 directed to the intermediate compound of 4-bromo-1-fluoro-2-methoxybenzene(compare example 113 in the description).

10: Partly claims 43-44 directed to the intermediate compound of 1-ethynyl-3-(3-methoxyphenoxy)benzene (compare example 258 in the description).

11: Partly claims 43-44 directed to the intermediate compound of 3-methoxypropanel-sulfonyl chloride(compare example 268 in the description).

.../...

12: Partly claims 43-44 directed to the intermediate compound of 6-iodo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalene (compare examples 70 and 283 in the description).

13: Partly claims 43-44 directed to the intermediate compounds of 1-acetyl-5-iodoindoline and 1-acetyl-6-iodo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (compare examples 75 and 295 in the description).

14: Partly claims 43-44 directed to the intermediate compounds of 1,2,3,4-tetrahydronaphtalene-2-yl methyl ether (compare examples 288-290 in the description).

15: Partly claims 43-44 directed to the intermediate compounds of isochromene (compare examples 344-345 in the description).

WO	2005058311	A1	30/06/2005	AR	047050	A	04/01/2006
				AU	2004299040	A	30/06/2005
				CA	2548388	A	30/06/2005
				CN	1913886	A	14/02/2007
				EP	1699455	A	13/09/2006
				KR	20060123337	A	01/12/2006
				MX	PA06006730	A	31/08/2006
				NO	20063294	A	14/09/2006
				US	20060111370	A	25/05/2006
US	20050282825	A1	22/12/2005	AR	049551	A	16/08/2006
				AU	2005264915	A	26/01/2006
				EP	1756087	A	28/02/2007
				WO	2006009653	A	26/01/2006
US	20060111370	A1	25/05/2006	AR	050160	A	04/10/2006
				WO	2006065277	A	22/06/2006
				AR	047050	A	04/01/2006
				AU	2004299040	A	30/06/2005
				CA	2548388	A	30/06/2005
				CN	1913886	A	14/02/2007
				EP	1699455	A	13/09/2006
				KR	20060123337	A	01/12/2006
				MX	PA06006730	A	31/08/2006
				NO	20063294	A	14/09/2006
				WO	2005058311	A	30/06/2005
WO	2007005366	A1	11/01/2007	US	20070004786	A	04/01/2007
WO	2007005404	A1	11/01/2007	US	20070004730	A	04/01/2007

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación
24 de Mayo de 2007 (24.05.2007)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2007/058602 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]:

C07D 233/88 (2006.01)	A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/4168 (2006.01)	C07D 233/86 (2006.01)
A61K 31/4174 (2006.01)	C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)	C07D 401/10 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)	C07D 403/10 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)	C07D 405/04 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)	C07D 405/10 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)	C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)	C07D 409/10 (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01)	C07D 413/10 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)	C07D 417/04 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/SE2006/001317

(22) Fecha de Registro Internacional:
20 de noviembre de 2006 (20.11.2006)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

60/738,650	21 de Noviembre de 2005 (21.11.2005)	US
60/815,746	22 de Junio de 2006 (22.06.2006)	US

(71) Solicitante: (Para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE). **ASTEX THERAPEUTICS LTD** [GB/GB]; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA (GB).

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): **BERG, Stefan** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **BURROWS, Jeremy** [GB/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **CHESSARI, Gianni** [IT/GB]; Astex Therapeutics, 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA (GB). **CONGREVE, Miles, Stuart** [GB/GB]; Astex Therapeutics, 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA (GB). **HEDSTRÖM, Johan** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **HELLBERG, Sven** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **HÖGDIN, Katharina** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **KIHLSTRÖM, Jacob** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **KOLMODIN, Karin** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **LINDSTRÖM, Johan** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **MURRAY, Christopher** [GB/GB]; Astex Therapeutics, 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA (GB). **PATEL, Sahil** [GB/GB]; Astex Therapeutics, 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA (GB).

(74) Agente: **ASTRAZENECA**; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Estados Designados (A menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

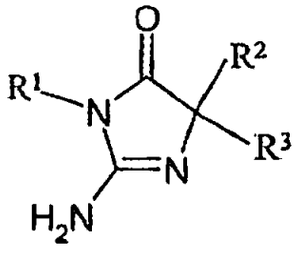
(84) Estados Designados (A menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:
- *con reporte de búsqueda internacional*
- *antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones*

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional:
5 de Julio de 2007

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "COMPUESTOS 2-AMINO-IMIDAZOL-4-ONA NOVEDOSOS Y SU USO EN LA FABRICACIÓN DE UN MEDICAMENTO PARA SER USADO EN EL TRATAMIENTO DEL DETERIORO COGNITIVO, LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, NEURODEGENERACION Y DEMENCIA"



(I)

(57) **Resumen:** Esta invención se relaciona con compuestos novedosos que tienen la formula estructural siguiente: y a su sal farmacéuticamente aceptable, las composiciones y métodos de uso. Estos compuestos novedosos proveen un tratamiento o profilaxis del deterioro cognitivo, la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración y demencia.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
24 May 2007 (24.05.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/058602 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 233/88 (2006.01)	*A61P 25/28* (2006.01)
A61K 31/4168 (2006.01)	*C07D 233/86* (2006.01)
A61K 31/4174 (2006.01)	*C07D 401/04* (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)	*C07D 401/10* (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)	*C07D 403/10* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)	*C07D 405/04* (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)	*C07D 405/10* (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)	*C07D 405/14* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)	*C07D 409/10* (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01)	*C07D 413/10* (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)	*C07D 417/04* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/SE2006/001317

(22) International Filing Date:
20 November 2006 (20.11.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/738,650	21 November 2005 (21.11.2005)	US
60/815,746	22 June 2006 (22.06.2006)	US

(71) Applicants *(for all designated States except US)*: **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE). **ASTEX THERAPEUTICS LTD** [GB/GB]; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BERG, Stefan** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **BURROWS, Jeremy** [GB/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **CHESSARI, Gianni** [IT/GB]; Astex Therapeutics, 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA (GB). **CONGREVE, Miles, Stuart** [GB/GB]; Astex Therapeutics, 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA (GB). **HEDSTRÖM, Johan** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **HELLBERG, Sven** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **HÖGDIN, Katharina** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **KIHLSTRÖM, Jacob** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **KOLMODIN, Karin** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **LINDSTRÖM, Johan** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **MURRAY, Christopher** [GB/GB]; Astex Therapeutics, 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA (GB). **PATEL, Sahil** [GB/GB]; Astex Therapeutics, 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA (GB).

(74) Agent: **ASTRAZENECA**; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

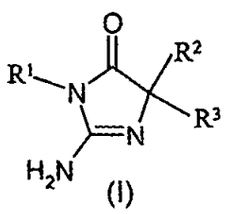
Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

(88) Date of publication of the international search report:
5 July 2007

[Continued on next page]

WO 2007/058602 A3

(54) Title: NOVEL 2-AMINO-IMIDAZOLE-4-ONE COMPOUNDS AND THEIR USE IN THE MANUFACTURE OF A MEDICAMENT TO BE USED IN THE TREATMENT OF COGNITIVE IMPAIRMENT, ALZHEIMER'S DISEASE, NEURODEGENERATION AND DEMENTIA.



(I)

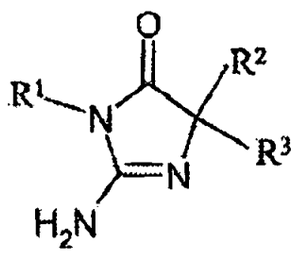
(57) Abstract: This invention relates to novel compounds having the structural formula I below: and to their pharmaceutically acceptable salt, compositions and methods of use. These novel compounds provide a treatment or prophylaxis of cognitive impairment, Alzheimer Disease, neurodegeneration and dementia.

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

COMPUESTOS 2-AMINO-IMIDAZOL-4-ONA NOVEDOSOS Y SU USO EN LA FABRICACIÓN DE UN MEDICAMENTO PARA SER USADO EN EL TRATAMIENTO DEL DETERIORO COGNITIVO, LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, NEURODEGENERACION Y DEMENCIA

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona con compuestos novedosos que tienen la formula estructural siguiente:



(I)

y a su sal farmacéuticamente aceptable, las composiciones y métodos de uso. Estos compuestos novedosos proveen un tratamiento o profilaxis del deterioro cognitivo, la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración y demencia.

COMPUESTOS 2-AMINO-IMIDAZOL-4-ONA NOVEDOSOS Y SU USO EN LA FABRICACIÓN DE UN MEDICAMENTO PARA SER USADO EN EL TRATAMIENTO DEL DETERIORO COGNITIVO, LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, NEURODEGENERACION Y DEMENCIA

La presente invención se relaciona con compuestos novedosos, sus composiciones farmacéuticas. Adicionalmente, la presente invención se relaciona con métodos terapéuticos para el tratamiento y/o prevención de patologías relacionadas con la βA tales como síndrome de Down y angiopatía β-amiloidea, tal como, pero sin limitarse a angiopatía amiloidea cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con el deterioro cognitivo, tales como, pero sin limitarse a MCI ("deterioro cognitivo leve"), Enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria, síntomas de déficit de atención asociados con enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer o demencia, incluyendo demencia mixta de origen vascular y degenerativo, demencial pre-senil, demencia senil y demencia asociada con enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración córtico basal.

Antecedentes de la invención

Varios grupos han identificado y aislado aspartato proteinasas que tienen actividad β-secretasa (Hussain et al., 1999; Lin et. al, 2000; Yan et. al, 1999; Sinha et. al, 1999 y Vassar et. al., 1999). La β-secretasa también es conocida en la literatura como Asp2 (Yan et. al, 1999), enzima Clivadora de APP en el Sitio Beta (Beta site APP Cleaving Enzyme) (BACE) (Vassar et. al., 1999) o memapsina-2 (Lin et al., 2000). La BACE fue identificada usando un número de enfoques experimentales tales como análisis de bases de datos EST (Hussain et al. 1999); clonación de expresión (Vassar et al. 1999); identificación de homólogos humanos de bases de datos públicas de proteínas *C. elegans*

predichas (Yan et al. 1999) y finalmente utilizando un inhibidor para purificar la proteína del cerebro humano (Sinha et al. 1999). Así, cinco grupos que emplean tres enfoques experimentales diferentes condujeron a la identificación de la mimas enzima, haciendo un caso fuerte que la BACE es una β-secretasa. También se hace mención a la literatura de la patente: WO96/40885, EP871720, las Patentes U.S. Nos. 5,942,400 y 5,744,346, EP855444, US 6,319,689, WO99/64587, WO99/31236, EP1037977, WO00/17369, WO01/23533, WO0047618, WO00/58479, WO00/69262, WO01/00663, WO01/00665, US 6,313,268.

Se encontró que la BACE es una proteinasa aspártica del tipo pepsina, la enzima madura que consiste del dominio catalítico N-terminal, un dominio de transmembrana, y un pequeño dominio citoplásmico. La BACE tiene una actividad óptima a pH 4.0-5.0 (Vassar et al, 1999)) y es débilmente inhibida por los inhibidores de pepsina estándar tales como pepstatina. Se ha mostrado que el dominio catalítico menos el dominio de transmembrana y citoplásmico tiene actividad contra los péptidos de sustrato (Lin et al, 2000). La BACE es una proteína tipo 1 unida a membrana que es sintetizada como una proenzima parcialmente activa, y está expresada abundantemente en tejido cerebral. Se cree que representa la actividad de β-secretasa más importante, y se considera que se el paso limitante de velocidad en la producción de la proteína β amiloide (βA). Es, por ende, de interés especial en la patología de la enfermedad de Alzheimer, y en el desarrollo de fármacos como un tratamiento para el enfermedad de Alzheimer.

βA o proteína β amiloide es el constituyente más importante de las placas del cerebro que son características de la enfermedad de Alzheimer (De Strooper et al, 1999). La βA es un péptido de 39-42 residuos formado por el clivado específico de una clase de proteína de transmembrana de clase I llamada APP, o proteína del precursor amiloide. La actividad de βA-secretasa cliva esta

proteína entre los residuos Met671 y Asp672 (numeración de la isoforma 770aa de APP) para formar el N-terminal de βA. Un segundo clivaje del péptido está asociado con la γ-secretasa para formar el C-terminal del péptido βA.

Se estima que la enfermedad de Alzheimer (AD) afecta a más de 20 millones de personas en el mundo y se cree que es la forma de demencia más común. La enfermedad de Alzheimer es una demencia progresiva en la cual depósitos masivos de productos de la descomposición de proteína agregada – placas amiloides y enredos neurofibrilares se acumulan en el cerebro. Se piensa que las placas amiloides son responsables del deterioro mental visto en pacientes con Alzheimer.

La probabilidad de desarrollar la enfermedad de Alzheimer aumenta con la edad, y como la población envejeciendo del mundo desarrollado aumenta, esta enfermedad se vuelve un problema cada vez mayor. Adicionalmente a esto, existe un lazo familiar a la enfermedad de Alzheimer y en consecuencia cualquier individuo que posea la mutación doble de APP conocida como la mutación Sueca (en la cual la APP mutada forma un sustrato considerablemente mejorado para BACE) tiene una oportunidad mucho mayor de desarrollar AD, y también de desarrollarla a una edad temprana {ver también US 6,245,964 y US 5,877,399 relacionadas con roedores transgénicos que comprenden APP-Sueca). En consecuencia, también hay una fuerte necesidad de desarrollar un compuesto que se pueda usar de una forma profiláctica para estos individuos.

El gen que codifica para APP se encuentra en el cromosoma 21, que también es el cromosoma encontrado como una copia extra en el síndrome de Down. Los pacientes con síndrome de Down tienden a adquirir enfermedad de Alzheimer a una edad temprana, mostrado casi todos por encima de los 40 años de edad la patología del tipo Alzheimer (Oyama et al, 1994). Se piensa

que esto se debe a la copia extra del gen de APP encontrado en estos pacientes, que conduce a la sobreexpresión de APP, y por lo tanto, a niveles aumentados de βAPP causando la alta prevalencia de la enfermedad de Alzheimer observada en esta población. Así, los inhibidores de BACE podrían ser útiles para reducir la patología del tipo Alzheimer en pacientes con síndrome de Down.

Los fármacos que reducen o bloquean la actividad de BACE deben, por ende, reducir los niveles de βA y los niveles de los fragmentos de βA en el cerebro, o en cualquier otro sitio en donde la βA o los fragmentos de la misma se depositan, y así hacen más lenta la formación de las placas amiloides y la progresión de la AD (enfermedad de Alzheimer) u otras enfermedades que involucran la deposición de βA o fragmentos de la misma (Yankner, 1996; De Strooper y Konig, 1999). Por lo tanto, la BACE es un candidato importante para el desarrollo de fármacos como un tratamiento y/o profilaxis de patologías relacionadas con la βA tales como síndrome de Down y angiopatía β-amiloidea, tal como, pero sin limitarse a angiopatía amiloidea cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con el deterioro cognitivo, tales, pero sin limitarse a MCI ("deterioro cognitivo leve"), Enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria, síntomas de déficit de atención asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer o demencia, incluyendo demencia mixta origen vascular y degenerativo, demencia pre-senil, demencia senil y demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración córtico basal.

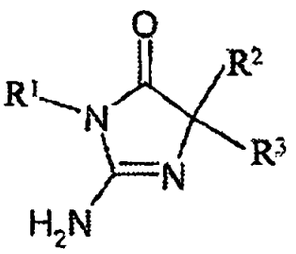
Por lo tanto, sería útil inhibir la deposición de βA y porciones de la misma inhibiendo la BACE mediante inhibidores tales como los compuestos proporcionados aquí.

El potencial terapéutico para inhibir la deposición de βA ha motivado muchos grupos a aislar y caracterizar enzimas de secretasa y a identificar sus inhibidores potenciales (ver, p.e., WO01/23533 A2, EP0855444, WO00/17369, WO00/58479, WO00/47618, WO00/77030, WO01/00665, WO01/00663, WO01/29563, WO02/25276, US5,942,400, US6,245,884, US6,221,667, US6,211,235, WO02/02505, WO02/02506, WO02/02512, WO02/02518, WO02/02520, WO02/14264, WO05/058311, WO 05/097767, US2005/0282826).

Los compuestos de la presente invención muestran propiedades mejoradas comparadas con los inhibidores potenciales conocidos en la técnica, p.e., selectividad a hERG mejorada.

Revelación de la Invención

Se proveen aquí compuestos novedosos de formula estructural I:



I

en donde

R^1 se selecciona de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{3-6}, alquiniloC_{3-6}, cicloalquiloC_{3-6}, cicloalqueniloC_{5-7}, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquiloC_{1-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquilC_{1-6}arilo, alquilC_{1-6}heteroarilo o alquilC_{1-6}heterociclilo, en donde el alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{3-6}, alquiniloC_{3-6}, cicloalquiloC_{3-6}, cicloalqueniloC_{5-7}, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquiloC_{1-6}cicloalquiloC_{3-6},

alquilC_{1-6}arilo, alquilC_{1-6}heteroarilo o alquilC_{1-6}heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres A;

R^2 se selecciona de hidrógeno, nitro, ciano, -Q-alquiloC_{1-6}, -Q-alqueniloC_{2-6}, -Q-alquiniloC_{2-6}, -Q-cicloalquiloC_{3-6}, -Q-cicloalqueniloC_{5-7}, -Q-alquiloC_{1-6}cicloalquiloC_{3-6}, -Q-arilo, -Q-heteroarilo, -Q-alquilC_{1-6}arilo, -Q-alquilC_{1-6}heteroarilo, -Q-heterociclilo, o -Q-alquiloC_{1-6}heterociclilo, en donde dicho -Q-alquiloC_{1-6}, -Q-alqueniloC_{2-6}, -Q-alquiniloC_{2-6}, -Q-cicloalquiloC_{3-6}, -Q-cicloalqueniloC_{5-7}, -Q-alquiloC_{1-6}cicloalquiloC_{3-6}, -Q-arilo, -Q-heteroarilo, -Q-alquilC_{1-6}arilo, -Q-alquilC_{1-6}heteroarilo, -Q-heterociclilo, o -Q-alquiloC_{1-6}heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres R^7;

-Q- es un enlace directo, -CONH-, -CO-, -CON(alquiloC_{1-6})-, -CON(cicloalquiloC_{3-6})-, -SO-, - SO_2-, -SO_2NH-, -SO_2N(alquiloC_{1-6})-, -SO_2N(cicloalquiloC_{3-6})-, -NHSO_2-, -N(alquiloC_{1-6})SO_2-, -NHCO-, -N(alquiloC_{1-6})CO-, -N(cicloalquiloC_{3-6})CO- o -N(cicloalquiloC_{3-6})SO_2-;

R^3 es $(C(R^4)(R^5))_nR^6$, alquenilo$C_{2-4}R^6$, alquinilo$C_{2-4}R^6$, cicloalquenilo$C_{5-7}R^6$, nitro o ciano y si n>1, entonces cada $C(R^4)(R^5)$ es independiente de los otros;

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, ciano, halo o nitro; o R^4 y R^5 forman juntos oxo, cicloalquiloC_{3-6} o heterociclilo;

R^6 se selecciona de metilo, cicloalquiloC_{3-6}, heterociclilo, arilo o heteroarilo en donde cada uno de dicho metilo, cicloalquiloC_{3-6}, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro R^7, y en donde cualquiera de los grupos arilo o heteroarilo individuales puede estar opcionalmente fusionado con un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros para formar un sistema de anillo bicíclico en donde el sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro A con la

condición que el anillo bicíclico no es un sistema de anillo indano, benzo[1,3]dioxol o 2,3-dihidrobenzo[1,4]-dioxina;

R^7 se selecciona de halógeno, nitro, CHO, alquiloC_{0-6}CN, OalquiloC_{1-6}CN, alquiloC_{0-6}OR^8, OalquiloC_{2-6}OR^8, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquiloC_{0-6}NR^8R^9, OalquiloC_{2-6}NR^8R^9, OalquiloC_{2-6}OalquiloC_{2-6}NR^8R^9, NR^8OR^9, alquiloC_{0-6}CO_2R^8, OalquiloC_{1-6}CO_2R^8, alquiloC_{0-6}CONR^8R^9, OalquiloC_{1-6}CONR^8R^9, OalquiloC_{2-6}NR^8(CO)R^9, alquiloC_{0-6}NR^8 (CO)R^9, O(CO)NR^8R^9, NR^8(CO)OR^9, NR^8(CO)NR^8R^9, O(CO)OR^8, O(CO)R^8, alquiloC_{0-6}COR^8, OalquiloC_{1-6}COR^8, NR^8(CO)(CO)R^8, NR^8(CO)(CO)NR^8R^9, alquiloC_{0-6}SR^8, alquiloC_{0-6}(SO_2)NR^8R^9, OalquiloC_{1-6}NR^8(SO_2)R^9, OalquiloC_{0-6}(SO_2)NR^8R^9, alquiloC_{0-6}(SO)NR^8R^9, OalquiloC_{1-6}(SO)NR^8R^9, OSO_2R^8, SO_3R^8, alquiloC_{0-6}NR^8(SO_2)NR^8R^9, alquiloC_{0-6}NR^8(SO)R^9, OalquiloC_{2-6}NR^8(SO)R^8, OalquiloC_{1-6}SO_2R^8, alquiloC_{1-6}SO_2R^8, alquiloC_{0-6}SOR^8, alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquiloC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquiloC_{0-6}arilo, alquiloC_{0-6}heteroarilo, alquiloC_{0-6}heterocicrilo, y alquiloC_{2-6}heterociclilo, en donde cualquier alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquniloC_{2-6}, alquiloC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquiloC_{0-6}arilo, alquiloC_{0-6}heteroarilo, alquiloC_{0-6}heterociclilo, y OalquiloC_{2-6}heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más R^{14}, y en donde cualquiera de los grupos arilo o heteroarilo individuales puede estar opcionalmente fusionado con un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros para formar un sistema de anillo bicíclico en donde el sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro A, con la condición que dicho sistema de anillo bicíclico no es un sistema de anillo indano, benzo[1,3]dioxol o 2,3-dihidrobenzo[1,4]-dioxina;

R^{14} se selecciona de halógeno, nitro, CHO, alquiloC_{0-6}CN, OalquiloC_{1-6}CN, alquiloC_{0-6}OR^8, OalquiloC_{1-6}OR^8, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquiloC_{0-6}NR^8R^9, OalquiloC_{2-}

$_6NR^8R^9$, $OalquiloC_{2-6}OalquiloC_{2-6}NR^8R^9$, NR^8OR^9, $alquiloC_{0-6}CO_2R^8$, $OalquiloC_{1-6}CO^2R^8$, $alquiloC_{0-6}CONR^8R^9$, $OalquiloC_{1-6}CONR^8R^9$, $OalquiloC_{2-6}NR^8(CO)R^9$, $alquiloC_{0-6}NR^8$ $(CO)R^9$, $O(CO)NR^8R^9$, $NR^8(CO)OR^9$, $NR^8(CO)NR^8R^9$, OR^8, $O(CO)OR^8$, $O(CO)R^8$, $alquiloC_{0-6}COR^8$, $OalquiloC_{1-6}COR^8$, $NR^8(CO)(CO)R^8$, $NR^8(CO)(CO)NR^8R^9$, $alquiloC_{0-6}SR^8$, $alquiloC_{0-6}(SO_2)NR^8R^9$, $OalquiloC_{2-6}NR^8(SO_2)R^9$, $OalquiloC_{0-6}(SO_2)NR^8R^9$, $alquiloC_{0-6}(SO)NR^8R^9$, $OalquiloC_{1-6}(SO)NR^8R^9$, OSO_2R^8, $OSO_2R^8R^9$, SO_3R^8, $alquiloC_{0-6}NR^8(SO_2)NR^8R^9$, $alquiloC_{0-6}NR^8(SO)R^9$, $OalquiloC_{2-6}NR^8(SO)R^8$, $OalquiloC_{1-6}SO_2R^8$, $alquiloC_{1-6}SO_2R^8$, $alquiloC_{0-6}SOR^8$, $alquiloC_{1-6}$, $alqueniloC_{2-6}$, $alquiniloC_{2-6}$, $alquiloC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}$, $alquiloC_{0-6}$arilo, $alquiloC_{0-6}$heteroarilo, $alquiloC_{0-6}$heterociclilo y $OalquiloC_{2-6}$heterociclilo en donde cualquier $alquiloC_{1-6}$, $alqueniloC_{2-6}$, $alquiniloC_{2-6}$, $alquiloC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}$, $alquiloC_{0-6}$arilo, $alquiloC_{0-6}$heteroarilo, $alquiloC_{0-6}$heterociclilo y $OalquiloC_{2-6}$heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por entre uno y cuatro A;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, $alquiloC_{1-6}$, $alqueniloC_{2-6}$, $alquiniloC_{2-6}$, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, $alquiloC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}$, $alquiloC_{0-6}$arilo, $alquiloC_{0-6}$heteroarilo, $alquiloC_{0-6}$heterociclilo y $alquiloC_{0-6}NR^{10}R^{11}$, en donde el $alquiloC_{1-6}$, $alqueniloC_{2-6}$, $alquiniloC_{2-6}$, $alquiloC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}$, $alquiloC_{0-6}$arilo, $alquiloC_{0-6}$heteroarilo, $alquiloC_{0-6}$heterociclilo están opcionalmente sustituidos por A; o

R^8 y R^9 pueden juntos formar un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S que está opcionalmente sustituido por A; siempre que dos grupos R^8 se encuentran en la estructura, entonces pueden formar opcionalmente un anillo heterociclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, que está opcionalmente sustituido por A;

R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{3-6}, alquiniloC_{3-6}, alquiloC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquiloCa_{0-6}arilo, alquiloC_{0-6}heterociclilo y alquiloC_{0-6}heteroarilo, en donde los alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{3-6}, alquiniloC_{3-6}, alquiloC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquiloCa_{0-6}arilo, alquiloC_{0-6}heterociclilo, alquiloC_{0-6}heteroarilo están opcionalmente sustituidos por A; o

R^{10} y R^{11} pueden juntos formar un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S opcionalmente sustituido por A;

n es 0, 1, 2 o 3

A se selecciona de oxo, halógeno, nitro, CN, OR^{12}, alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquiloC_{0-6}arilo, alquiloC_{0-6}heteroarilo, alquiloC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquiloC_{0-6}heterociclilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, Oalquilo$C_{2-6}NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}R^{13}$, $CONR^{12}R^{13}$, $NR^{12}(CO)R^{13}$, O(CO)alquiloC_{1-6}, (CO)OalquiloC_{1-6}, COR^{12}, $(SO_2)NR_{12}R_{13}$, NSO_2R^{12}, SO_2R^{12}, SOR^{12}, (CO)alquilo$C_{1-6}NR^{12}R^{13}$, (SO_2)alquilo$C_{1-6}NR^{12}R^{13}$, OSO_2R^{12}, SO_3R^{12} en donde los grupos alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquiloC_{0-6}arilo, alquiloC_{0-6}heteroarilo, alquiloC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6} y alquiloC_{0-6}heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con halo, OSO_2R^{12}, SO_3R^{12}, nitro, ciano, OR^{12}, alquiloC_{1-6}, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi;

R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-6}, arilo, heteroarilo o heterociclilo en donde dicho alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-6}, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres hidroxi, ciano, halo o alquiloxiC_{1-3}; o

R^{12} y R^{13} pueden juntos formar un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S opcionalmente sustituido por hidroxi, alquiloxiC_{1-3}, ciano o halo;

Siempre y cuando uno cualquiera de los grupos arilo o heteroarilo en R^1, R^2 o R^3 está sustituido con un grupo OSO_2R^8, SO_3R^8, OSO_2R^{12} o SO_3R^{12};

o

con la condición que cualquiera de los grupos arilo o heteroarilo individuales en R^1, R^2 o R^3 están fusionados con un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros para formar un sistema de anillo biciclico en donde el sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro A, con la condición que el anillo bicíclico no es un sistema de anillo indano, benzo[1,3]dioxol o 2,3-dihidrobenzo[1,4]-dioxina;

o

con la condición que R^1 es alquiniloC_{3-6} o cicloalqueniloC_{5-7} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres A;

o

con la condición que Q se selecciona de -$NHSO_2$-, -N(alquiloC_{1-6})SO_2-, -SO_2NH-, -SO_2N(alquiloC_{1-6})- o -SO_2N(cicloalquiloC_{3-6}), -SO-, -SO_2- o -N(cicloalquiloC_{3-6})SO_2-;

o

con la condición que R^3 se selecciona de alquenilo$C_{2-4}R^6$, alquinilo$C_{2-4}R^6$, cicloalquenilo$C_{5-7}R^6$, nitro o ciano;

o

con la condición que R^2 se selecciona de nitro, ciano, grupo alquiniloC_{2-6}, cicloalqueniloC_{5-7} o alqueniloC_{2-6} en donde el grupo alquiniloC_{2-6}, cicloalqueniloC_{5-7} o alqueniloC_{2-6} está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres R^7;

como una base libre o sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

La presente invención prevee además composiciones que comprenden un compuesto de formula I, y al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención provee además métodos para modular la actividad de BACE que comprenden contactar la BACE con un compuesto de formula I.

La presente invención provee además métodos para el tratamiento o prevención de una patología relacionada con Aβ en un paciente, que comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula I.

La presente invención provee además un compuesto descrito aquí para uso como un medicamento.

La presente invención provee además un compuesto descrito aquí para la fabricación de un medicamento.

En un aspecto de la invención, se provee un compuesto de formula I, en donde R^1 se selecciona de alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{3-6}, alquiniloC_{3-6}, cicloalquiloC_{3-6}, cicloalqueniloC_{5-7}, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquiloC_{1-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquiloC_{1-6}arilo, alquiloC_{1-6}heteroarilo o alquiloC_{1-6}heterociclilo, en donde el alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{3-6}, alquiniloC_{3-6}, cicloalquiloC_{3-6}, cicloalqueniloC_{5-7}, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquiloC_{1-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquiloC_{1-6}arilo, alquiloC_{1-6}heteroarilo o alquiloC_{1-6}heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos A;

R^2 se selecciona de hidrógeno, ciano, -Q-alquiloC$_{1-6}$, -Q-alqueniloC$_{2-6}$, -Q-alquiniloC$_{2-6}$, -Q-cicloalquiloC$_{3-6}$, -Q-cicloalqueniloC$_{5-7}$, -Q-alquiloC$_{1-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, -Q-arilo, -Q-heteroarilo, -Q-alquiloC$_{1-6}$arilo, -Q-alquiloC$_{1-6}$heteroarilo, -Q-heterociclilo, o -Q-alquiloC$_{1-6}$heterociclilo, en donde dicho -Q-alquiloC$_{1-6}$, -Q-alqueniloC$_{2-6}$, -Q-alquiniloC$_{2-6}$, -Q-cicloalquiloC$_{3-6}$, -Q-cicloalqueniloC$_{5-7}$, -Q-alquiloC$_{1-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, -Q-arilo, -Q-heteroarilo, -Q-alquiloC$_{1-6}$arilo, -Q-alquiloC$_{1-6}$heteroarilo, -Q-heterociclilo, o -Q-alquiloC$_{1-6}$heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres R^7;

-Q- es un enlace directo, -CONH-, -CO-, -CON(alquiloC$_{1-6}$)-, -CON(cicloalquiloC$_{3-6}$)-, -NHCO-, -N(alquiloC$_{1-6}$)CO- o -N(cicloalquiloC$_{3-6}$)CO-;

R^3 es $(C(R^4)(R^5))_nR^6$, alqueniloC$_{2-4}R^6$, alquiniloC$_{2-4}R^6$ o cicloalqueniloC$_{5-7}R^6$ y si n>1, entonces cada $C(R^4)(R^5)$ es independente de los otros;

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$, ciano, o halo; o R^4 y R^5 forman juntos oxo, cicloalquiloC$_{3-6}$ o heterociclilo;

R^6 se selecciona de metilo, cicloalquiloC$_{3-6}$, heterociclilo, arilo o heteroarilo, en donde cada uno de dichos metilo, cicloalquiloC$_{3-6}$, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro R^7, y en donde cualquiera de os grupos arilo o heteroarilo individuales puede estar opcionalmente fusionado con un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros parar formar un sistema de anillo bicíclico, en donde el sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con entre uno y tres A con la condición que el anilo bicíclico no es un sistema de anillo indano, benzo[1,3]dioxol o 2,3-dihidrobenzo[1,4]-dioxina;

R^7 se selecciona de halógeno, nitro, alquiloC$_{0-6}$CN, OalquiloC$_{1-6}$CN, alquiloC$_{0-6}$OR^8, OalquiloC$_{2-6}$OR^8, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi,

difluorometoxi, trifluorometoxi, alquiloC$_{0-6}$NR^{8}R^9, OalquiloC$_{2-6}$NR^{8}R^9, OalquiloC$_{2-6}$OalquiloC$_{2-6}$NR^{8}R^9, NR^{8}OR^9, alquiloC$_{0-6}$CO$_2$R^8, OalquiloC$_{1-6}$CO$_2$R^8, alquiloC$_{0-6}$CONR^{8}R^9, OalquiloC$_{1-6}$CONR^{8}R^9, OalquiloC$_{2-6}$NR^8(CO)R^9, alquiloC$_{0-6}$NR^8 (CO)R^9, O(CO)NR^{8}R^9, NR^8(CO)OR^9, NR^8(CO)NR^{8}R^9, O(CO)R^8, alquiloC$_{0-6}$COR^8, OalquiloC$_{1-6}$COR^8, NR^8(CO)(CO)R^8, NR^8(CO)(CO)NR^{8}R^9, alquiloC$_{0-6}$SR^8, alquiloC$_{0-6}$(SO$_2$)NR^{8}R^9, OalquiloC$_{1-6}$NR^8(SO$_2$)R^9, OalquiloC$_{0-6}$(SO$_2$)NR^{8}R^9, alquiloC$_{0-6}$(SO)NR^{8}R^9, OalquiloC$_{1-6}$(SO)NR^{8}R^9, OSO$_2$R^8, SO$_3$R^8, alquiloC$_{0-6}$NR^8(SO$_2$)NR^{8}R^9, alquiloC$_{0-6}$NR^8(SO)R^9, OalquiloC$_{2-6}$NR^8(SO)R^8, OalquiloC$_{1-6}$SO$_2$R^8, alquiloC$_{1-6}$SO$_2$R^8, alquiloC$_{0-6}$SOR^8, alquiloC$_{1-6}$, alquniloC$_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, alquiloC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquiloC$_{0-6}$arilo, alquiloC$_{0-6}$heteroarilo, alquiloC$_{0-6}$heterociclilo, y OalquiloC$_{2-6}$heterociclilo, en donde cualquier alquiloC$_{1-6}$, alqueniloC$_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, alquiloC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquiloC$_{0-6}$arilo, alquiloC$_{0-6}$heteroarilo, alquiloC$_{0-6}$heterociclilo, y OalquiloC$_{2-6}$heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más R^{14}, y en donde cualquiera de los grupos arilo o heteroarilo individuales puede estar opcionalmente fusionado con un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros para formar un sistema de anillo bicíclico, en donde el sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con entre uno y tres A con la condición que dicho sistema de anillo bicíclico no es un sistema de anillo indano, benzo[1,3]dioxol o 2,3-dihidrobenzo[1,4]-dioxina;

R^{14} se selecciona de halógeno, nitro, alquiloC$_{0-6}$CN, OalquiloC$_{1-6}$CN, alquiloC$_{0-6}$OR^8, OalquiloC$_{1-6}$OR^8, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquiloC$_{0-6}$NR^{8}R^9, OalquiloC$_{2-6}$NR^{8}R^9, OalquiloC$_{2-6}$OalquiloC$_{2-6}$NR^{8}R^9, NR^{8}OR^9, alquiloC$_{0-6}$CO$_2$R^8, OalquiloC$_{1-6}$CO$_2$R^8, alquiloC$_{0-6}$CONR^{8}R^9, OalquiloC$_{1-6}$CONR^{8}R^9, OalquiloC$_{2-6}$NR^8(CO)R^9, alquiloC$_{0-6}$NR^8 (CO)R^9, O(CO)NR^{8}R^9, NR^8(CO)OR^9, NR^8(CO)NR^{8}R^9, OR^8, O(CO)R^8, alquiloC$_{0-6}$COR^8, OalquiloC$_{1-6}$COR^8, NR^8(CO)(CO)R^8, NR^8(CO)(CO)NR^{8}R^9, alquiloC$_{0-6}$SR^8, alquiloC$_{0-6}$(SO$_2$)NR^{8}R^9, OalquiloC$_{2-6}$NR^8(SO$_2$)R^9, OalquiloC$_{0-6}$(SO$_2$)NR^{8}R^9, alquiloC$_{0-6}$(SO)NR^{8}R^9, OalquiloC$_{1-6}$(SO)NR^{8}R^9, OSO$_2$R^8,

$OSO_2R^8R^9$, SO_3R^8, alquiloC$_{0-6}$NR^8(SO$_2$)NR^{8}R^9, alquiloC$_{0-6}$NR^8(SO)R^9, OalquiloC$_{2-6}$NR^8(SO)R^8, OalquiloC$_{1-6}$SO$_2$R^8, alquiloC$_{1-6}$SO$_2$R^8, alquiloC$_{0-6}$SOR^8, alquiloC$_{1-6}$, alquenoloC$_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, alquiloC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquiloC$_{0-6}$arilo, alquiloC$_{0-6}$heteroarilo, alquiloC$_{0-6}$heterociclilo y OalquiloC$_{2-6}$heterociclilo, en donde cualquier alquiloC$_{1-6}$, alquenoloC$_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, alquiloC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquiloC$_{0-6}$arilo, alquiloC$_{0-6}$heteroarilo, alquiloC$_{0-6}$heterociclilo y OalquiloC$_{2-6}$heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por entre uno y tres A;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$, alquenoloC$_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquiloC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquiloC$_{0-6}$arilo, alquiloC$_{0-6}$heteroarilo, alquiloC$_{0-6}$heterociclilo, alquiloC$_{0-6}$NR^{10}R^{11}, en donde el alquiloC$_{1-6}$, alquenoloC$_{3-6}$, alquiniloC$_{3-6}$, alquiloC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquiloC$_{0-6}$arilo, alquiloC$_{0-6}$heteroarilo, alquiloC$_{0-6}$heterociclilo están opcionalmente sustituidos por A; o

R^8 y R^9 pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S que están opcionalmente sustituidos por A; siempre que cuando dos grupos R^8 se encentran en la estructura, entonces pueden forman juntos un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, que estásn opcionalmente sustituidos por A;

R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$, alquenoloC$_{3-6}$, alquiniloC$_{3-6}$, alquiloC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquiloC$_{0-6}$arilo, alquiloC$_{0-6}$heterociclilo y alquiloC$_{0-6}$heteroarilo, en donde el alquiloC$_{1-6}$, alquenoloC$_{3-6}$, alquiniloC$_{3-6}$, alquiloC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquiloC$_{0-6}$arilo, alquiloC$_{0-6}$heteroanilo o alquiloC$_{0-6}$heterociclilo están opcionalmente sustituidos por A; o

R^{10} y R^{11} pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S opcionalmente sustituido por A;

n es 0, 1, o 2

A se selecciona de oxo, halógeno, nitro, CN, OR^{12}, alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquiloC_{0-6}arilo, alquiloC_{0-6}heteroarilo, alquiloC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquiloC_{0-6}heterociclilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, Oalquilo$C_{2-6}NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}R^{13}$, $CONR^{12}R^{13}$, $NR^{12}(CO)R^{13}$, O(CO)alquiloC_{1-6}, (CO)OalquiloC_{1-6}, COR^{12}, $(SO_2)NR^{12}R^{13}$, NSO_2R^{12}, SO_2R^{12}, SOR^{12}, (CO)alquilo$C_{1-6}NR^{12}R^{13}$, (SO_2)alquilo$C_{1-6}NR^{12}R^{13}$, OSO_2R^{12}, SO_3R^{12} en donde los grupos alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquiloC_{0-6}arilo, alquiloC_{0-6}heteroarilo, alquiloC_{0-6}heterociclilo y alquiloC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con halo, OSO_2R^{12}, SO_3R^{12}, nitro, ciano, OR^{12}, alquiloC_{1-6}, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi;

R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-6}, arilo, heteroarilo o heterociclilo en donde dicho alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-6}, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o dos hidroxi, ciano, halo o alquiloxiC_{1-3}; o

R^{12} y R^{13} pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 4 a 6miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S opcionalmente sustituido por hidroxi, ciano, alquiloxiC_{1-3} o halo;

como una base libre o sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

En otro aspecto de la invención, se provee un compuesto de formula I, en donde R^1 se selecciona de alquiloC$_{1-6}$, alquenyloC$_{3-6}$, alquiniloC$_{3-6}$, cicloalquiloC$_{3-6}$, cicloalquenyloC$_{5-7}$, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquiloC$_{1-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquiloC$_{1-6}$arilo, alquiloC$_{1-6}$heteroarilo o alquiloC$_{1-6}$heterociclilo en donde el alquiloC$_{1-6}$, alquenyloC$_{3-6}$, alquiniloC$_{3-6}$, cicloalquiloC$_{3-6}$, cicloalquenyloC$_{5-7}$, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquiloC$_{1-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquiloC$_{1-6}$arilo, alquiloC$_{1-6}$heteroarilo o alquiloC$_{1-6}$heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos A;

R^2 se selecciona de -Q-arilo y -Q-heteroarilo, en donde dicho -Q-arilo o -Q-heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres R^7;

-Q- es un enlace directo, -CONH-, -CO-, -CON(alquiloC$_{1-6}$)-, -CON(cicloalquiloC$_{3-6}$)-, -NHCO-, -N(alquiloC$_{1-6}$)CO- o -N(cicloalquiloC$_{3-6}$)CO-;

R^3 es $(C(R^4)(R^5))_nR^6$;

R^6 se selecciona de arilo o heteroarilo en donde cada uno de dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro R^7, y en donde cualquiera de los grupos arilo o heteroarilo individuales puede estar opcionalmente fusionado con un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros para formar un sistema de anillo bicíclico, en donde el sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con entre uno y tres A, con la condición que el anillo bicíclico no es un sistema de anillo indano, benzo[1,3]dioxol o 2,3-dihidrobenzo[1,4]-dioxina;

R^7 se selecciona de halógeno, nitro, alquiloC$_{0-6}$CN, OalquiloC$_{1-6}$CN, alquiloC$_{0-6}$OR^8, OalquiloC$_{2-6}$OR^8, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, OSO_2R^8, alquiloC$_{0-6}$arilo y alquiloC$_{0-6}$heteroarilo, en donde cualquier alquiloC$_{0-6}$arilo o alquiloC$_{0-6}$heteroarilo puede estar

R^{10} y R^{11} pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S opcionalmente sustituido por A;

n es 0;

A se selecciona de oxo, halógeno, nitro, CN, OR^{12}, alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquiloC_{0-6}arilo, alquiloC_{0-6}heteroarilo, alquiloC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquiloC_{0-6}heterociclilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y COR^{12};

R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquiloC_{1-6};

como una base libre o sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

En otro aspecto de la invención, se provee un compuesto de formula I, en donde R^1 es alquiloC_{1-6}.

Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde -Q- en R^2 representa un enlace directo.

En otro aspecto de la invención, se provee un compuesto de formula I, en donde R^2 es -Q-arilo, dicho arilo, está opcionalmente sustituido con R^7.

En otro aspecto de la invención, se provee un compuesto de formula I, en donde R^2 es -Q-heteroarilo, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido por uno, dos o tres R^7.

En otro aspecto de la invención, se provee un compuesto de formula I, en donde R^7 se selecciona de OSO_2R^8 y alquiloC_{0-6}arilo y en donde dicho alquiloC_{0-6}arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más R^{14}, y en donde cualquiera de los grupos arilo individuales puede estar opcionalmente fusionado con un grupo cicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros, un cicloalquenilo de 5, 6 o 7 miembros o heterociclilo para formar un sistema de anillo bicíclico en donde el sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con entre uno y tres A.

En otro aspecto de la invención, se provee un compuesto de formula I, en donde R^7 se selecciona de halógeno, nitro, alquiloC_{0-6}CN, Oalquilo$C_{2-6}OR^8$, trifluorometilo, fluorometoxi, trifluorometoxi, OSO_2R^8, alquiloC_{0-6}arilo y alquiloC_{0-6}heteroarilo, en donde cualquier alquiloC_{0-6}arilo o alquiloC_{0-6}heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más R^{14}, y en donde cualquiera de los grupos arilo o heteroarilo individuales puede estar opcionalmente fusionado con un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros para formar un sistema de anillo bicíclico, en donde el sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con entre uno y tres A. En una realización de este aspecto, se provee un compuesto de formula I, en donde dicho alquiloC_{0-6}arilo representa fenilo.

En otro aspecto de la invención, se provee un compuesto de formula I, en donde dicho R^{14} representa alquilo$C_{0-6}OR^8$ u OSO_2R^8.

En otro aspecto de la invención, se provee un compuesto de formula I, en donde dicho R_{14} se selecciona de halógeno, nitro, alquiloC_{0-6}CN, alquilo$C_{0-6}OR^8$, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo$C_{0-6}CO_2R^8$, alquilo$C_{0-6}NR^8$ $(CO)R^9$, OR^8, $O(CO)R^8$, alquilo$C_{0-6}COR^8$, OSO_2R^8 y $OSO^2R^8R^9$alquiloC_{1-6}.

En otro aspecto de la invención, se provee un compuesto de formula I, en donde dicho R^8 representa alquiloC_{1-6} o trifluorometilo.

En otro aspecto de la invención, se provee un compuesto de formula I, en donde dicho R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, trifluorometilo, alquiloC_{0-6}arilo y alquilo$C_{0-6}NR^{10}R^{11}$, en donde el alquiloC_{1-6}, o alquiloC_{0-6}arilo, alquiloC_{0-6}heteroarilo, alquiloC_{0-6}heterociclilo están opcionalmente sustituidos por A;
o

R^8 y R^9 pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S.

En otro aspecto de la invención, se provee un compuesto de formula I, en donde n es 0.

En otro aspecto de la invención, se provee un compuesto de formula I, en donde A se selecciona de OR^{12}, alquiloC_{1-6} y COR^{12}; y R^{12} es alquiloC_{1-6}.

En otro aspecto de la invención, se provee un compuesto de formula I, en donde R^6 es arilo, en donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro R^7, y en donde dicho arilo puede estar opcionalmente fusionado con un grupo cicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros, un cicloalquenilo de 5, 6 o 7 miembros o heterociclilo para formar un sistema de anillo bicíclico, en donde el sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con entre uno y tres A.

En otro aspecto de la invención, se provee un compuesto de formula I, en donde R^7 se selecciona de OSO_2R^8 y alquiloC_{0-6}arilo y en donde dicho alquiloC_{0-6}arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más R^{14}.

En otro aspecto de la invención, se provee un compuesto de formula I, en donde dicho R^{14} representa alquilo$C_{0-6}OR^8$ o OSO_2R^8.

En otro aspecto de la invención, se provee un compuesto de formula I, en donde dicho arilo puede estar opcionalmente fusionado con un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros para formar un sistema de anillo bicíclico en donde el sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con entre uno y tres A.

En otro aspecto de la invención, se provee un compuesto de formula I, en donde dicho A es COR_{12} y R^{12} es alquiloC_{1-6}.

En otro aspecto de la invención, se provee un compuesto de formula I, en donde R^6 se selecciona de arilo o heteroarilo en donde cada uno de dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro R^7, y en donde cualquiera de los grupos arilo o heteroarilo individuales puede estar opcionalmente fusionado con un grupo cicloalquilo o heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros para formar un sistema de anillo bicíclico en donde el sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con entre uno y tres A.

En otro aspecto de la invención, se provee un compuesto de formula I, en donde R^7 se selecciona de halógeno, nitro, alquilo$C_{0-6}CN$, Oalquilo$C_{2-6}OR^8$, trifluorometilo, fluorometoxi, trifluorometoxi, OSO_2R^8, alquiloC_{0-6}arilo y alquiloC_{0-6}heteroarilo, en donde cualquier alquiloC_{0-6}arilo o alquiloC_{0-6}heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más R^{14}, y en donde cualquiera de los grupos arilo o heteroarilo individuales puede estar opcionalmente fusionado a un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros, para formar un sistema de anillo bicíclico en donde el sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con entre uno y tres A.

En otro aspecto de la invención, se provee un compuesto de formula I, en donde R^{14} se selecciona de halógeno, nitro, alquiloC_{0-6}CN, alquilo$C_{0-6}OR^8$, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo$C_{0-6}CO_2R^8$, alquilo$C_{0-6}NR^8$ (CO)R^9, OR^8, alquilo$C_{0-6}COR^8$, OSO_2R^8 y $OSO_2R^8R^9$alquiloC_{1-6}.

En otro aspecto de la invención, se provee un compuesto de formula I, en donde R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, trifluorometilo, alquiloC_{0-6}arilo, alquilo$C_{0-6}NR^{10}R^{11}$, en donde el alquiloC_{1-6} o alquiloC_{0-6}arilo, están opcionalmente sustituidos por A; o R^8 y R^9 pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionaods de N, O o S.

En otro aspecto de la invención, se provee un compuesto de formula I, en donde R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquiloC_{1-6}; o R^{10} y R^{11} pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S.

En otro aspecto de la invención, se provee un compuesto de formula I, en donde A se selecciona de OR^{12}, alquiloC_{1-6}, y COR^{12}.

En otro aspecto de la invención, se provee un compuesto de formula I, en donde R^{12} es alquiloC_{1-6}.

Otra realización de la presente invención provee compuestos de formula I que comprenden los siguientes:

2-amino-5-(3-bromofenil)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona;

5-[3-(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)fenil]-2-amino-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Clorhidrato de 5-[3-(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)fenil]-2-amino-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

5-[3-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)fenil]-2-amino-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Clorhidrato de 5-[3-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)fenil]-2-amino-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)fenil]-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Clorhidrato de 2-amino-5-[3-(2,3-dihidro-1-benzoruran-6-il)fenil]-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il] fenil metanosulfonato;

Clorhidrato de 4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil trifluorometanosulfonato;

Clorhidrato de 4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil trifluorometanosulfonato;

57

2-amino-5-(3'-hidroxibifenil-3-il)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Clorhidrato de 3'-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-fenil-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il)bifenil-3-il trifluorometanosulfonato;

2-amino-5-(2'-hidroxi-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Clorhidrato de 3'-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-fenil-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il)-5-metoxibifenil-2-il trifluorometanosulfonato;

Clorhidrato de 3-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-fenil-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il)fenil metanosulfonato;

2-amino-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Clorhidrato de 3-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-fenil-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il)fenil trifluorometanosulfonato;

2-amino-5-(3-bromo-4-hidroxifenil)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(6-hidroxi-3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

5-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-fenil-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il)-3'-metoxibifenil-2-il trifluorometanosulfonato;

Clorhidrato de 3-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil trifluorometanosulfonato;

Clohidrato de 3-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

2-amino-5-[3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)fenil]-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Clorhidrato de 2-amino-5-[3-(2,3-dihidro-1-benzoruran-5-il)fenil]-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Clorhidrato de 2-amino-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Clorhidrato de (R)-4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

Clorhidrato de (S)-4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

2-amino-3-metil-5-[3-(4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)fenil]-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Clorhidrato de 2-amino-3-metil-5-[3-(4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)fenil]-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

5-[3-(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)fenil]-2-amino-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Clorhidrato de 5-[3-(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)fenil]-2-amino-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Clorhidrato de (R)-4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil trifluorometanosulfonato;

Clorhidrato (S)-4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil trifluorometanosulfonato;

sal de ácido acético de 2-amino-3-metil-5-(4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Clorhidrato de 2-amino-3-metil-5-fenil-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Clorhidrato de 5-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-amino-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Clorhidrato de 5-[3-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)fenil]-2-amino-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Sal de ácido acético de 2-amino-5-[3-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)fenil]-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

3'-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-piridin-4-il-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il)-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato;

3'-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-piridin-2-il-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il)-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato;

3'-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(1,3-tiazol-5-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato;

3'-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(1,3-tiazol-4-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato;

4-[2-amino-4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

4-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato acetato 0.25;

4-[2-amino-4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato;

4-[2-amino-4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il1]fenil propano-1-sulfonato;

4-[2-amino-4-(5'-cloro-2'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato acetato 0.25;

4-[2-amino-4-(5'-fluoro-2'-metilbifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

Metil 3'-(2-amino-1-metil-4-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il)bifenil-3-carboxilato;

4-{2-amino-4-[3-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(1H-indol-5-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato acetato 0.25;

4-[2-amino-4-(3'-cianobifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

4-{2-amino-1-metil-5-oxo-4-[3'-(trifluorometiloxi)bifenil-3-il]-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(2-formil-3-tienil)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(5-formil-2-tienilo)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(2-cloropiridin-4-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

4-{4-[3'-(acetilamino)bifenil-3-il]-2-amino-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato acetato 0.25;

4-[2-amino-1-metil-4-(3'-nitrobifenil-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato;

4-[2-amino-4-(3'-cianobifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato;

4-[2-amino-4-(2',5'-dimetoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato;

4-[2-amino-4-(3'-etoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato;

4-[2-amino-4-(2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato;

4-[2-amino-4-(2'-fluoro-5'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato;

4-[2-amino-4-(2',6'-difluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato;

4-[2-amino-4-(3'-ciano-4'-fluorobifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato;

4-[2-amino-4-(5'-ciano-2'-fluorobifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato;

4-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato;

4-[2-amino-4-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil propano-1-sulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil propano-1-sulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil propano-1-sulfonato;

4-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-5-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(2-fluoropiridin-4-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil propano-1-sulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil propano-1-sulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil propano-1-sulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(2,6-difluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil propano-1-sulfonato;

4-[2-amino-1-metil-4-(3'-nitrobifenil-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato;

4-[2-amino-4-(3'-cianobifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato;

4-[2-amino-4-(2',5'-dimetoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato;

4-[2-amino-4-(3'-etoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato;

4-[2-amino-4-(2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato;

4-[2-amino-4-(2'-fluoro-5'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato;

4-[2-amino-4-(2',6'-difluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato;

4-[2-amino-4-(3'-ciano-4'-fluorobifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato;

4-[2-amino-4-(5'-ciano-2'-fluorobifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato;

4-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil 2-metoxietanosulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil 2-metoxietanosulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil 2-metoxietanosulfonato;

4-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-5-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil 2-metoxietanosulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil 2-metoxietanosulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(2,6-difluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil1-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil 2-metoxietanosulfonato;

5-(4-hidroxifenil)-3-metil-5-(3-fenoxifenil)-2-tioxoimidazolidin-4-ona;

4-(2-amino-4-{3'-metoxi-5'-[(metilsulfonil)oxi]bifenil-3-il}-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il)fenil propano-1-sulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(5-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil propano-1-sulfonato;

4-[2-amino-4-(4'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(5-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil 2-metoxietanosulfonato;

4-[2-amino-4-(4'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato;

4-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirazin-2-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato acetato 0.25;

4-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirazin-2-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato acetato 0.25;

(R)-4-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

(S)-4-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

Clorhidrato de 3'-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-fenil-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il)-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato;

3-[2-amino-4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

3-[2-amino-4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato;

3-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil propano-1-sulfonato;

3-[2-amino-4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato;

3-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil propano-2-sulfonato;

3-[2-amino-4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-2-sulfonato;

3-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil ciclopropanosulfonato;

3-[2-amino-4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil ciclopropanosulfonato;

3-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil dimetilsulfamato;

3-[2-amino-4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil dimetilsulfamato;

3-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil morfolin-4-sulfonato;

3-[2-amino-4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil morfolin-4-sulfonato;

3-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil etanosulfonato;

3-[2-amino-4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil etanosulfonato;

2-amino-5-(3-bromofenil)-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

3-{2-amino-4-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-l-meti-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil etanosulfonato acetato 0.75;

4-{2-amino-4-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato ácido acético;

2-amino-5-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-5-(3-pirimidin-5-ilfenil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-5-(3-piridin-3-ilfenil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(3-hidroxifenil)-5-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Clorhidrato de 3-{2-amino-4-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil trifluorometanosulfonato;

Clorhidrato de 3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-5-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil trifluorometanosulfonato;

Clorhidrato de 3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil trifluorometanosulfonato;

Clorhidrato de 3-{2-amino-4-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil trifluorometanosulfonato;

Clorhidrato de (R)-3'-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-fenil-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il)-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato;

Clorhidrato de (S)-3'-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-fenil-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il)-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato;

Clorhidrato de 4-[2-amino-4-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

3-{2-amino-4-[3-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

3-{2-amino-4-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

3-{2-amino-4-[3-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-5-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato;

3-{2-amino-4-[3-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil propano-1-sulfonato;

3-{2-amino-4-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil propano-1-sulfonato;

3-{2-amino-4-[3-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil propano-1-sulfonato;

3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-5-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato;

3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-2-sulfonato;

3-{2-amino-4-[3-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil propano-2-sulfonato;

3-{2-amino-4-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil propano-2-sulfonato;

3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-5-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-2-sulfonato;

3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato;

3-{2-amino-4-[3-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil 2-metoxietanosulfonato;

3-{2-amino-4-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil 2-metoxietanosulfonato;

3-{2-amino-4-[3-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil 2-metoxietanosulfonato acetato;

3-{2-amino-4-[3-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil 2-metoxietanosulfonato;

3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil dimetilsulfamato;

3-{2-amino-4-[3-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-l-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil dimetilsulfamato;

3-{2-amino-4-[3-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil dimetilsulfamato;

3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-5-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil dimetilsulfamato;

3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil ciclopropanosulfonato;

3-{2-amino-4-[3-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil ciclopropanosulfonato;

-{2-amino-4-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil ciclopropanosulfonato;

3-{2-amino-4-[3-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil ciclopropanosulfonato;

3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-5-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato acetato;

3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil morfolin-4-sulfonato;

3-{2-amino-4-[3-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil mofolin-4-sulfonato;

3-{2-amino-4-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil morfolin-4-sulfonato;

3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-5-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil morfolin-4-sulfonato;

3-{2-amino-4-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-2-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-iljfenil metanosulfonato;

3-{2-amino-4-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil propano-1-sulfonato;

3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-2-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato;

3-{2-amino-4-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil propano-2-sulfonato;

3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-2-ilfenil)-4,5-dilhidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-2-sulfonato;

3-{2-amino-4-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil 2-metoxietanosulfonato;

3-{2-amino-4-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil dimetilsulfamato;

3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-2-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil dimetilsulfamato;

3-{2-amino-4-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil ciclopropanosulfonato;

3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-2-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil ciclopropanosulfonato;

Clorhidrato de 3-[2-amino-4-(4-metoxifenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 3-metoxipropano-1-sulfonato;

Clorhidrato de 3-[2-amino-4-(4-metoxifenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

Clorhidrato de 3-[2-amino-4-(4-metoxifenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-etoxietanosulfonato;

Clorhidrato de 3-[2-amino-4-(4-metoxifenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato;

Clorhidrato de 4-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-fenoxifenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

Clorhidrato de 4-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-fenoxifenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato;

Clorhidrato de 4-{2-amino-4-[3-(3-metoxifenoxi)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

Clorhidrato de 3-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-2-sulfonato;

2-amino-5-(3'-hidroxi-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Clorhidrato de 3'-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-fenil-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il)-5-metoxibifenil-3-il trifluorometanosulfonato;

Clorhidrato de 4-{2-amino-4-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil propano-1-sulfonato;

2-amino-5-(3-bromofenil)-5-(6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

5-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2-amino-5-(3-bromofenil)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(3-bromofenil)-3-metil-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)imidazolidin-4-ona;

2-amino-5-(3-bromofenil)-5-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-metilimidazolidin-4-ona;

2-amino-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-5-(6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

2-amino-5-(2'-fluoro-5'-metoxibifenil-3-il)-5-(6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

5-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2-amino-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

5-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2-amino-5-(2',5'-dimetoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

3'-[4-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2-amino-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]bifenil-3-carbonitrilo;

3'-[4-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2-amino-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]-4-fluorobifenil-3-carbonitrilo;

5-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2-amino-5-(2'-fluoro-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

5-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2-amino-3-metil-5-(3'-nitrobifenil-3-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

5-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2-amino-5-(2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

5-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2-amino-5-[3-(3-furil)fenil]-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

3'-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]-6-fluorobifenil-3-carbonitrilo;

2-amino-5-(2',5'-dimetoxibifenil-3-il)-3-metil-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[3-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]-3-metil-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

2-amino-5-(3'-etoxibifenil-3-il)-3-metil-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

3'-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]bifenil-3-carbonitrilo;

3'-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]-4-fluorobifenil-3-carbonitrilo;

2-amino-5-(2'-fluoro-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-3-metil-5-(3'-nitrobifenil-3-il)-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[3-(3-furil)fenil]-3-metil-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

3'-[2-amino-4-(6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato;

3'-[4-(1-acetil-l,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2-amino-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato;

3'-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato;

3'-[2-amino-4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato;

2-amino-5-(3-bromofenil)-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(3-bromofenil)-5-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Clorhidrato de 2-amino-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Acetato de 5-[3-(2-acetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il)fenil]-2-amino-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(3-bromofenil)-5-(3,4-dihidro-1H-isocromen-7-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-5-(3'-etoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

2-amino-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-5-(2',5'-dimetoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

2-amino-5-[3-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

2-amino-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-5-(2'-fluoro-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

2-amino-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-5-(2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

3'-[2-amino-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]-6-fluorobifenil-3-carbonitrilo acetato 0.25;

2-amino-5-(2,3-dihidro-1-benzoruran-5-il)-3-metil-5-(3'-nitrobifenil-3-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

2-amino-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-5-[3-(3-furil)fenil]-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

2-amino-5-[3-(1-benzofuran-2-il)fenil]-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

2-amino-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-metil-5-[3'-(trifluorometoxi)bifenil-3-il]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

2-amino-5-(3'-clorobifenil-3-il)-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona x acetato 0.25;

2-amino-5-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

2-amino-5-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-5-(3'-etoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-5-(2',5'-dimetoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

2-amino-5-[3-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]-5-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

2-amino-5-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-5-(2'-fluoro-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-5-(2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

3'-[2-amino-4-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]-4-fluorobifenil-3-carbonitrilo;

3'-[2-amino-4-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dilhidro-1H-imidazol-4-il]-6-fluorobifenil-3-carbonitrilo acetato 0.25;

2-amino-5-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-3-metil-5-(3'-nitrobifenil-3-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

2-amino-5-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-5-[3-(3-furil)fenil]-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

2-amino-5-[3-(1-benzofuran-2-il)fenil]-5-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-3-metil-5-[3'-(trifluorometoxi)bifenil-3-il]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

2-amino-5-(3'-clorobifenil-3-il)-5-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(3,4-dihidro-1H-isocromen-7-il)-5-(2'-fluoro-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

3'-[2-amino-4-(3,4-dihidro-1H-isocromen-7-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]-6-fluorobifenil-3-carbonitrilo acetato 0.25;

2-amino-5-(3,4-dihidro-1H-isocromen-7-il)-5-[3-(3-furilfenil]-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

3'-[2-amino-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato acetato 0.25;

3'-[2-amino-4-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato acetato 0.25;

3'-[2-amino-4-(3,4-dihidro-1H-isocromen-7-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato;

4-[2-amino-4-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

4-[2-amino-4-(3'-ciano-6-fluorobifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

4-[2-amino-4-(3'-ciano-6-fluorobifenil-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

4-[2-amino-4-(2',6-difluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

4-[2-amino-4-(2',6-difluoro-5'-metoxibifenil-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

4-[2-amino-4-(3'-ciano-4',6-difluorobifenil-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

4-[2-amino-4-(5'-ciano-2',6-difluorobifenil-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

4-[2-amino-4-(4-fluoro-3-piridin-3-ilfenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

4-{2-amino-4-[4-fluoro-3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-4-fluorofenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

4-{2-amino-4-[4-fluoro-3-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

4-{2-amino-4-[4-fluoro-3-(2-fluoropiridin-4-il)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorofenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)-4-fluorofenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(2,6-difluoropiridin-3-il)-4-fluorofenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

4-{2-amino-4-[6-fluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-3-il]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

4-[2-amino-4-(3'-cloro-6-fluorobifenil-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-fluorofenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

4-[2-amino-4-(4-fluoro-3-piridin-4-ilfenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

4-[2-amino-4-(4-fluoro-3-pirimidin-5-ilfenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(2-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-4-fluorofenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(2-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-4-fluorofenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

4-(2-amino-4-{6-fluoro-3'-metoxi-5'-[(metilsulfonil)oxi]bifenil-3-il}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il)fenil metanosulfonato;

4-{2-amino-4-[4-fluoro-3-(5-fluoropiridin-3-il)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

4-[2-amino-4-(4-fluoro-3-pirazin-2-ilfenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

4-[2-amino-4-(4-fluoro-3-pirazin-2-ilfenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

2-amino-5-(4-hidroxifenil)-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Clorhidrato de 4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato;

Clorhidrato de 4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-2-sulfonato;

Clorhidrato de 4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil dimetilsulfamato;

4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil morfolin-4-sulfonato; y

Clorhidrato de 4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato;

como una base libre o sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

Algunos compuestos de la fórmula I pueden tener centros estereogénicos y/o centros isoméricos geométricos (isómeros E- y Z-), y se entenderá que la invención abarca todos los isómeros ópticos, enantiómeros, diastereoisómeros, atropisómeros e isómeros geométricos.

La presente invención se relaciona con el uso de compuestos de la fórmula I tal como se definieron aquí anteriormente así como también a las sales de los mismos. Las sales para uso en composiciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptables, pero otras sales pueden ser útiles en la producción de los compuestos de la fórmula I.

Se entenderá que la presente invención se relaciona con cualquier y con todas las formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula I.

Los compuestos de la invención pueden ser utilizados como medicamentos. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros o precursores hidrolizables *in vivo* de los mismos, para uso como medicamentos. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona los compuestos descritos aquí para uso como medicamentos para tratamiento o prevención de una patología relacionada con βA. En algunas realizaciones adicionales, la patología relacionada con βA es Síndrome de Down, una angiopatía por β-amiloide, angiopatía cerebral amiloidea, hemorragia cerebral hereditaria, un trastorno

asociado con deterioro cognitivo, MCI ("deterioro cognitivo leve"), Enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria, síntomas por déficit de atención asociados con Enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con Enfermedad de Alzheimer, demencia mixta de origen vascular, demencia de origen degenerativo, demencia pre-senil, demencia senil, demencia asociada con Enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración córtico basal.

En una realización adicional, los compuestos de la presente invención están representados por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos tal como se citan aquí para uso como un medicamento.

En una realización adicional, los compuestos de la presente invención están representados por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos tal como se citan aquí en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la proflaxis de Patologías relacionadas con βA tales como Síndrome de Down y angiopatía por β-amiloide, tales como pero no limitadas a angiopatía cerebral amiloidea, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deterioro cognitivo, tales como pero no limitados a MCI ("deterioro cognitivo leve"), Enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria, síntomas por déficit de atención asociados con Enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades tales como Enfermedad de Alzheimer o demencia incluyendo demencia mixta de origen vascular y degenerativo, demencia pre-senil, demencia senil y demencia asociada con Enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración córtico basal, Enfermedad de Parkinson, Parkinsonismo tipo demencia Frontotemporal, Complejo Parkinson demencia de Guam, Demencia por VIH, enfermedades asociadas a patologías por ovillos neurofibrilares, demencia pugilística, esclerosis lateral amiotrófica, degeneración corticobasal, Síndrome de Down, Enfermedad de Huntington, parkinsonismo postencefalítico, parálisis

suprenuclear progresiva, Enfermedad de Pick, Enfermedad de Pick-Niemann, apoplejia, trauma craneano y otras enfermedades neurodegenerativas crónicas, Enfermedad Bipolar, trastornos afectivos, depresión, ansiedad, esquizofrenia, trastornos cognitivos, pérdida de cabello, medicación anticonceptiva, estados predemenciales, Pérdida de Memoria Asociada con la Edad, Deterioro Cognitivo Relacionado con la Edad, Deterioro Cognitivo No Demencial, disminución cognitiva leve, disminución neurocognitiva leve, Olvidos de la Vejez, deterioro de la memoria y deterioro cognitivo, demencia vascular, demencia por cuerpos de Lewy, Demencia Frontotemporal y alopecia androgenética.

En una realización adicional, los compuestos de la presente invención están representados por un método para el tratamiento de Patologías relacionadas con βA tales como Síndrome de Down y angiopatía por β-amiloide, tales como pero no limitadas a angiopatía cerebral amiloidea, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deterioro cognitivo, tales como pero no limitados a MCI ("deterioro cognitivo leve"), Enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria, síntomas por déficit de atención asociados con Enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades tales como Enfermedad de Alzheimer o demencia incluyendo demencia mixta de origen vascular y degenerativo, demencia pre-senil, demencia senil y demencia asociada con Enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración córtico basal, Enfermedad de Parkinson, Parkinsonismo tipo demencia Frontotemporal, Complejo Parkinson demencia de Guam, Demencia por VIH, enfermedades asociadas a patologías por ovillos neurofibrilares, demencia pugilística, esclerosis lateral amiotrófica, degeneración corticobasal, Síndrome de Down, Enfermedad de Huntington, parkinsonismo postencefalítico, parálisis suprenuclear progresiva, Enfermedad de Pick, Enfermedad de Pick-Niemann, apoplejía, trauma craneano y otras enfermedades neurodegenerativas crónicas, Enfermedad Bipolar, trastornos

afectivos, depresión, ansiedad, esquizofrenia, trastornos cognitivos, pérdida de cabello, medicación anticonceptiva, estados predemenciales, Pérdida de Memoria Asociada con la Edad, Deterioro Cognitivo Relacionado con la Edad, Deterioro Cognitivo No Demencial, disminución cognitiva leve, disminución neurocognitiva leve, Olvidos de la Vejez, deterioro de la memoria y deterioro cognitivo, demencia vascular, demencia por cuerpos de Lewy, Demencia Frontotemporal y alopecia androgenética que comprende administrar a un humano una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se ha definido aquí.

En una realización adicional, los compuestos de la presente invención están representados por un método para la profilaxis de Patologías relacionadas con βA tales como Síndrome de Down y angiopatía por β-amiloide, tales como pero no limitadas a angiopatía cerebral amiloidea, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deterioro cognitivo, tales como pero no limitados a MCI ("deterioro cognitivo leve"), Enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria, síntomas por déficit de atención asociados con Enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades tales como Enfermedad de Alzheimer o demencia incluyendo demencia mixta de origen vascular y degenerativo, demencia pre-senil, demencia senil y demencia asociada con Enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración córtico basal, Enfermedad de Parkinson, Parkinsonismo tipo demencia Frontotemporal, Complejo Parkinson demencia de Guam, Demencia por VIH, enfermedades asociadas a patologías por ovillos neurofibrilares, demencia pugilística, esclerosis lateral amiotrófica, degeneración corticobasal, Síndrome de Down, Enfermedad de Huntington, parkinsonismo postencefalítico, parálisis suprenuclear progresiva, Enfermedad de Pick, Enfermedad de Pick-Niemann, apoplejía, trauma craneano y otras enfermedades neurodegenerativas crónicas, Enfermedad Bipolar, trastornos

afectivos, depresión, ansiedad, esquizofrenia, trastornos cognitivos, pérdida de cabello, medicación anticonceptiva, estados predemenciales, Pérdida de Memoria Asociada con la Edad, Deterioro Cognitivo Relacionado con la Edad, Deterioro Cognitivo No Demencial, disminución cognitiva leve, disminución neurocognitiva leve, Olvidos de la Vejez, deterioro de la memoria y deterioro cognitivo, demencia vascular, demencia por cuerpos de Lewy, Demencia Frontotemporal y alopecia androgenética que comprende administrar a un humano una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se ha definido aquí.

En una realización adicional, los compuestos de la presente invención están representados por un método de tratamiento de patologías relacionadas con βA tales como Síndrome de Down y angiopatía por β-amiloide, tales como pero no limitadas a angiopatía cerebral amiloidea, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deterioro cognitivo, tales como pero no limitados a MCI ("deterioro cognitivo leve"), Enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria, síntomas por déficit de atención asociados con Enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades tales como Enfermedad de Alzheimer o demencia incluyendo demencia mixta de origen vascular y degenerativo, demencia pre-senil, demencia senil y demencia asociada con Enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración córtico basal, Enfermedad de Parkinson, Parkinsonismo tipo demencia Frontotemporal, Complejo Parkinson demencia de Guam, Demencia por VIH, enfermedades asociadas a patologías por ovillos neurofibrilares, demencia pugilística, esclerosis lateral amiotrófica, degeneración corticobasal, Síndrome de Down, Enfermedad de Huntington, parkinsonismo postencefalítico, parálisis suprenuclear progresiva, Enfermedad de Pick, Enfermedad de Pick-Niemann, apoplejía, trauma craneano y otras enfermedades neurodegenerativas crónicas, Enfermedad Bipolar, trastornos

afectivos, depresión, ansiedad, esquizofrenia, trastornos cognitivos, pérdida de cabello, medicación anticonceptiva, estados predemenciales, Pérdida de Memoria Asociada con la Edad, Deterioro Cognitivo Relacionado con la Edad, Deterioro Cognitivo No Demencial, disminución cognitiva leve, disminución neurocognitiva leve, Olvidos de la Vejez, deterioro de la memoria y deterioro cognitivo, demencia vascular, demencia por cuerpos de Lewy, Demencia Frontotemporal y alopecia androgenética mediante la administración a un humano de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se ha definido aquí y un agente potenciador cognitivo y/o de la memoria.

En una realización adicional, los compuestos de la presente invención están representados por un método de tratamiento de Patologías relacionadas con βA tales como Síndrome de Down y angiopatía por β-amiloide, tales como pero no limitadas a angiopatía cerebral amiloidea, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deterioro cognitivo, tales como pero no limitados a MCI ("deterioro cognitivo leve"), Enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria, síntomas por déficit de atención asociados con Enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades tales como Enfermedad de Alzheimer o demencia incluyendo demencia mixta de origen vascular y degenerativo, demencia pre-senil, demencia senil y demencia asociada con Enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración córtico basal, Enfermedad de Parkinson, Parkinsonismo tipo demencia Frontotemporal, Complejo Parkinson demencia de Guam, Demencia por VIH, enfermedades asociadas a patologías por ovillos neurofibrilares, demencia pugilística, esclerosis lateral amiotrófica, degeneración corticobasal, Síndrome de Down, Enfermedad de Huntington, parkinsonismo postencefalítico, parálisis suprenuclear progresiva, Enfermedad de Pick, Enfermedad de Pick-Niemann, apoplejía, trauma craneano y otras enfermedades neurodegenerativas crónicas, Enfermedad Bipolar, trastornos

afectivos, depresión, ansiedad, esquizofrenia, trastornos cognitivos, pérdida de cabello, medicación anticonceptiva, estados predemenciales, Pérdida de Memoria Asociada con la Edad, Deterioro Cognitivo Relacionado con la Edad, Deterioro Cognitivo No Demencial, disminución cognitiva leve, disminución neurocognitiva leve, Olvidos de la Vejez, deterioro de la memoria y deterioro cognitivo, demencia vascular, demencia por cuerpos de Lewy, Demencia Frontotemporal y alopecia androgenética mediante la administración a un humano de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se ha definido aquí y un inhibidor de colinesterasa o agente antiinflamatorio.

En una realización adicional, la presente invención proporciona un método de tratamiento o prevención de Patologías relacionadas con βA tales como Síndrome de Down y angiopatía por β-amiloide, tales como pero no limitadas a angiopatía cerebral amiloidea, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deterioro cognitivo, tales como pero no limitados a MCI ("deterioro cognitivo leve"), Enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria, síntomas por déficit de atención asociados con Enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades tales como Enfermedad de Alzheimer o demencia incluyendo demencia mixta de origen vascular y degenerativo, demencia pre-senil, demencia senil y demencia asociada con Enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración córtico basal, o cualquier otra enfermedad, trastorno, o condición descrita aquí, mediante la administración a un mamífero (incluyendo un humano) un compuesto de la presente invención y un agente antisicótico atípico. Los agentes antisicóticos atípicos incluyen, pero no están limitados a, Olanzapina (comercializado como Zyprexa), Aripiprazol (comercializado como Ability), Risperidona (comercializado como Risperdal), Quetiapina (comercializado como Seroquel), Clozapina (comercializado como Clozaril), Ziprasidona

(comercializado como Geodon) y Olanzapina/Fluoxetina (comercializado como Symbyax).

En una realización adicional, la presente invención proporciona que el mamífero o humano que está siendo tratado con un compuesto de la invención haya sido diagnosticado con una enfermedad o trastorno particular, tal como aquellos aquí descritos. En estos casos, el mamífero o humano que está siendo tratado está en necesidad de tal tratamiento. El diagnóstico, sin embargo, no necesita ser previamente realizado.

El tratamiento anti-demencia aquí definido puede aplicarse como una terapia sola o puede involucrar, adicionalmente al compuesto de la invención, quimioterapia convencional. Tal quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes: inhibidores de acetil colinesterasa, agentes anti-inflamatorios, agentes potenciadores cognitivos y/o de la memoria o agentes antipsicóticos atípicos.

Puede lograrse tal tratamiento conjunto por medio de la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Tal combinación de productos emplea los compuestos de esta invención.

Los agentes potenciadores cognitivos, los agentes potenciadores de la memoria y los inhibidores colinesterásicos incluyen, pero no están limitados a, onepezil (Aricept), galantamina (Reminil o Razadyne), rivastigmina (Exelon), tacrina (Cognex) y memantina (Namenda, Axura o Ebixa).

La esquizofrenia y otro(s) Trastorno(s) Sicótico(s) incluye(n) pero no está(n) limitado(s) a Trastorno(s) Sicótico(s), Trastorno(s) Esquizofreniforme(s), Trastorno(s) Esquizoaefectivos, Trastorno(s) Delusional(es), Trastorno(s)

Sicótico(s) Breve(s), Trastorno(s) Sicótico(s) Mixto(s), y Trastorno(s) Sicótico(s) Debido(s) a una Condición Médica General. 2) Demencia y otro(s) Trastorno(s) Cognitivo(s). 3) Trastorno(s) de Ansiedad que incluyen pero no están limitados a Trastorno(s) de Pánico Sin Agorafobia, Trastorno(s) de Pánico Con Agorafobia, Agorafobia Sin Historial de Trastorno(s) de Pánico, Fobia Específica, Fobia Social, Trastorno(s) Obsesivo(s)-Compulsivo(s), Trastorno(s) relacionados con el Estrés, Trastorno(s) de Estrés Postraumático, Trastorno(s) de Estrés Agudo, Trastorno(s) de Ansiedad Generalizada y Trastorno(s) de Ansiedad Generalizada Debido(s) a una Condición Médica General. 4) Trastorno(s) Afectivo(s) que incluyen pero no están limitados a a) Trastorno(s) Depresivo(s), que incluyen pero no están limitados a Trastorno(s) Depresivo(s) Mayor(es) y Trastorno(s) Distímicos y b) Depresión Bipolar y/o manía Bipolar que incluyen pero no están limitados a Bipolar I, que incluye pero no está limitado a aquellos con episodios maníacos, depresivo(s) o mixtos, y Bipolar II, c) Trastorno(s) Ciclotímico(s), d) Trastorno(s) Afectivo(s) Debido(s) a una Condición Médica General. 5) Trastorno(s) del Sueño. 6) Trastorno(s) Diagnosticados Primero Usualmente en la Infancia, Niñez, o Adolescencia que incluyen pero no están limitados a Retardo Mental, Síndrome de Down, Trastorno(s) de Aprendizaje, Trastorno(s) de la(s) Habilidad(es) Motora(s), Trastorno(s) de la Comunicación, Trastorno(s) Pervasivo(s) del Desarrollo, Trastorno(s) de Déficit de Atención y Trastorno(s) Disruptivo(s) del Comportamiento, Trastorno(s) de la Alimentación de la Infancia o la Niñez Temprana, Trastorno(s) por Tic(s), y Trastorno(s) del Eliminación. 7) Trastorno(s) relacionados con Sustancias que incluyen pero no están limitados a Dependencia de Sustancias, Abuso de Sustancias, Intoxicación por Sustancias, Abstinencia de Sustancias, Trastorno(s) relacionados con el Alcohol, Trastorno(s) relacionados con Anfetaminas (o similares a Anfetamina), Trastorno(s) relacionados con Cafeína, Trastorno(s) relacionados con Cannabis, Trastorno(s) relacionados con Cocaína, Trastorno(s) relacionados con Halucinógenos, Trastorno(s) relacionados con Inhalantes, Trastorno(s)

relacionados con Nicotina, Trastorno(s) relacionados con Opiodes, Trastorno(s) relacionados con Fenciclidina (o similares a Fenciclidina), y Trastorno(s) relacionados con Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos. 8) Trastorno(s) de Déficit de Atención y Disruptivo(s) del Comportamiento. 9) Trastorno(s) de la Alimentación. 10) Trastorno(s) de la Personalidad que incluyen pero no están limitados a Trastorno(s) de la Personalidad Obsesiva-Compulsiva. 11) Trastorno(s) de Control de Impulso(s).

El (los) Trastorno(s) Neurodegenerativo(s) incluyen, pero no están limitados a, Enfermedad de Alzheimer, Deterioro Cognitivo leve, Demencia, Pérdida de Memoria Asociada con la Edad, Deterioro Cognitivo Relacionado con la Edad, Trastorno(s) asociados a patologías por ovillos neurofibrilares, Demencia debida a Enfermedad de Alzheimer, Demencia debida a Esquizofrenia, Demencia debida a Enfermedad de Parkinson, Demencia debida a Enfermedad de Creutzfeld- Jacob, Demencia debida a Enfermedad de Huntington, Demencia debida a Enfermedad de Pick, Apoplejía, Trauma Craneano, Lesión Medular, Esclerosis Múltiple, Migraña, Dolor, Dolor Sistémico, Dolor Localizado, Dolor Nociceptivo, Dolor Neuropático, Incontinencia Urinaria, Disfunción Sexual, Eyaculación Prematura, Trastorno(s) Motor(es), Trastorno(s) Endocrino(s), Trastorno(s) Gastrointestinal(es), y Vasoespasmo.

Muchas de las condiciones y trastorno(s) anteriores están definidas por ejemplo en la Asociación Siquiátrica Americana: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales), Cuarta Edición, Texto de Revisión, Washington, DC; Asociación Siquiátrica Americana, 2000.

La presente invención tambien incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como el ingrediente activo, uno o más de los compuestos de la

invención junto con al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las definiciones expuestas en esta solicitud tienen la intención de aclarar los términos utilizados a lo largo de esta solicitud. El término "aquí" significa la solicitud completa.

Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "opcionalmente sustituido", como se utiliza aquí, significa que la sustitución es opcional y por lo tanto es posible para el átomo o la mitad designados ser no sustituida. En el caso de que se desee una sustitución entonces tal sustitución significa que cualquier número de hidrógenos sobre el átomo o la mitad designados es reemplazado con una selección del grupo indicado, con la condicipon de que la valencia normal del átomo o la mitad designados no sea sobrepasada, y que la sustitución resulte en un compuesto estable. Por ejemplo cuando un sustituyente es metilo (por ejemplo, CH_3), entonces los 3 hidrógenos sobre el átomo de carbono pueden ser reemplazados. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen, pero no están limitados a: halógeno, CN, NH_2, OH, SO, SO_2, COOH, OalquiloC$_{1-6}$, CH_2OH, SO_2H, alquiloC$_{1-6}$, OalquiloC$_{1-6}$, C(=O)alquiloC$_{1-6}$, C(=O)OalquiloC$_{1-6}$, C(=O)NH_2, C(=O)NHalquiloC$_{1-6}$, C(=O)N(alquiloC$_{1-6}$)$_2$, SO_2alquiloC$_{1-6}$, SO_2NHalquiloC$_{1-6}$, SO_2N(alquiloC$_{1-6}$)$_2$, NH(alquiloC$_{1-6}$), N(alquiloC$_{1-6}$)$_2$, NHC(=O)alquiloC$_{1-6}$, NC(=O)(alquiloC$_{1-6}$)$_2$, ariloC$_{5-6}$, OariloC$_{5-6}$, C(=O)ariloC$_{5-6}$, C(=O)OariloC$_{5-6}$, C(=O)NHariloC$_{5-6}$, C(=O)N(ariloC$_{5-6}$)$_2$, SO_2ariloC$_{5-6}$, SO_2NHariloC$_{5-6}$, SO_2N(ariloC$_{5-6}$)$_2$, NH(ariloC$_{5-6}$), N(ariloC$_{5-6}$)$_2$, NC(=O)ariloC$_{5-6}$, NC(=O)(ariloC$_{5-6}$)$_2$, heterocicliloC$_{5-6}$, OheterocicliloC$_{5-6}$, C(=O)heterocicliloC$_{5-6}$, C(=O)OheterocicliloC$_{5-6}$, C(=O)NHheterociclilo C$_{5-6}$, C(=O)N(heterociclilo C$_{5-6}$)$_2$, SO_2heterociclilo C$_{5-6}$, SO_2NHheterociclilo C$_{5-6}$, SO_2N(heterociclilo C$_{5-6}$)$_2$, NH(heterociclilo C$_{5-6}$), N(heterociclilo C$_{5-6}$)$_2$, NC(=O)heterociclilo C$_{5-6}$, NC(=O)(heterociclilo C$_{5-6}$)$_2$.

Una variedad de compuestos en la presente invención pueden existir en formas geométricas o estereoisómericas particulares. La presente invención toma en consideración todos de tales compuestos, incluyendo los isómeros cis y trans, los enantiómeros R- y S-, los diaestereómeros, los isómeros (D), los isómeros (L), las mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas de los mismos, como cubiertos dentro del alcance de esta invención. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Se entenderá que todos de tales isómeros, así como también las mezclas de los mismos, están incluidos en esta invención. Los compuestos aquí descritos pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo asimétricamente sustituido pueden ser aislados en formas ópticamente activa o racémica. Es bien conocido en el estado de la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tal como mediante resolución de formas racémicas o por medio de síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Donde se requiera, puede lograrse la separación del material racémico mediante métodos conocidos en el estado de la técnica. Muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N, y similares también pueden estar presentes en los compuestos aquí descritos, y todos de tales isómeros estables están contemplados en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Se entenderán todas las formas quirales, diaestereómericas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que la estereoquímica específica o la forma isomérica sea indicada específicamente.

Donde se muestre que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces tal sustituyente puede estar enlazado a cualquier átomo sobre el anillo. Cuando un sustituyente está listado

nitrógeno, en donde un grupo $-CH_2-$ está opcionalmente reemplazado por un -C(O)-; y donde a menos que se establezca lo contrario un átomo de nitrógeno o azufre del anillo está opcionalmente oxidado para formar los N-óxido o S-óxido(s) o un nitrógeno del anillo está opcionalmente cuaternizado; en donde un -NH del anillo está opcionalmente sustituido por acetilo, formilo, metilo o mesilo; y un anillo está opcionalmente sustituido por uno o más halo. Se entenderá que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclilo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no serán adyacentes uno del otro. Si el mencionado grupo heterociclilo es bi- o tricíclico entonces al menos uno de los anillos puede opcionalmente ser un anillo heteroaromático o aromático con la condición de que al menos uno de los anillos sea no heteroaromático. Si el mencionado grupo heterociclilo es monocíclico entonces no puede ser aromático. Ejemplos de heterociclilos incluyen, pero no están limitados a, piperidinilo, N-acetilpiperidinilo, N-metilpiperidinilo, N-formilpiperazinilo, N-mesilpiperazinilo, homopiperazinilo, piperazinilo, azetidinilo, oxetanilo, morfolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, indolinilo, tetrahidropiranilo, dihidro-2H-piranilo, tetrahidrofuranilo y 2,5-dioxoimidazolidinilo.

Tal como se utiliza aquí, "heteroarilo" hace referencia a un heterociclo heteroaromático que tiene al menos un heteroátomo miembro del anillo tal como azufre, oxígeno, o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 ó 4 anillos fusionados). Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen sin limitación, piridilo (por ejemplo, piridinilo), pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo (esto es, furanilo), quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo, y similares. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene desde 1 hasta aproximadamente 20 átomos de carbono,

animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, proporcional con una relación riesgo/beneficio razonable.

Tal como se utiliza aquí, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos revelados en donde el compuesto base se modifica mdiante la fabricación de las sales de ácido o base del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, sales de ácido mineral u orgánico de residuos básicos tales como aminas; sales de álcali o orgánicas de residuos acídicos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales convencionales no tóxicas o las sales de amonio cuaternario del compuesto base formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxico. Por ejemplo, tales sales convencionales no tóxicas incluyen aquellas derivadas a partir de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, fosfórico, y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como láctico, maleíco, cítrico, benzoico, metansulfónico, y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto base que contiene un amitad básica o acídica por medio de métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse mediante la reacción de las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiados en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se utiliza un medio no acuoso como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo.

Tal como se utiliza aquí, "precursores hidrolizables in vivo" significa un éster hidrolizable (o divisible) in vivo de un compuesto de fórmula Ia o fórmula Ib que contiene un grupo carboxi o hidroxi. Por ejemplo ésteres de aminoácido,

ésteres de alcoximetilo C_{1-6} como metoximetilo; ésteres de alcanoiloximetilo C_{1-6} como pivaloiloximetilo; ésteres de alquilo C_{1-6} cicloalcoxicarboniloxi C_{3-8} como 1-ciclohexilcarboniloxietilo, acetoximetoxi, o ésteres fosforamídicos cíclicos.

Tal como se utiliza aquí, "tautómero" significa otros isómeros estructurales que existen en el equilibrio, resultantes de la migración de un átomo de hidrógeno. Por ejemplo, el tautomerismo ceto-enol donde el compuesto resultante tiene las propiedades de tanto una cetona y un alcohol insaturado.

Tal como se utiliza aquí "compuesto estable" y "estructura estable" están pensados para indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y su fórmulación dentro de un agente terapéutico eficaz.

Los compuestos de la invención incluyen adicionalmente hidratos y solvatos.

La presente invención incluye adicionalmente compuestos de la invención isotópicamente marcados. Un compuesto "isotópicamente" o "radio marcado" es un compuesto de la invención donde uno o más átomos se reemplazan o sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa encontrado típicamente en la naturaleza (por ejemplo, de ocurrencia natural). Los radionúclidos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen pero no están limitados a ^{2}H (también escrito como D para deuterio), ^{3}H (también escrito como T para tritio), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{19}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I y ^{131}I. El radionúclido que se incorpore en los presentes compuestos radio marcados dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radio marcado. Por ejemplo, para marcaje de receptor *in vitro* y ensayos de comnpetencia, los compuestos que incorporen ^{3}H, ^{14}C, ^{82}Br, ^{125}I, ^{131}I, ^{35}S o serán generalmente los más útiles. Para

aplicaciones de radio imágenes ^{11}C, ^{18}F, ^{125}I, ^{123}I, ^{124}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br ó ^{77}Br serán generalmente los más útiles.

Se entenderá que un "compuesto radio marcado " es un compuesto que tiene incorporado al menos un radionúclido. En algunas realizaciones el radionúclido se selecciona del grupo que consiste de ^{3}H, ^{14}C, ^{125}I, ^{35}S y ^{82}Br.

El tratamiento anti-demencia definido aquí puede ser aplicado como una terapia única o puede involucrar, adicionalmente al compuesto de la invención, quimioterapia convencional. Tal quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes: inhibidores de acetil colinesterasa, agentes anti-inflamatorios, agentes potenciadores cognitivos y/o de la memoria o los agentes antipsicóticos atípicos.

Puede lograrse tal tratamiento conjunto por medio de la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse oralmente, parenteral, bucal, vaginal, rectal, inhalación, insuflación, sublingualmente, intramuscularmente, subcutáneamente, tópicamente, intranasalmente, intraperitonealmente, intratoracialmente, intravenosamente, epiduralmente, intratecalmente, intracerebroventricularmente y por medio de inyección en las articulaciones.

La dosificación dependerá de la ruta de administración, la severidad de la enfermedad, edad y peso del paciente y otros factores normalmente considerados por el médico tratante, cuando determine el régimen individual y el nivel de dosificación como el más apropiado para un paciente particular.

Una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención para uso en terapia de demencia es una cantidad suficiente para aliviar sintomáticamente en un animal de sangre caliente, particularmente un humano los síntomas de la demencia, para retardar el progreso de la demencia, o para reducir en pacientes con síntomas de demencia en riesgo de empeorar.

Para la preparacion de las composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de esta invenciónlos portadores farmacéuticamente aceptables, inertes, pueden ser bien sea sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, tabletas, gránulos dispersables, cápsulas, saquitos, y supositorios.

Un portador sólido puede ser una o más sustancias, las cuales también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizadores, lubricantes, agentes de suspensión, enlazantes, o agentes desintegrantes de tableta; también pueden ser un material encapsulante.

En los polvos, el portador es un sólido finamente dividido, el cual está en una mezcla con el componente activo finamente dividido. En las tabletas, el componente activo se mezcla con el portador que tiene las propiedades enlazantes necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados.

Para la preparación de composiciones supositorias, se fund eprimero una cera de bajo punto de fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cocoa y se dispersa el ingrediente activo allí mediante, por ejemplo, agitación. La mezcla homogénea fundida es vertida posteriormente dentro de moldes de tamaño conveniente y se permite que se enfríe y solidifique.

Los portadores adecuados incluyen carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metil celulosa, carboximetil celulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares.

Algunos de los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales con varios ácidos y bases inorgánicas y orgánicas y tales sales también están dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, tales sales convencionales no tóxicas incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, fosfórico, y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como láctico, maleíco, cítrico, benzoico, metansulfónico, trifluoroacetato y similares.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula Ia o fórmula Ib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento terapéutico (incluyendo tratamiento profiláctico) de mamíferos incluyendo humanos, se formula normalmente de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica.

Adicionalmente a los compuestos de la presente invención, la composición farmacéutica de esta invención también puede contener, o ser co-administrada (simultáneamente o secuencialmente) con, uno o más agentes farmacológicos de valor en el tratamiento de una o más condiciones de enfermedad aquí referidas.

El término composición tiene la intención de incluir la fórmulación del componente activo o una sal farmacéuticamente aceptable con un portador farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo esta invención puede formularse mediante medios conocidos en el estado de la técnica en la forma de, por

ejemplo, tabletas, cápsulas, soluciones acuosas u oleosas, suspensiones, emulsiones, cremas, ungüentos, geles, aerosoles nasales, supositorios, polvos finamente divididos o aerosoles o nebulizadores para inhalación, y para uso parenteral (incluyendo intravenoso, intramuscular o infusión) soluciones acuosas u oleosas estériles o suspensiones o emulsiones estériles.

Las composiciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones. Las soluciones en agua estéril o agua-propilen glicol de los compuestos activos pueden mencionarse como un ejemplo de preparaciones líquidas adecuadas para administración parenteral. Las composiciones líquidas también pueden formularse en solución en una solución acuosa de polietilen glicol. Las soluciones acuosas para administración oral pueden prepararse mediante la disolución del componente activo en agua y adicionando colorantes, agentes saborizantes, estabilizadores, y agentes espesantes adecuados tal como se desee. Las suspensiones acuosas para uso oral pueden hacerse mediante la dispersión del componente activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso tales como gomas sintéticas naturales, resinas, metil celulosa, carboximetil celulosa de sodio, y otros agentes de suspensión conocidos en el arte de la formulación farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas pueen estar en una forma de dosificación unitaria. En tal forma, la composición se divide en dosis unitarias que contienen cantidads apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación empacada, conteniendo el empaque cantidades discretas de las preparaciones, por ejemplo, tabletas, cápsulas, y polvos empacados en viales o ampollas. La forma de dosificación unitaria también puede ser una cápsula, saquito, o tablete en sí misma, o puede ser el número apropiada de cualquiera de estas formas empacadas.

Las composiciones pueden formularse por cualquier ruta y medios adecuados

de administración. Los portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen aquellos utilizados en formulaciones adecuadas para la administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural). Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en una forma de dosificación unitaria y pueden prepararase por cualquiera de los métodos bien conocidos en el arte de la farmacia.

Para composiciones sólidas, los portadores sólidos convencionales no tóxicos incluyen, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, celulosa, derivados de celulosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio, y similares pueden ser usados. Las composiciones líquidas farmacéuticamente administrables pueden, por ejemplo, prepararase mediante la disolución, dispersión, etc, de un compuesto activo tal como se definió anteriormente y adjuvantes farmacéuticos opcionales en un portador, tal como, por ejemplo, agua, solución salina acuosa de dextrosa, glicerol, etanol, y similares, para de este modo formar una solución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica a ser administrada también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsifcantes, agentes amortiguadores del pH y similares, por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitan, acetato de sodio trietanolamina, monolaurato de sorbitan, oleato de trietanolamina, etc. Los métodos reales de preparacion de tales formas de dosificación son conocidos, o serán aparentes, para aquellos versados en ésta materia; por ejemplo, ver Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 15th Edición, 1975.

Los compuestos de la invención pueden derivatizarse de varias formas. Tal como se utiliza aquí "derivados" de los compuestos incluyen sales (por ejemplo sales farmacéuticamente aceptables), cualquier complejo (por ejemplo

complejos de inclusión o clatratos con compuestos tal como ciclodextrinas, o complejos de coordinación con iones de metales tales como Mn^{2+} y Zn^{2+}), ésteres tales como ésteres hidrolizables *in vivo*, ácidos o bases libres, formas polimórficas de los compuestos, solvatos (por ejemplo hidratos), profármacos o lípidos, parejas de acoplamiento y grupos protectores. Por "profármacos" se entiende por ejemplo cualquier compuesto que se convierta *in vivo* en un compuesto biológicamente activo.

Las sales de los compuestos de la invención son preferiblemente fisiológicamente bien toleradas y no tóxicas. Muchos ejemplos de sales son conocidos por aquellos vesados en la materia. Todas de tales sales están dentro del alcance de esta invención, y las referencias a los compuestos incluyen las formas de sal de los compuestos.

Los compuestos que tienen grupos acídicos, tales como carboxilato, fosfatos o sulfatos, pueden formar sales con metales alcalinos o alcalinotérreos tales como Na, K, Mg y Ca, y con aminas orgánicas tales como trietilamina y Tris (2-hidroxietil)amina. Las sales pueden formarse entre compuestos con grupos básicos, por ejemplo aminas, con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido fosfórico o ácido sulfúrico, o ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido fumárico, o ácido tartárico. Los compuestos que tienen tanto grupos acídicos como básicos pueden formar sales internas.

Las sales de adición de ácido pueden formarse con una amplia variedad de ácidos, tanto inorgánicos y orgánicos. Ejemplos de sales de adición de ácido incluyen sales formadas con los ácidos clorhídrico, yodhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, cítrico, láctico, succínico, maleíco, málico, isetionico, fumárico, bencensulfónico, toluensulfónico, metansulfónico, etansulfónico,

naftalensulfónico, valérico, acético, propanóico, butanóico, malónico, glucurónico y lactobiónico.

Si el compuesto es aniónico, o tienen un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, -COOH puede ser $-COO^-$), entonces puede formarse una sal con un catión adecuado. Ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero no están limitados a, iones d emetales alcalinos tales como Na^+ y K^+, cationes alcalinotérreos tales como Ca^{2+} y Mg^{2+}, y otros cationes tales como Al^{3+}. Ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero no están limitados a, ion amonio (por ejemplo, NH_4^+) y iones de amonio sustituidos (por ejemplo, NH_3R^+, $NH_2R_2^+$, NHR_3^+, NR_4^+). Ejemplos de algunos iones de amonio sustituidos adecuados son aquellos derivados de: etilamina, dietilamina, diciclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina, y trometamina, así como también aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion de amonio cuaternario común es $N(CH_3)_4^+$.

Cuando los compuestos contienen una función amina, pueden formar sales de amonio cuaternarias, por ejemplo por medio de reacción con un agente alquilante de acuerdo con los métodos bien conocidos por la persona versada en la materia. Tales compuestos de amonio cuaternario están dentro del alcance de la invención.

Los compuestos que contienen una función amina también pueden formar N-óxidos. Una referencia aquí a un compuesto que contiene una función amina también incluye el N-óxido.

Cuando un compuesto contiene diversas funciones amina, uno o más de un átomo de nitrógeno puede oxidarse hasta formar un N-óxido. Ejemplos

particulares de N-óxidos con los N-óxidos de una amina terciaria o un átomo nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno.

Los N-Óxidos pueden formarse mediante tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno o un per-ácido (por ejemplo un ácido peroxicarboxílico), ver por ejemplo *Advanced Organic Chemistry*, por Jerry March, 4ª Edición, Wiley Interscience, páginas. Más particularmente, los N-óxidos pueden hacerse mediante el procedimiento de L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514) en el cual el compuesto de amina reacciona con ácido *m*-cloroperoxibenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un solvente inerte tal como diclorometano.

Los ésteres pueden formarse entre los grupos hidroxilo o ácido carboxílico presente en el compuesto y un ácido carboxílico o alcohol compañero de reacción apropiado, utilizando técnicas bien conocidas en el estado de la técnica. Ejemplos de ésteres son compuestos que contienen el grupo -C(=O)OR, en donde R es un sustituyente éster, por ejemplo, un grupo alquiloC_{1-7}, un grupo heterocicliloC_{3-20}, o un grupo ariloC_{5-20}, preferiblemente un grupo alquiloC_{1-7}. Ejemplos particulares de grupos éster incluyen, pero no están limitados a, -C(=O)OCH_3, -C(=O)OCH_2CH_3, -C(=O)$OC(CH_3)_3$, y -C(=O)OPh. Ejemplos de grupos aciloxi (éster inverso) están representados por -OC(=O)R, en donde R es un sustituyente aciloxi, por ejemplo, un grupo alquiloC_{1-7}, un grupo heterocicliloC_{3-20}, o un grupo ariloC_{5-20}, preferiblemente un grupo alquiloC_{1-7}. Ejemplos particulares de grupos aciloxi incluyen, pero no están limitados a, -O$C(=O)CH_3$ (acetoxi), -O$C(=O)CH_2CH_3$, -O$C(=O)C(CH_3)_3$, -OC(=O)Ph, y -O$C(=O)CH_2$Ph.

Los derivados que son profármacos de los compuestos son convertibles *in vivo* o *in vitro* en uno de los compuestos base. Típicamente, al menos una de las actividades biológicas del compuesto estará reducida en la forma de

profármaco del compuesto, y puede activarse mediante la conversión del profármaco para liberar al compuesto o un metabolito de él. Algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster fisiológicamente aceptable metabólicamente lábil). Durante el metabolismo, el grupo éster (-C(=O)OR) es escindido para producir el fármaco activo. Tales ésteres pueden formarse mediante esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos de ácido carboxílico (-C(=O)OH) en el compuesto base, con, cuando sea apropiado, protección previa de cualquier otro de los grupos reactivos presentes en el compuesto base, seguido por desprotección si se requiere.

Los ejemplos de tales ésteres metabólicamente lábiles incluyen aquellos de la fórmula -C(=O)OR en donde R es: alquiloC_{1-7} (por ejemplo, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, -tBu); aminoalquiloC_{1-7} (por ejemplo, aminoetilo; 2-(N,N-dietilamino)etilo; 2-(4-morfolino)etilo); y aciloxi-alquiloC_{1-7} (por ejemplo, aciloximetilo; aciloxietilo; pivaloiloximetil; acetoximetil; 1-acetoxietilo; 1-(1-metoxi-1-metil)etil-carboniloxietilo; 1-(benzoiloxi)etilo; isopropoxi-carboniloximetilo; 1-isopropoxi-carboniloxietilo; ciclohexil-carboniloximetilo; 1-ciclohexil-carboniloxietilo; ciclohexiloxi-carboniloximetilo; 1-ciclohexiloxi-carboniloxietilo; (4-tetrahidropiranoloxi) carboniloximetilo; 1-(4-tetrahidropiraniloxi)carboniloxietilo; (4-tetrahidropiranil)carboniloximetilo; y 1-(4-tetrahidropiranil)carboniloxietilo) .

Además, algunos profármacos son activados enzimáticamente para producir el compuesto activo, o un compuesto que, después de una reacción química adicional, proporciona el compuesto activo (por ejemplo, como en ADEPT, GDEPT, LIDEPT, etc.). Por ejemplo, el profármaco puede ser un derivado de azúcar u otro conjugado glicósido, o puede ser un derivado de éster de aminoácido.

Otro derivados incluyen parejas de acoplamiento de los compuestos en las

cuales los compuestos están unidos a una pareja de acoplamiento, por ejemplo siendo acoplados químicamente al compuesto o asociados físicamente con él. Ejemplos de parejas de acoplamiento incluyen una molécula de marcado o reportera, un sustrato de soporte, un portador o molécula transportadora, un efector, un fármaco, un anticuerpo o un inhibidor. Las parejas de acoplamiento pueden estar enlazadas covalentemente a los compuestos de la invención vía un grupo funcional apropiado sobre el compuesto tal como un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo amino. Otros derivados incluyen la formulación de los compuestos con liposomas.

Cuando los compuestos contienen centros quirales, todas las formas ópticas individuales tales como enantiómeros, epímeros y diaestereoisómeros, así como también las mezclas racémicas de los compuestos están dentro del alcance de la invención.

Los compuestos puedne existir en un número de formas isoméricas geométricas, y tautoméricas diferentes y las referencias a los compuestos incluyen todas estas formas. Para evitar dudas, cuando un compuesto puede existir en una de diversas formas isoméricas geométricas o tautoméricas y solamente una se describe o enseña específicamente, todas las otras están, no obstante, abarcadas por el alcance de esta invención.

La cabtidad del compuesto a ser administrada variará para el paciente que está siendo tratado y variará desde aproximadamente 100 ng/kg de peso corporal hasta 100 mg/kg de peso corporal por día y estará preferiblemente desde 10 ng/kg hasta 10 mg/kg por día. Por ejemplo, las dosificaciones pueden ser fácilmente comprobadas por aquellos versados en la materia a partir de ésta revelación y el conocimiento de la técnica. Por lo tanto, la persona versada puede determinar fácilmente la cantidad de compuesto y aditivos opcionales,

portadors, y/o portadores en las composiciones y a ser administrada en los métodos de la invención.

Los compuestos de la presente invención han mostrado que inhiben la actividad beta secretasa (incluyendo BACE) *in vitro*. Los inhibidores de beta secretasa han mostrado ser útiles en el bloqueo de la formación o agregación de péptido βA y por lo tanto tienen un efecto benéfico en el tratamiento d ela Enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas asociadas con niveles elevados y/o deposición de péptido βA. Por lo tanto, se cree que los compuestos de la presente invención pueden ser utilizados para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer y enfermedad asociada con demencia. Por lo tanto, se espera que los compuestos de la presente invención y sus sales sean activos contra las enfermedades relacionadas con la edad tales como Alzheimer, así como también otras patologías relacionadas con βA tal como Síndrome de Down y angiopatía por β-amiloide. Se espera que los compuestos de la presente invención puedan ser utilizados muy probablemente en combinación con un amplio rango de agentes potenciadotes del déficit cognitivo pero que también puedan ser utilizados como un agente único.

Un número de compuestos de la presente invención son útiles como intermediarios en la fabricación de los compuestos de la fórmula I. Estos compuestos incluyen pero no están limitados a:

2-acetil-7-bromo- 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
2-acetil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
5-(3-bromo-fenil)-3-metil-5-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona;
1-acetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolina;
6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1-benzofurano;
(4-{[ter-butil(difenil)silil]oxi}fenil)[2-(3'-metoxibifenil-3-il)-1,3-ditian-2-il]metanol;

1-(4-{[ter-butil(difenil)silil]oxi}fenil)-2-(3'-metoxibifenil-3-il)etano-1,2- diona;
5-(4-hidroxifenil)-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona;
4-[4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil metansulfonato;
4-[4-(3'-metoxibifenil-1-3-il)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil trifluorometansulfonato;
4-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol;
1-(3-hidroxifenil)-2-feniletan-1,2-diona;
5-(3-hidroxifenil)-3-metil-5-fenil-2-tioxoimidazolidin-4-ona;
Metil-5-oxo-4-fenil-2-tioxoimidazolidin-4-il)fenil metansulfonato;
3-bromo-4-{[ter-butil(difenil)silil]oxi}benzaldehido;
3-bromo-4-{[ter-butil(difenil)silil]oxi}fenil)(2-fenil-1,3-ditian-2-il)metanol;
1-(3-bromo-4-{[ter-butil(difenil)silil]oxi}fenil)-2-feniletan-1,2-diona;
5-(3-bromo-4-hidroxifenil)-3-metil-5-fenil-2-tioxoimidazolidin-4-ona;
2-(3'-metoxibifenil-3-il)-1,3-ditiano;
(3-{[ter-butil(difenil)silil]oxi}fenil)[2-(3'-metoxibifenil-3-il)-1,3-ditian-2-il]metanol;
1-(3-{[ter-butil(difenil)silil]oxi}fenil)-2-(3'-metoxibifenil-3-il)etano-1,2-diona;
5-(3-hidroxifenil)-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona;
3-[4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil trifluorometansulfonato;
3-[4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil metansulfonato;
5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1-benzofurano;
2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il(2-fenil-1,3-ditian-2-il)metanol;
1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-feniletano-1,2-diona;
5-(2,3-dihidro-1-benzofurano-5-il)-3-metil-5-fenil-2-tioxoimidazolidin-4-ona;
2-acetil-5-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
2-acetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
(4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)(2-fenil-1,3-ditian-2-il)metanol

1-(4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-2-feniletano-1,2-diona;
3-metil-5-(4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-5-fenil-2-tioxoimidazolidin-4-ona;
6-yodo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;
6-(feniletinil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;
1-fenil-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etano-1,2-diona;
3-metil-5-fenil-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-2-tioxoimidazolidin-4-ona;
1-acetil-5-iodoindolina;
1-acetil-5-(feniletinil)indolina;
1-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-feniletano-1,2-diona;
5-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3-metil-5-fenil-2-tioxoimidazolidin-4-ona;
1-acetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolina;
8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)cromano;
3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol;
3'-hidroxi-5'-metiioxibifenil-3-carbaldehído;
3'-{[ter-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-carbaldehído;
ter-butil{[3'-(1,3-ditian-2-il)-5-metoxibifenil-3-il]oxi}difenilsilano;
[2-(3'-{[ter-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-il)-1,3-ditian-2-il](piridin-4-il)metanol;
1-(3'-{[ter-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metlioxibifenil-3-il)-2-piridin-4-iletano-1,2- diona;
5-(3'-hidroxi-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-5-piridin-4-il-2-tioxoimidazolidin-4-ona;
5-metoxi-3'-(1-metil-5-oxo-4-piridin-4-il-2-tioxoimidazolidin-4-il)bifenil-3-il metansulfonato;
[2-(3'-{[ter-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-il)-1,3-ditbian-2-il](piridin-2-il)metanol;
1-(3'-{[ter-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-il)-2-piridin-2-iletano-1,2- diona;
5-(3'-hidroxi-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-5-piridin-2-il-2-tioxoimidazolidin-4-ona;
5-metoxi-3'-(1-metil-5-oxo-4-piridin-2-il-2-tioxoimidazolidin-4-il)bifenil-3-il metansulfonato;

[2-(3'-{[ter-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-il)-1,3-ditian-2-il](3-furil)metanol;

1-(3'-{[ter-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-il)-2-(3-furil)etano-1,2- diona;

5-(3-furil)-5-(3'-hidroxi-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona;

3'-[4-(3-furil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]-5-metoxibifenil-3-il metansulfonato;

3'-[2-amino-4-(3-furil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]-5-metoxibifenil-3-il metansulfonato;

[2-(3'-{[ter-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-il)-1,3-ditian-2-il](1,3-tiazol-5-il)metanol;

1-(3'-{[ter-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-il)-2-(1,3-tiazol-5-il)etan-1,2-diona;

5-(3'-hidroxi-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-5-(1,3-tiazol-5-il)-2-tioxoimidazolidin-4-ona;

5-metoxi-3'-[1-metil-5-oxo-4-(1,3-tiazol-5-il)-2-tioxoimidazolidin-4-il]bifenil-3-il metansulfonato;

[2-(3'-{[ter-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-il)-1,3-ditian-2-il](1,3-tiazol-4-il)metanol;

1-(3'-{ter-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-il)-2(1,3-tiazol-4il)etan-1,2-diona;

5-(3'-hidroxi-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-5-(1,3-tiazol-4-il)-2-tioxoimidazolidin-4-ona;

5-metoxi-3'-[1-metil-5-oxo-4-(1,3-tiazol-4-il)-2-tioxoimidazolidin-4-il]bifenil-3-il metansulfonato;

4-bromo-1-fluoro-2-metoxibenceno;

2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

4-[(3-bromofenil)etinil]fenol;

1-(3-bromofenil)-2-(4-hidroxifenil)etano-1,2-diona;

5-(3-bromofenil)-5-(4-hidroxifenil)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona;

4-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil metansulfonato;
4-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil2-metoxietansulfonato;
4-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil propan-1-sulfonato;
3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil metansulfonato;
3-[(3-bromofenil)etinil]fenol;
1-(3-bromofenil)-2-(3 -hidroxifenil)etan-1,2-diona;
5-(3-bromofenil)-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona;
3-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil metansulfonato;
3-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil 2-metoxietansulfonato;
2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina;
1-etinil-3-(3-metoxifenoxi)benceno;
3-[(4-metoxifenil)etinil]fenol;
4-{[3-(3-metoxifenoxi)fenil]etinil}fenol;
1-(3-hidroxifenil)-2-(4-metoxifenil)etan-1,2-diona;
5-(3-hidroxifenil)-5-(4-metoxifenil)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona;
1-(4-hidroxifenil)-2-[3-(3-metoxifenoxi)fenil]etan-1,2-diona;
5-(4-hidroxifenil)-5-[3-(3-metoxifenoxi)fenil]-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona;
1-(4-metoxifenil)-2-(3-fenoxifenil)etan-1,2-diona;
5-(4-metoxifenil)-3-metil-5-(3-fenoxifenil)-2-tioxoimidazolidin-4-ona;
Cloruro de 3-metoxipropan-1-sulfonilo;
3-[4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil propan-2-sulfonato;
3-[4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil morfolin-4-sulfonato;
Clorhidrato de 3-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil morfolin-4-sulfonato;
6-yodo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;

MB

6-[(3-bromofenil)etinil]-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;
1-(3-bromofenil)-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etan-1,2-diona;
5-(3-bromofenil)-3-metil-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-2-tioxoimidazolidin-4-ona;
6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il metil éter;
[(6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etinil](trimetil)silano;
6-etinil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il metil éter;
6-[(3-bromofenil)etinil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il metil éter;
1-(3-bromofenil)-2-(6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etano-1,2-diona;
5-(3-bromofenil)-5-(6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona;
1-acetil-6-yodo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina;
1-acetil-6-[(3-bromofenil)etinil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolina;
1-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2-(3-bromofenil)etan-1,2-diona;
5-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5-(3-bromofenil)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona;
5-[(3-bromofenil)etinil]indano;
1-(3-bromofenil)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)etan-1,2-diona;
5-(3-bromofenil)-5-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona;
2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il[2-(3'-metoxibifenil-3-il)-1,3-ditian-2-il]metanol;
1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-(3'-metoxibifenil-3-il)etan-1,2-diona;
5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona;
2-acetil-4-cloroisoindolina;
5-[(3-bromofenil)etinil]-2,3-dihidro-1-benzofurano;
1-(3-bromofenil)-2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)etano-1,2-diona;
5-(3-bromofenil)-5-(2,3-dihidro-1-benzofurano-5-il)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona;
6-[(3-bromofenil)etinil]cromano;
1-(3-bromofenil)-2-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)etan-1,2-diona;

5-(3-bromofenil)-5-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona;
(3,4-dihidro-1H-isocromen-7-iletinil)(trimetil)silano;
7-etinil-3,4-dihidro-1H-isocromeno;
7-[(3-bromofenil)etinil]-3,4-dihidro-1H-isocromeno;
1-(3-bromofenil)-2-(3,4-dihidro-1H-isocromen-7-il)etan-1,2-diona;
5-(3-bromofenil)-5-(3,4-dihidro-1H-isocromen-7-il)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona;
4-{[ter-butil(difenil)silil]oxi}benzaldehído;
ter-butil[4-(1,3-ditian-2-il)fenoxi]difenilsilano;
(3-bromo-4-fluorofenil)[2-(4-{[ter-butil(difenil)silil]oxi}fenil)-1,3-ditian-2-il]metanol;
1-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-(4-{[ter-butil(difenil)silil]oxi}fenil)etan-1,2-diona;
5-(3-bromo-4-fluorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona; y
4-[4-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil metansulfonato.

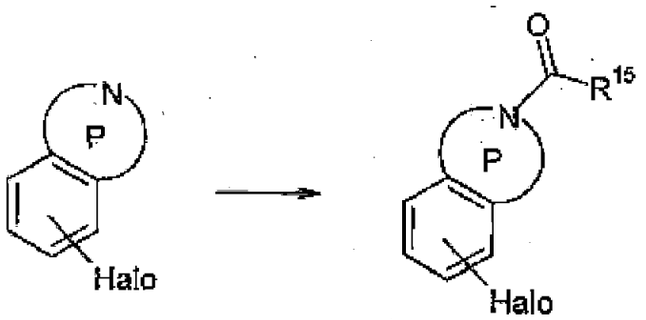
Métodos de preparación

La presente invención también se relaciona con procesos para preparar el compuesto de fórmula I como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. A lo largo de la siguiente descripción de tales procesos, se entiende que, cuando sea apropiado, se agregarán grupos grupos protectores adecuados, y posteriormente se removerán de los diferentes reactivos e intermediarios de una manerá que será fácilmente entendide por el experto en la técnica de síntesis orgánica. Los procedimientos convencionales para usar tales grupos protectores así como también los ejemplos de grupos protectores adecuados están descritos, por ejemplo en "*Protective Groups in Organic Synthesis*", T. W. Greene, P.G.M Wutz, Wiley-Interscience, New York, 1999. Se entiende que se pueden usar microondas para el calentamiento de las mezclas de reacción.

Preparación de Intermediarios

El proceso, en donde R^1, R^2, R^3, R^7, R^8, y R^{14}, a menos que se especifique de otra forma, son como se definieron aquí anteriormente, comprende,

(i) la acilación de un compuesto de fórmula II para obtener un compuesto de fórmula III, en donde P representa un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno de 4, 5, 6 o 7 miembros, y Halo representa un halógeno tal como yodo, bromo o cloro, y R^{15} es un grupo tal como alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

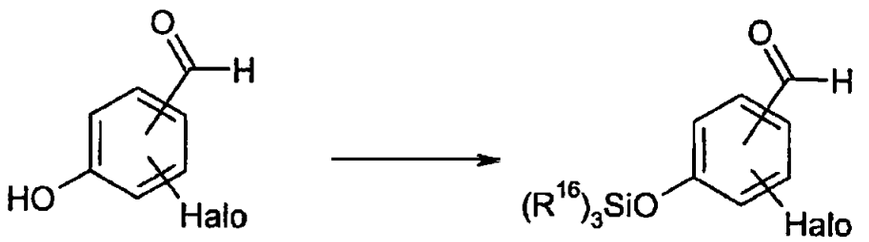


(II) (III)

se puede llevar a cabo mediante la reacción con un reactivo de acilación adecuado tal como un anhídrido, por ejemplo anhídrido acético, o un cloruro de acilo, por ejemplo, cloruro de acetilo, en un solvente adecuado tal como diclorometano, cloroformo, tolueno o acetonitrilo a una temperatura entre -20 °C y reflujo. La reacción se efectúa convenientemente por la presencia de una base. Una base adecuada puede ser una base de amina orgánica tal como piridina, 2,6-lutidina, colidina, trietilamina, morfolina, N-metilmorfolina, diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno o tetrametilguanidina o un carbonato o hidróxido de metal de álcali un metal alcalino térreo tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cálcio, hidróxido de sódio o hidróxido de potasio. La reacción puede ser ayudada por la presencia de 4-

dimetilaminopiridina. Adicionalmente, las condiciones de acoplamiento de amida estándar se pueden emplear utilizando el éster activado de un ácido carboxílico.

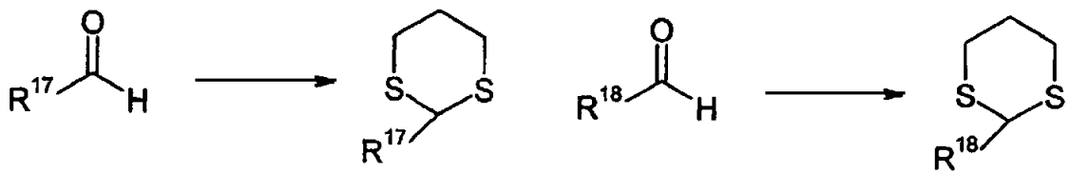
(ii) la sililación de un compuesto de fórmula IV para obtener un compuesto de fórmula V, en donde Halo representa halógeno por ejemplo yodo, bromo o cloro y R^{16} es alquilo o arilo,



(IV) (V)

se puede llevar a cabo con un reactivo adecuado tal como a cloruro de trialquilsililo tal como cloruro de t-butildifenilsililo, cloruro de trimetilsililo o triisopropil sililcloruro, o un trialquilsililtrifluorometano sulfonato tal como trietilsililtrifluorometano sulfonato, en la presencia de una base adecuada tal como una base de amina orgánica tal como imidazol, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, morfolina, N-metilmorfolina, diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, tetrametilguanidina o un hidruro de metal de álcali tal como hidruro de sodio, en un solvente adecuado tal como diclorometano, tetrahidrofurano, dimetilformamida a una temperatura entre 0 °C y 100 °C. La reacción puede ser ayudada por 4-dimetilaminopiridina.

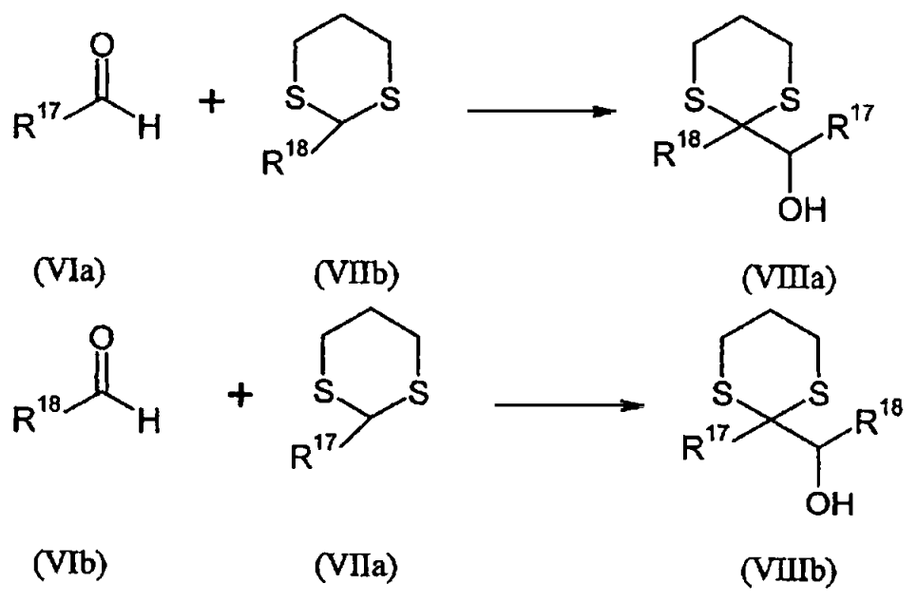
(iii) la conversión de un compuesto de fórmula VIa o VIb para obtener un compuesto de fórmula VIIa o VIIb, en donde R^{17} y R^{18} son exactamente como se definieron aquí anteriormente para R^2 y R^3 respectivamente, o una varienta protegida,



(VIa) (VIIa) (VIb) (VIIb)

se puede llevar a cabo mediante la reacción con un reactivo adecuado tal como 1,3-propanoditiol en la presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido *p*-toluensulfónico o un ácido de Lewis tal como trifluoruro de boro o tetracloruro de titanio, en un solvente adecuado tal como diclorometano, acetonitrilo, cloroformo, tolueno o dietilléter, a una temperatura entre -78 °C y reflujo.

(iv) la reacción entre un compuesto de fórmula VIa o VIb con un compuesto de fórmula VIIa o VIIb para obtener un compuesto de fórmula VIIIa o VIIIb, en donde R^{17} y R^{18} están definidos como en (iii) anteriormente,

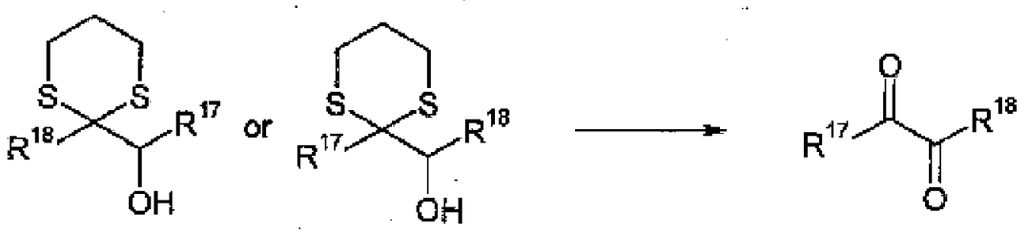


(VIa) (VIIb) (VIIIa)

(VIb) (VIIa) (VIIIb)

se puede llevar a cabo mediante el tratamiento de VII con una base adecuada tal como un reactivo de alquillitio, por ejemplo *n*-butil litio o *t*-butil litio antes de la adición de VI. La reacción se puede llevar a cabo en un solvente tal como tetrahidrofurano o dietilléter, o una mezcla de tetrahidrofurano o dietiléter con hexano, a una temperatura entre -100 °C y 0 °C. La reacción puede ser ayudada por la presencia de reactivos tales como triamida hexametilfosfórica o *N,N,N,N*- tetrametil-1,2-etandiamina.

(v) la desprotección oxidativa de un compuesto de fórmula VIIIa o VIIIb para obtener un compuesto de fórmula IX, en donde R^{17} y R^{18} son como se definieron en (iii) anterior,



(VIIIa) (VIIIb) (IX)

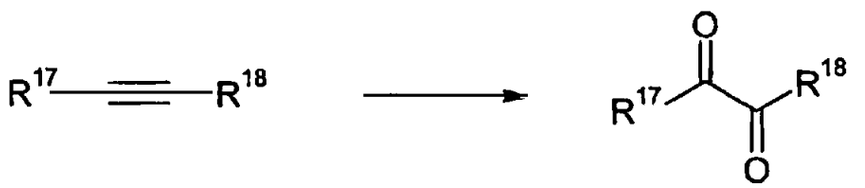
se puede realizar mediante:

a) la reacción con un reactivo adecuado tal como 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona, bis(trifluoroacetoxi)yodobenceno, *N*-bromosuccinimida, o una mezcla de ácido trifluoroacético ácido con nitrito de sodio o formaldehído, en un solvente adecuado tal como diclorometano, acetonitrilo, cloroformo, acetona o agua o una mezcla de los mismos, entre -5 °C y 40 °C. La reacción puede ser ayudada por la presencia de un alcohol tal como *t*-butanol.

o,

b) la hidrólisis por tratamiento con un reactivo adecuado o combinación de reactivo tal como *N*-clorosuccinimida y nitrato de plata, *N*-yodosuccinimida, ácido 3-cloroperoxibenzóico, nitrato de cerio(IV) amonio, nitrato de talio(III), cloruro de mercurio (II) y carbonato de calcio, o acetato de mercurio(II), en un solvente adecuado tal como agua, acetonitrilo, metanol, acetona o dietil éter o mezclas de los mismos, entre -50 °C y 50 °C, seguido o antecedido por, oxidación con un reactivo tal como 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1- dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona, dióxido de manganèso, peróxido de hidrógeno, permanganato de potasio, clorocromato de piridinio, sulfato o bromuro de cobre, en un solvente adecuado tal como diclorometano, agua, acetonitrilo, cloroformo o dimetil formamida, entre 0 °C y reflujo.

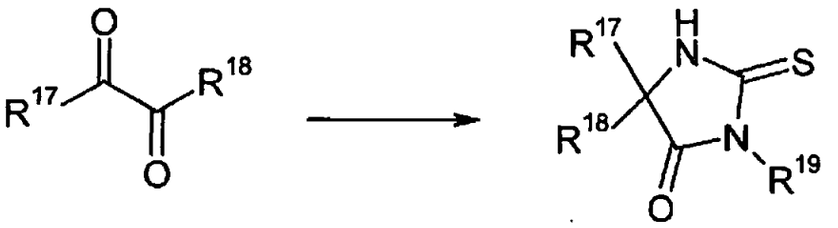
(vi) la oxidación de un compuesto de fórmula X para obtener un compuesto de fórmula IX, en donde R^{17} y R^{18} están definidos como en (iii) anterior,



(X) (IX)

se puede realizar mediante la reacción con un reactivo adecuado o mezcla de reactivos, tal como peryodato de sodio y dióxido de rutenio, yodo y sulfóxido de dimetilo, cloruro de paladio y dimetil sulfóxido, oxona, peróxido de hidrógeno, oxígeno, permanganato de potasio, tetróxido de rutenio, o dióxido de selenio, en un solvente adecuado tal como dimetil sulfóxido, diclorometano, acetonitrilo, agua, acetona, cloroformo o tetracloruro de carbono a una temperatura entre -78 °C y 150 °C. La reacción puede ser ayudada por la presencia de un catalizador tal como cloruro de rutenio(III) o cloruro de hierro(III).

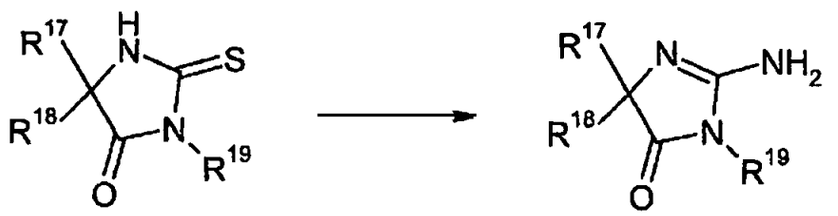
(vii) la conversión de un compuesto de fórmula IX para obtener un compuesto de fórmula XI, en donde R^{17} y R^{18} son como se definieron en (iii) anterior y R^{19} es exactamente como de definió aquí anteriormente para R^1 o una variante protegida,



(IX) (XI)

se puede realizar mediante la reacción con una tioúrea apropiadamente *N*-sustituida, tal como *N*-metil tioúrea, en la presencia de una base adecuada tal como hidróxido de potasio o hidróxido de sodio en un solvente adecuado tal como agua, dimetil sulfóxido, etanol o metanol o mezclas de los mismos, entre 20 °]C y reflujo.

(viii) la conversión de un compuesto de fórmula XI para obtener un compuesto de fórmula XII, en donde R^{17}, R^{18} y R^{19} están definidos como en (iii) y (vii) anterior, con la condición que XII no es un compuesto final,

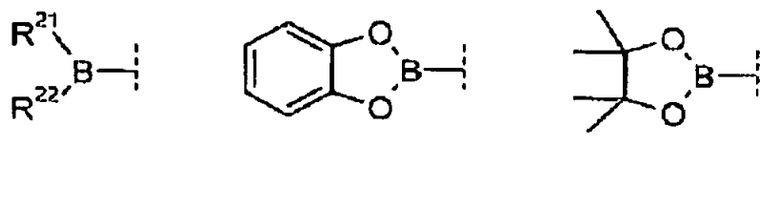


(XI) (XII)

se puede llevar a cabo mediante la reacción con amoníaco, o un equivalente de amoníaco, junto con un alquilhidroperóxido tal como *t*-butilhidroperóxido en un

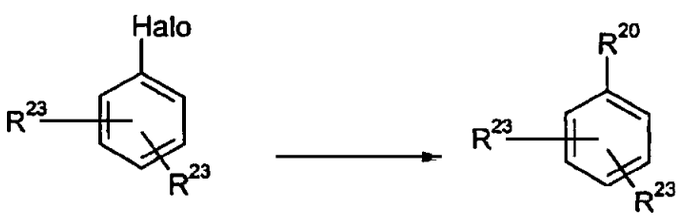
solvente tal como etanol, metanol o agua, o una mezcla de los mismos , a 0 °C hasta 50 °C.

(ix) la borilación de un compuesto de fórmula XIII para obtener un compuesto de fórmula XIV, en donde Halo representa halógeno tal como yodo, bromo o cloro, R^{20} puede ser un grupo indicado en el Esquema I, en donde R^{21} y R^{22} son grupos tal como OH, alquiloC_{1-6}O o alquiloC_{2-3}O fusionado juntos para formar un heterociclo que contiene boro de 5 o 6 miembros y el



Esquema I. Ejemplos más no limitaciones de R^{20}

las mitades alquilo, cicloalquilo o arilo pueden estar opcionalmente sustituidas; R^{23} incluye hidrógeno o aquellas definiciones cubiertas por R^7 aquí, siempre y cuando el sustituyente sea compatible con la química de acoplamiento cruzado. Sistemas de anillo aromático y heteroaromático opcionalmente sustituidos alternativos además de fenilo también están cubiertos dentro de este proceso.



(XIII) (XIV)

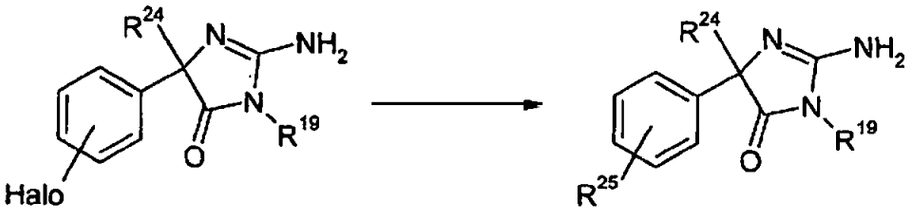
se puede llevar a cabo mediante la reacción con:

a) un alquillitio tal como butilitio, o magnesio, y un compuesto de boro adecuado tal como trimetil borato o triisopropil borato. La reacción se puede

realizar en un solvente adecuado tal como tetrahidrofurano, hexano o diclorometano en un rango de temperaturo entre -78 °C y +20 °C;
o,

b) se puede usar una especie de boro adecuada tal como biscatecolatodiboro, bispinacolatodiboroo o pinacolborano en la presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como tetrakistrifenilfosfina paladio(0), dicloruro de difenilfosfinoferroceno paladio o acetato de paladio, con o sin un ligando adecuado tal como 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo, y una base adecuada, tal como una amina terciaria, tal como trietilamina o diisopropiletilamina, o acetato de potasio. La reacción se puede llevar a cabo en un solvente tal como dioxano, tolueno, acetonitrilo, agua, etanol o 1,2-dimetoxi etano, o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 20 °C y +160 °C.

(x) la conversión de un compuesto de fórmula XV a un compuesto de fórmula XVI, en donde Halo representa halógeno tal como cloro, bromo o yodo, R^{19} es como se definió en (vii) anterior, R^{24} es exactamente como se describió para R^2 o R^3 o una variante protegida del mismo, y R^{25} es como se definió para un compuesto de fórmula XIV en (ix) anterior, pero con el punto de unión en lugar de R^{20}, con la condición que el compuesto resultante con fórmula XVI no es un compuesto final,

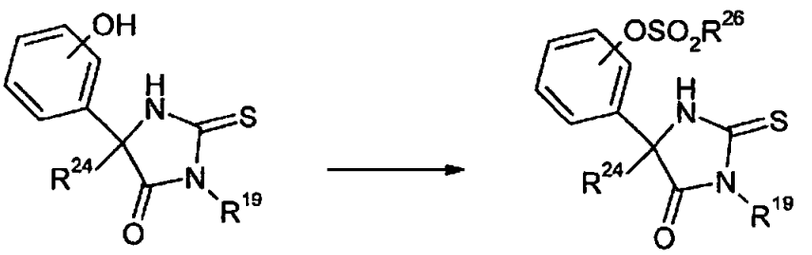


(XV) (XVI)

se puede realizar mediante un acoplamiento de de-halógeno con un compuesto adecuado de fórmula XIV. La reacción se puede realizar mediante acoplamiento de un compuesto de fórmula XV con un ácido aril borónico

apropiado o éster borónico de fórmula XIV. La reacción se puede realizar utilizando un catalizador de paladio adecuado tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), dicloruro difenilfosfinoferroceno paladio o acetato de paladio, junto con, o sin, un ligando adecuado tal como tri-*ter*-butilfosfina o 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo, o utilizando a un catalizador de níquel tal como níquel en carbón o bicloruro de 1,2-Bis(difenilfosfino)etanoníquel junto con zinc y trifenilfosfinatrimetasulfonato de sodio. Se puede usar en la reacción una base adecuada tal como fluoruro de cesio, una alquil amina tal como trietil amina, o un carbonato o hidróxido de un metal de álcali o metal alcalino térreo tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, o hidróxido de sodio, la cual se puede realizar en un rango de temperatura entre +20 °C y +160 °C, en un solvente adecuado tal como tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, agua, etanol o *N,N*-dimetilformamida, o mezclas de los mismos.

(xi) la conversión de un compuesto de fórmula XVII para obtener un compuesto de fórmula XVIII, en donde R^{19} y R^{24} son tal como se definió anteriormente y R^{26} está cubierto por R^8 o R^{12},



(XVII) (XVIII)

se puede llevar a cabo mediante la reacción con un reactivo adecuado tal como un cloruro de alquil sulfonilo por ejemplo cloruro de metan sulfonilo, un anhídrido alquil sulfónico, por ejemplo anhídrido trifluorometansulfónico, o una sulfonamida, por ejemplo *N*-fenil-bis(trifluorometansulfonimida, en la presencia de una base adecuada tal como una base de amina orgánica tal como piridina,

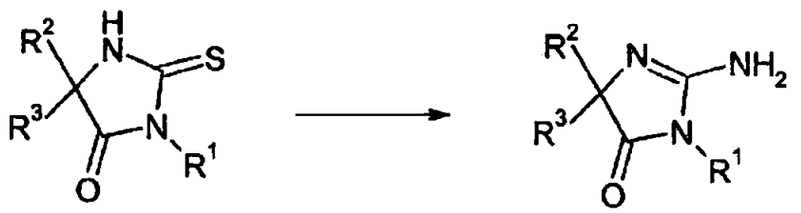
2,6-lutidina, s-colidina, trietilamina, diispropil etilamina, morfolina, *N*-metilmorfolina, diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno o tetrametilguanidina, o un carbonato de metal de álcali o metal alcalino térreo tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de calcio, o fosfato de potasio, en un solvente adecuado tal como diclorometano, tetrahidrofurano, cloroformo, tolueno, dimetil formamida o piridina a una temperatura de -78 °C hasta 120 °C. La 4-dimetilaminopiridina puede ayudar la reacción.

Métodos de Preparación de Productos Finales

Otro objecto de la invención son los procesos a, b o c para la preparación de los compuestos de formula general I, en donde R^1, R^2 y R^3, a menos que se especifique de otra forma, están definidos aquí anteriormente, y sales de los mismos. Cuando se desea obtener la sal de ácido, la base libre puede ser tratada con un ácido tal como, haluro de hidrógeno tal como cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, un ácido sulfónico tal como ácido metan sulfónico o un ácido carboxílico tal como ácido acético o cítrico en un solvente adecuado tal como tetrahidrofurano, dietil éter, metanol, etanol, cloroformo o diclorometano o mezclas de los mismos, la reacción puede ocurrir entre entre -30 °C a +50 °C.

Estos procesos comprenden;

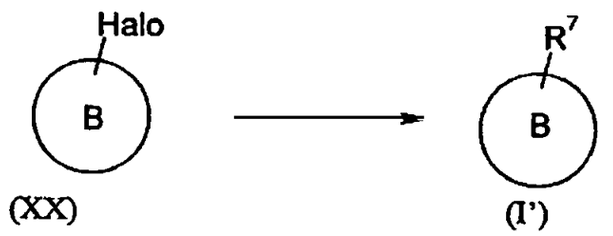
(a) la conversión de un compuesto de fórmula XIX para obtener un compuesto de fórmula I.



(XIX) (I)

La reacción del proceso (a) puede ser llevada a cabo mediante la reacción con amoníaco, o un equivalente de amoníaco, junto con un alquilhidroperóxido tal como *t*-butilhidroperóxido en un solvente tal como etanol, metanol o agua, o una mezcla de los mismos, a una temperatura de 0 °C a 50 °C.

(b) la conversión de un compuesto de fórmula XX para obtener un compuesto de fórmula F (en donde F está cubierto dentro de las definiciones generales de un compuesto de fórmula I), en donde Halo representa halógeno tal como cloro, bromo o yodo, el anillo B es definido de forma que una vez Halo ha sido sustituido por R^7, entonces el producto F resultante final está cubierto por un compuesto de fórmula I,



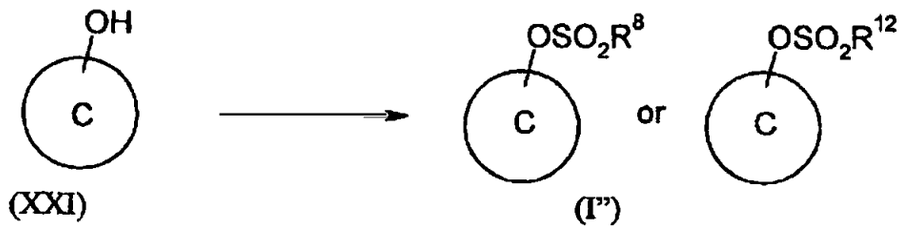
(XX) (I')

La reacción del proceso (b) se puede llevar a cabo mediante un acoplamiento de de-halógeno con un compuesto adecuado de fórmula XIV.

La reacción se puede realizar acoplando un compuesto de fórmula XX con un ácido aril borónico apropiado o un éster borónico de fórmula XIV. La reacción se puede realizar utilizando un catalizador de paladio adecuado tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), dicloruro de difenilfosfinaferroceno paladio o acetato de paladio(II), junto con, o sin, un ligando adecuado tal como tri-*ter*-

butilfosfina o 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo, o utilizando un catalizador de níquel tal como níquel sobre carbón o dicloruro de 1,2-bis(difenilfosfino)etanníquel junto con zinc y trifenilfosfinatrimetasulfonato de sodio. Se puede usar en la reacción una base adecuada tal como fluoruro de cesio, una alquil amina tal como trietil amina, o un carbonato o hidróxido de metal de álcali o metal alcalino térreo tal como carbontato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, o hidróxido de sodio, que se puede realizar en un rango de temperatura entre +20 °C y +160 °C, en un solvente adecuado tal como tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, agua, etanol o *N,N*-dimetilformamida, o mezclas de los mismos.

(c) la convesión de un compuesto de fórmula XXI para obtener un compuesto de fórmula I'' (en donde I'' está cubierta dentro de las definiciones generales de un compuesto de fórmula I), en donde el anillo C está definido de forma que cuando el -OH es reeplazado por $-OSO_2R^8$ u $-OSO_2R^{12}$, entonces el producto final resultante I'' está cubierto por un compuesto de fórmula I,



La reacción del proceso (c) se puede realizar mediante la reacción con un reactivo adecuado tal como un cloruro de alquil sulfonilo, por ejemplo, cloruro de metan sulfonilo, un anhídrido alquil sulfónico, por ejemplo anhídrido trifluorometansulfónico, o una sulfonimida, por ejemplo *N*-fenil-bis(trifluorometansulfonimida, en la presencia de una base adecuada tal como una base de amina orgánica tal como piridina, 2,6-lutidina, s-colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, diispropil etilamina, morfolina, *N*-metilmorfolina, diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno o tetrametilguanidina, o un carbonato o hidróxido de metal de alkali o un metal alcalino térreo tal como

hidróxido de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de calcio, o fosfato de potasio, en un solvente adecuado tal como diclorometano, tetrahidrofurano, cloroformo, tolueno, dimetil formamida o piridina a una temperatura de -78 °C hasta 120 °C. La 4-dimetilaminopiridina puede ayudar a la reacción.

Ejemplos

A continuación se dean un número de ejemplos no limitantes de los compuestos de la invención.

Métodos Generales

Los materiales de partida usados estaban disponibles de fuentes comerciales, o se prepararon de acuerdo con procedimientos de la literatura.

El calentamiento en microondas se realize en una cavidad de microondas de modo sensillo Creator, Initiator o Smith Synthesizer que produce una radiación continua a 2450 MHz.

Los espectros de RMN ^{1}H se registraron en el solvente deuterado indicado a 400 MHz, a menos que se declare de otra forma, utilizando un espectrómetro de RMN Bruker av400 equipado con una cabeza de sonda SEI^{1}H/D-^{13}C de inyección de flujo de 3mm con gradientes Z, utilizando un manipulador de líquido BEST 215 para la inyección de muestra, o utilizando un espectrómetro de RMN Bruker DPX400 equipado con una cabeza de sonda de 4 núcleos con gradientes Z. Las RMN ^{1}H a 600 MHz se registraron utilizando un espectrómetro de RMN Bruker DRX600 equipado con una cabeza de sonda TXI de 5 mm con gradientes Z. Los cambios químicos están dados en campo inferior y superior en ppm de TMS. Las multiplicidades de resonancia están denotadas s, d, t, q, m y br para singlete, doblete, triplete, cuarteto, multiplete, y

ancho, respectivamente. Los análisis de LC-MS se registraron en un LCMS Waters con una columna C8 X-Terra MS Waters, , (3.5 μm, 100 mm x 3.0 mm d.i.). El sistema de fase móvil consistió de A: acetato de amonio 10 mM en agua/acetonitrilo (95:5) y B: acetonitrilo. Se aplicó un gradiente lineal corriendo de 0% a 100% de B en 4-5 minutes con una velocidad de flujo de 1.0 mL/min. El espectrómetro de masas estaba equipado con una fuente en ión de electrovaporizado (ESI) operada en un modo de ión positivo o negativo. El voltaje capilar era de 3 kV y el espectrómetro de masas fue barrido típicamente entre *m/z* 100-700.

Los análisis de GC-MS se realizaron en un GC Agilent 6890N equipado con una columna %CB Chrompack CP- Sil (25 m x 0.25 mm d.i. df = 0.25)), acoplado a un Detector Selectivo de Masas Agilent 5973 que opera en un modo de ionización química (CI) y el MS se barrió entre *m/z* 50-500.

Los ensayos de HPLC se realizaron utilizando un sistema Agilent Serie HP1100 equipado con una MS, Waters X-Terra MS, columna C8 (3.0 x 100 mm, 3.5 μm). La temperatura de la columna se ajustó a 40 °C y la velocidad de flujo a 1.0 mL/min. El detector de Arreglo de Diodo fue barrido desde 200-300 nm. Se aplicó un gradiente lineal, corrida de 0% a 100% de B en 4 min. Fase móvil A: acetate de amonio 10 mM de agua/acetonitrilo (95:5), fase móvil B: acetonitrilo.

La HPLC Preparativa se realizó en un sistema HPLC-UV Waters de Auto purificación con un detector de arreglo de diodo utilizando un MS Waters XTerra MS columna C8 (19x300 mm, 7 μm) y se aplicó un gradiente lineal de fase móvil B. Fase móvil A: acetato de amonio 0.1 M en agua/acetonitrilo (95:5) y fase móvil B: acetonitrilo. Velocidad de flujo: 20 mL/min.

O la cromatografía preparativa se corrió en un sistema Waters FractionLynx con un Automuestreador combinado con Colector de Fracción Automatizado

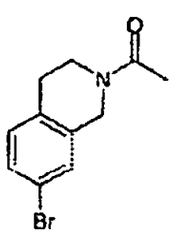
(Waters 2767), bomba de Gradiente (Waters 2525), Bomba de Regeneración (Waters 600), Bomba de Compensación (Waters 515), Divididor Activo Waters, Cambio de Columna (Waters CFO), PDA (Waters 2996) y espectrómetro de masas ZQ Waters. Columna; XBridge™ Prep C8 5µm OBD(TM) 19 x 100mm, con columna guardia; XTerra® Prep MS C8 Cartucho 10µm 19 x 10mm. Se aplicó un gradiente de 100% de A (95% de NH_4OAc 0.1M en agua MiliQ y 5% de MeCN) hasta 100% de B (100% de MeCN) para la separación por LC a velocidad de flujo de 25ml/min. El PDA fue barrido de 210-350nm. El espectrómetro de masas ZQ se corrió con ESI en modo positivo. El Voltaje capilar fue de 3kV y el voltaje de cono fue de 30V. El disparador mezclado, señal de UV y MS, determinó la recolección de fracción.

La cromatografía de capa delgada (TLC) se realizó en placas de TLC Merch (gel de sílice 60 F_{254}) y los puntos se visualizaron por UV. La cromatografía flash se realizó utilizando gel de sílice Merck 60 (0.040-0.063 mm), o empleando un sistema Combi Flash® Companion™ utilizando columnas de fase normal RediSep™.

Los compuestos han sido nombrados utilizando el software ACD/Name, versión 8.08, de Advanced Chemistry Development, Inc. (ACD/Labs), Toronto ON, Canada, www.acdlabs.com, 2004.

Ejemplo 1

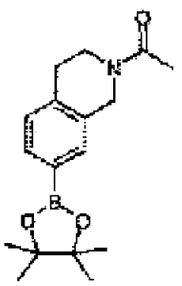
2-acetil-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



Se disolvieron 7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (550 mg, 2.21 mmol), trietilamina (0.68 mL, 4.87 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (27 mg, 0.22 mmol) en diclorometano seco (10 mL) y se enfriaron hasta 0 °C bajo argón. Se agregó anhídrido acético (0.22 mL, 2.32 mmol) por gotas y la mezcla resultante se agitó bajo argón a temperatura ambiente por 15 *h*. La mezcla fue entonces vertida en ácido clorhídrico acuoso (1M, 10 mL) y la fase orgánica fue separada, lavada con ácido clorhídrico acuoso (1M, 10 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL), secada sobre sulfato de magnesio y se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título, 556 mg (rendimiento del 99%). RMN-^{1}H (DMSO-d_6): δ 7.44-7.41, (m, 1 H), 7.37-7.33 (m, 1 H), 7.14 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 4.64 (s, 1 H), 4.58 (s, 1 H), 3.63 (t, J=6.0 Hz, 2 H), 2.81 (t, J=5.9 Hz, 1 H), 2.70 (t, J=5.9 Hz, 1 H), 2.07 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 254 y 256 $[M+1]^+$.

Ejemplo 2

2-acetil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

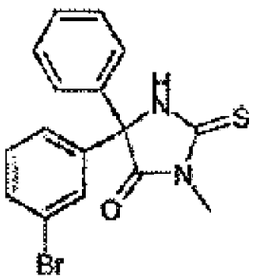


2-acetil-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (150 mg, 0.59 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (180 mg, 0.71 mmol), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano aducto (15 mg, 0.018 mmol), acetato de potasio (174 mg, 1.77 mmol) y 1,2-dimetoxietano (4 mL) se irradio en un microondas a 150 °C por 15 min. Cuandro se enfrió hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (4 mL) y se extrajo con dietil éter (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de un tapón de silice. Las fracciones de producto fueron recolectadas y

concentradas para dar el compuesto del título, 125 mg (70% de rendimiento). RMN-^{1}H (DMSO-d_6): δ 7.53-7.44 (m, 2 H), 7.21-7.16 (m, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 4.58 (s, 1 H), 3.64 (t, o J=5.8 Hz, 2 H), 2.87 (t, J=5.8 Hz, 1 H), 2.77 (t, J=5.9 Hz, 1 H), 2.07 (s, 3 H), 1.28 (s, 6 H), 1.16 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z* 302 $[M+1]^+$.

Ejemplo 3

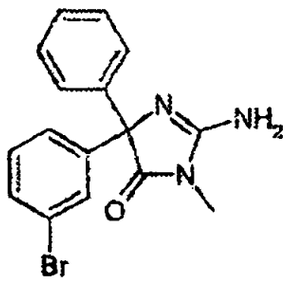
5-(3-bromo-fenil)-3-metil-5-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona



Se disolvió *m*-bromobencilo (10.99 g, 38 mmol, descrito en Christy, M. E. et al. *J Med. Chem.* 1977, 20, 421.) en sulfóxido de dimetilo (65 mL). Dr agregó *N*-metiltioúrea (6.85 g, 76 mmol), y la solución fue calentada hasta 100 °C. Se adicionó una solución acuosa de hidróxido de potasio (1.5 M, 26 mL, 38 mmol) y la solución resultante se agitó a esta temperatura por 3 min, se dejó enfriar, y luego se vertió en agua (300 mL). La suspensión resulante se agitó vigorosamente y el pH se ajustó por debajo de 7 con ácido clorhídrico acuoso (12 M, ca 4 mL). La agitación continuó por 20 min., y el precipitado fue recolectado mediante filtración. La torta filtrada fue lavada con agua (150 mL) y luego se secó *al vacío* para dar 13.98 g (100% de rendimiento) del compuesto del título. RMN-^{1}H (DMSO-d_6): δ 11.61 (s, 1 H), 7.57 (d, J= 8 Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.35-7.40 (m, 5 H), 7.26 (d, J= 8 Hz, 2 H)5 3.14 (s, 3 H); MS (ESI) *w/z* 359 y 361 $[M+1]^+$.

Ejemplo 4

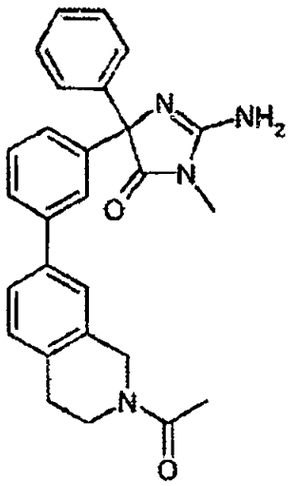
2-amino-5-(3-bromofenil)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona



Se agregó 5-(3-bromo-fenil)-3-metil-5-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (2.53 g, 7 mmol) a una mezcla de metanol (30 mL) y amoníaco acuoso (25%, 10 mL). Se agregó t-butilhidroperóxido acuoso (70%, 12.5 mL, 105 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 35 °C por 2 h. La mezcla fue entonces vertida en agua (300 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (200 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio y concentraron *al vacío*. El residuo se disolvió en diclorometano: metanol 90:10 (20 mL), se filtró por succión a través de un tapón de sílice y se concentró *al vacío*. La recristalización desde cloroformo produjo 1.48 g (68% de rendimiento) del compuesto del título. RMN-^{1}H (DMSO-d_6): δ 7.61 (s, 1 H), 7.40-7.50 (m, 4 H), 7.22-7.32 (m, 4 H), 6.72 (s, 2 H), 2.98 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 344 y 346 $[M+1]^+$

Ejemplo 5

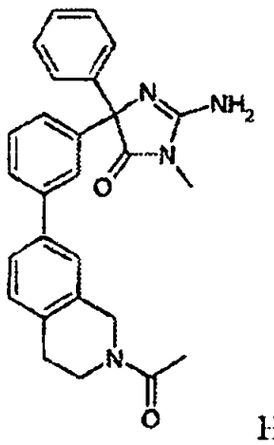
5-[3-(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)fenil]-2-amino-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona



2-acetil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (125 mg, 0.42 mmol), 2-amino-5-(3-bromo-fenil)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (143 mg, 0.42 mmol), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano aducto (17 mg, 0.021 mmol), carbonato de césio (406 mg, 1.25 mmol) y solvente (4 mL de 1,2-dimetoxietano:agua:etanol 6:3:1) fue irradiada en un microondas a 150 °C por 15 min. Cuando se enfrió hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con dietil éter (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron concentrados y purificados mediante HPLC preparativa para dar 14 mg (8% de rendimiento) del compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 439 $[M+1]^+$.

Ejemplo 6

Clorhidrato de 5-[3-(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)fenil]-2-amino-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona

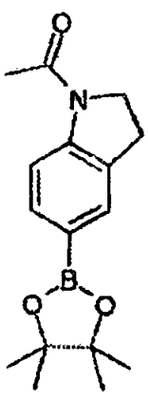


HCl

Se disolvió 5-[3-(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)fenil]-2-amino-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona (14 mg, 0.032 mmol) en diclorometano (1 mL) y se agregó ácido clorhídrico (1.0 M en dietil éter, 33 µL, 0.033 mmol). La mezcla resultante fue concentrada hasta sequedad *al vacío* para dar el compuesto del título, 12 mg (79% de rendimiento). RMN-^{1}H (DMSO-d_6): δ 9.60 (s, 2 H), 7.73-7.63 (m, 2 H), 7.58-7.50 (m, 1 H), 7.49-7.36 (m, 8 H), 7.30-7.26 (m, 1 H), 4.70 (s, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 3.67 (t, J=5.9 Hz, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 2.89 (t, J=5.9 Hz, 1 H), 2.78 (t, J=5.9 Hz, 1 H), 2.09 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 439 $[M+1]^+$

Ejemplo 7

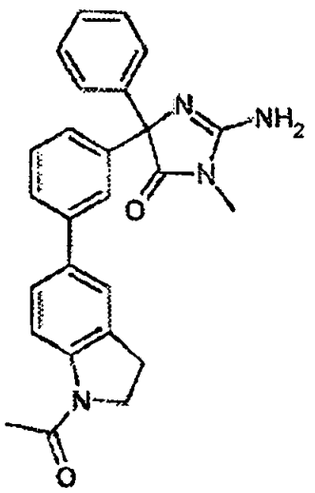
1-acetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolina



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 2 en 85% de rendimiento, partiendo de 1-acetil-5-bromoindolina. RMN-^{1}H (DMSO-d_6): δ 8.04-8.00 (m, 1 H), 7.51-7.45 (m, 2 H), 4.09 (t, J=8.5 Hz, 2 H), 3.12 (t, J=8.5 Hz, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 1.27 (s, 6 H), 1.16 (s, 6 H); MS (CI) *m/z* 288 $[M+1]^+$.

Ejemplo 8

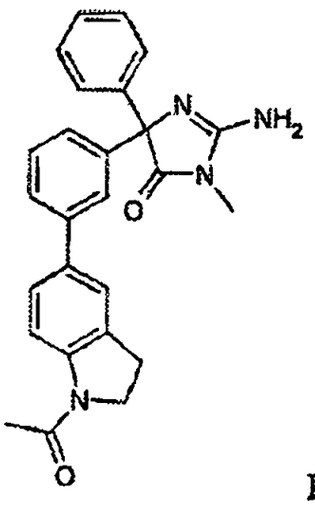
5-[3-(1-acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)fenil]-2-amino-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 5 en 15% de rendimiento, partiendo de 2-amino-5-(3-bromo-fenil)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona y 1-acetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolina. MS (ESI) *m/z* 425 $[M+1]^+$.

Ejemplo 9

Clorhidrato de 5-[3-(1-acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)fenil]-1-amino-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona

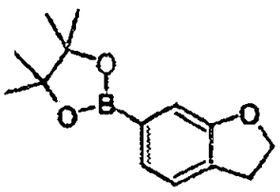


HCl

El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 6 en 93% de rendimiento partiendo de 5-[3-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)fenil]-2-amino-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona. RMN-^{1}H (DMSO-d_6): δ 11.66 (s, 1 H), 9.62 (s, 2 H), 8.11- 8.07 (m, 1 H), 7.75-7.63 (m, 2 H), 7.46-7.37 (m, 9 H), 4.13 (t, J=8.5 Hz, 2 H), 3.42-3.30 (m, 2 H, oscurecido por señal de água), 3.21 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 425 $[M+1]^+$.

Ejemplo 10

6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1-benzofurano

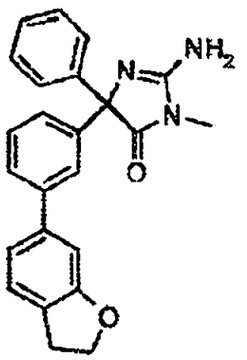


El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 2 partiendo de 6-bromo-2,3-dihidro-1-benzofurano (descrito en Song, Z. et al. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3357.) El producto crudo fue sometido a cromatografía flash usando un gradiente de diclorometano y metanol con 1% de amoníaco acuoso para dar el compuesto del título en 97% de rendimiento. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ

7.24 (m, 1 H), 7.16 (dd, J=7.3, 0.8 Hz, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 4.49 (t, J=8.8 Hz, 2 H), 3.18 (t, J=8.7 Hz, 2 H), 1.27 (s, 12 H); MS (CI) *m/z* 247 $[M+1]^+$.

Ejemplo 11

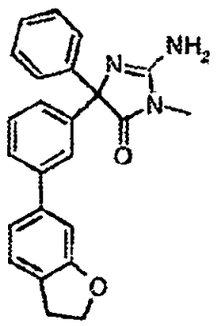
2-amino-5-[3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)fenil]-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 5 partiendo de 2-amino-5-(3-bromofenil)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona y 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1-benzofurano. El producto crudo fue sometido a cromatografía flash usando un gradiente de diclorometano y metanol con 1% de amoníaco acuoso, seguido por HPLC preparativa dando el compuesto del título en 61% de rendimiento. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 7.68 (s, 1 H), 7.51-7.42 (m, 4 H), 7.38-7.27 (m, 4 H), 7.24-7.18 (m, 1 H), 6.98 (dd, J=7.7, 1.6 Hz, 1 H), 6.89 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 6.68 (br s, 2 H), 4.56 (t, J=8.7 Hz, 2 H), 3.19 (t, J=8.6 Hz, 2 H), 2.99 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 384 $[M+1]^+$.

Ejemplo 12

Clorhidrato de 2-amino-5-[3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)fenil]-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona

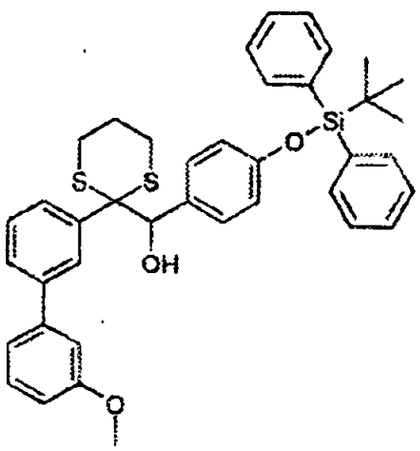


HCl

El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 6 en 96% de rendimiento, partiendo de 2-amino-5-[3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)fenil]-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona. El producto crudo fue sometido a cromatografía flash usando un gradiente de diclorometano y metanol con 1% de amoníaco acuoso, seguido por HPLC preparativa dando el compuesto del título en 61% de rendimiento. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 7.68 (s, 1 H), 7.51- 7.42 (m, 4 H), 7.38-7.27 (m, 4 H), 7.24-7.18 (m, 1 H), 6.98 (dd, J=7.7, 1.6 Hz, 1 H), 6.89 (d, J=I.3 Hz, 1 H), 6.68 (br s, 2 H), 4.56 (t, J=8.7 Hz, 2 H), 3.19 (t, J=8.6 Hz, 2 H), 2.99 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 384 $[M+l]^+$.

Ejemplo 13

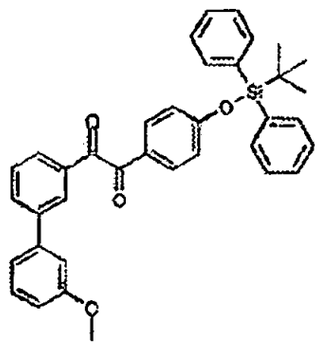
(4-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}fenil)[2-(3'-metoxibifenil-3-il)-1,3-ditian-2-il]metanol



Se disolvió 2-(3'-metoxibifenil-3-il)-1,3-ditiano (799 mg, 2.64 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 mL) y la mezcla resultante fue enfriada hasta -78 °C. Se agregó n-butillitio (1.6 M en hexanos, 1.82 mL, 2.91 mmol), y la solución resultante se agito por 2 h antes de agregar 4-{[ter-butil(difenil)silil]oxi}benzaldehído (1.00 g, 2.77 mmol, descrito en Mullen, D. G.; Barany, G., J. Org. Chem. 53, 1988, 5240.) disuelto en tetrahidrofurano (1.5 mL). La mezcla resultante se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante 4 h. Se agregó cloruro de amonio acuoso saturado (10 mL) y las fases fueron separadas. La capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano y los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio, filtrados y concentrados *al vacío* para dar 1.80 g (72% de rendimiento) del producto del título que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 645 [M-agua]$^+$.

Ejemplo 14

1-(4-{[ter-butil(difenil)silil]oxi}fenil)-2-(3'-metoxibifenil-3-il)etan-1,2-diona

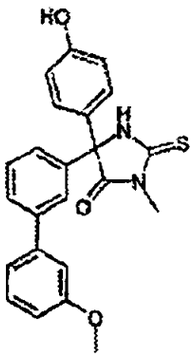


Se disolvieron (4-{[ter-butil(difenil)silil]oxi}fenil)[2-(3'-metoxibifenil-3-il)-1,3-ditian-2-il]metanol (1.60 g, 2.41 mmol) y t-butanol (630 mg, 8.44 mmol) en diclorometano (20 mL). Se agregó 1,1,1-tris(acetiloxi)-1λ^5,2-benziodoxol-3(1H)-ona (2.56 g, 6.03 mmol) y la mezcla resultante se agitó por 18 h. Se agregaron tiosulfato de sodio (2.50 g) en hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado (40 mL) seguido por diclorometano (20 mL) y las fases fueron separadas. La

capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano y los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio, filtrados y concentrados *al vacío*. La purificación mediante cromatografía flash (elución de gradiente de heptano:acetato de etilo) produjo 1.27 g (74% de rendimiento) del compuesto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8.16 (t, J=1.8 Hz, 1 H), 7.92-7.87 (m, 1 H), 7.87-7.83 (m, 1 H), 7.80-7.76 (m, 2 H), 7.72-7.67 (m, 4 H), 7.55 (t, J=7.7 Hz, 1 H), 7.48-7.42 (m, 2 H), 7.42-7.36 (m, 5 H), 7.19-7.14 (m, 1 H), 7.12-7.09 (m, 1 H), 6.96-6.92 (m, 1 H), 6.86- 6.82 (m, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 1.11 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 571 $[M+1]^+$.

Ejemplo 15

5-(4-hidroxifenil)-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona

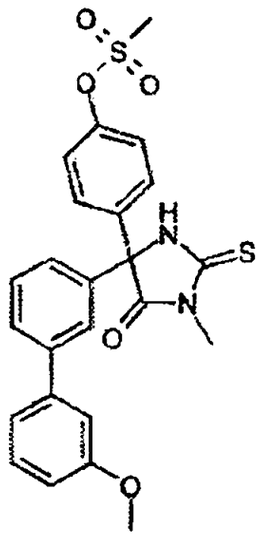


Se disolvieron 1-(4-{[ter-butil(difenil)silil]oxi}fenil)-2-(3'-metoxibifenil-3-il)etan-1,2-diona (1.21 g, 2.12 mmol) y *N*-metiltioúrea (382 mg, 4.24 mmol) en sulfóxido de dimetilo (6 mL). Se agregó hidróxido de potasio acuoso (1.2 M, 3.53 mL, 4.24 mmol) y la mezcla resultante se calentó hasta 100 °C por 2 min. por irradiación de microondas. La mezcla se diluyó con cloroformo y agua después de enfriamiento, y el pH de la fase acuosa se ajustó hasta ~4 mediante adición cuidadosa de ácido clorhídrico acuoso (2 M). Las fases fueron separadas y la capa acuosa se extrajo tres veces con cloroformo. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados tres veces con agua y una vez con salmuera, secados sobre sulfato de magnesio, filtrados y concentrados *al*

vacío. La purificación mediante cromatografía flash (elución de gradiente de heptano:acetato de etilo) produjo 525 mg (55% de rendimiento) del compuesto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8.11 (s, 1 H), 7.60-7.52 (m, 2 H), 7.44 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.36-7.31 (m, 2 H), 7.20-7.15 (m, 2 H), 7.12-7.08 (m, 1 H), 7.07-7.04 (m, 1 H), 6.92-6.88 (m, 1 H), 6.82-6.77 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.34 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 405 $[M+1]^+$

Ejemplo 16

4-[4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil metanosulfonato

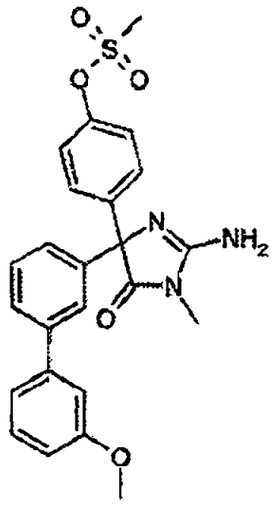


Se disolvió 5-(4-hidroxifenil)-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona (150 mg, 0.37 mmol) en diclorometano (3 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se agregaron trietilamina (52 µL, 0.37 mmol) seguidos por cloruro de metanosulfonilo (32 µL, 0.41 mmol), y después de 5 min la mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente. Después de 2.5 h la mezcla fue enfriada hasta 0 °C y se agregaron trietilamina adicional (10 µL, 0.07 mmol) seguida por cloruro de metanosulfonilo (7 µL, 0.09 mmol). La mezcla fue tibiada hasta temperatura ambiente y se agitó por 2.5 h. Entonces se diluyó con

diclorómetano y se lavó con ácido clorhídrico acuoso (1.2 M). La capa acuosa se re-extrajo con diclorometano y los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio, filtrados y concentrados *al vacío*. La purificación mediante cromatografía flash (elución de gradiente de heptano:acetato de etilo) produjo 141 mg (79% de rendimiento) del compuesto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8.23 (s, 1 H), 7.62-7.58 (m, 1 H), 7.51 (t, J=1.77 Hz, 1 H), 7.49 - 7.43 (m, 3 H), 7.37 - 7.28 (m, 4 H), 7.12 - 7.08 (m, 1 H), 7.06 - 7.03 (m, 1 H), 6.93 - 6.88 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.34 (m, 3 H), 3.17 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 483 $[M+1]^+$.

Ejemplo 17

4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il] fenil metanosulfonato

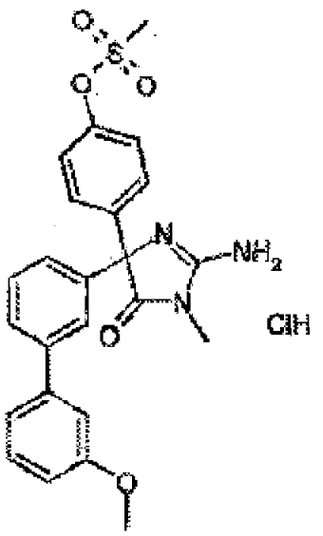


El compuesto del título fue sintetizado de 4-[4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil metanosulfonato como se describe para el Ejemplo 4, excepto que la purificación se hizo mediante cromatografía flash (elución de gradiente de heptano:acetato de etilo) para dar 87 mg (64% de rendimiento) del compuesto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.70 (t, J=1.8 Hz, 1 H), 7.61-7.55 (m, 2 H), 7.51-7.47 (m, 1 H), 7.46-7.42 (m, 1 H), 7.39-7.29 (m, 2

H), 7.22-7.16 (m, 2 H), 7.15-7.11 (m, 1 H), 7.10-7.06 (m, 1 H), 6.90-6.85 (m, 1 H), 5.56 (br s, 2 H), 3.82 (S, 3 H), 3.08 (s, 3 H), 3.06 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 466 $[M+1]^+$.

Ejemplo 18

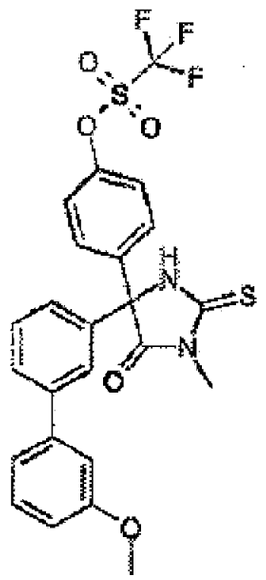
Clorhidrato de 4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato



El compuesto del título fue sintetizado en 88% de rendimiento a partir de 4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato como se describe en el Ejemplo 6. MS (ESI) *m/z* 466 $[M+1]^+$.

Ejemplo 19

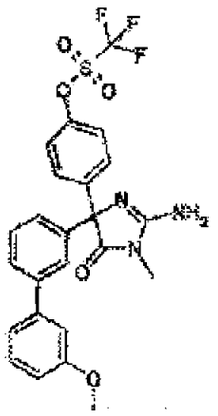
4-[4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil trifluorometanosulfonato



Se disolvió 5-(4-hidroxifenil)-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona (150 mg, 0.37 mmol) en diclorometano (3 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se agregaron trietilamina (57 µL, 0.41 mmol) seguida por anhídrido trifluorometanosulfónico (69 µL, 0.41 mmol), y después de 5 minutos la mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Después de 2.5 h, la mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con ácido clorhídrico acuoso (1.2 M). La capa acuosa se re-extrajo con diclorometano y los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio, filtrados y concentrados *al vacío*. La purificación mediante cromatografía flash (elución de gradiente de heptano:acetato de etilo) produjo 101 mg (51% de rendimiento) del compuesto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8.25 (s, 1 H), 7.63-7.58 (m, 1 H), 7.54-7.45 (m, 4 H), 7.38-7.27 (m, 4 H), 7.12-7.06 (m, s 1 H), 7.05-7.02 (m, 1 H), 6.93-6.88 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.35 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 537 $[M+1]^+$.

Ejemplo 20

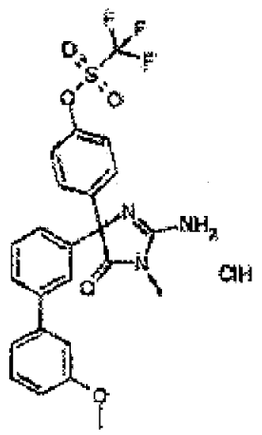
4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil trifluorometanosulfonato



El compuesto del título fue sintetizado de 4-[4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil trifluorometanosulfonato descrito para el Ejemplo 4, excepto que la purificación se hizo mediante cromatografía flash (elución de gradiente de heptano:acetato de etilo) para dar 23 mg (24% de rendimiento) del compuesto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.70-7.64 (m, 3 H), 7.53-7.48 (m, 1 H), 7.46-7.41 (m, 1 H), 7.41-7.30 (m, 2 H), 7.23-7.18 (m, 2 H), 7.15-7.10 (m, 1 H), 7.09-7.06 (m, 1 H), 6.91-6.86 (m, 1 H), 5.08 (br s, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.11 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 520 $[M+1]^+$.

Ejemplo 21

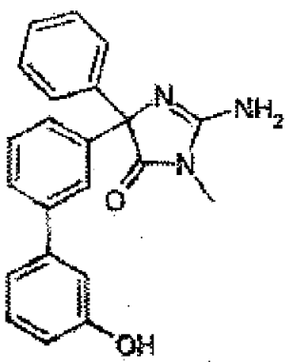
Clorhidrato de 4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil trifluorometanosulfonato



El compuesto del título fue sintetizado en 86% de rendimiento como se describió para el Ejemplo 6 partiendo de 4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil trifluorometanosulfonato. MS (ESI) *m/z* 520 $[M+1]^+$.

Ejemplo 22

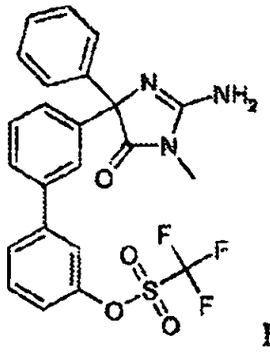
2-amino-5-(3'-hidroxibifenil-3-il)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 5 partiendo de 2-amino-5-(3-bromo-fenil)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol. Después de la reacción, los solventes fueron evaporados y el residuo fue purificado mediante cromatografía flash usando un gradiente de diclorometano/metanol como eluyente, para dar 19% de rendimiento del compuesto del título. MS (ESI) m/z 357 $[M+1]^+$.

Ejemplo 23

Clorhidrato de 3'-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)bifenil-3-il trifluorometanosulfonato

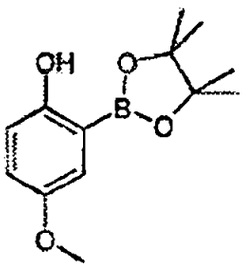


HCl

2-amino-5-(3'-hidroxibifenil-3-il)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona (76 mg, 0.21 mmol), *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (76 mg, 0.21mmol), carbonato de potasio anhidro (178 mg, 1.29 mmol) y tetrahidrofurano (1 mL) se mezclaron y se irradiaron en microondas a 120 °C por 6 min. La mezcla fue filtrada, el solvente fue evaporado y el residuo fue purificado mediante cromatografía flash usando un gradiente de diclorometano/metanol como eluyente, para dar 80 mg de la base. La base se disolvió en diclorometano (3 mL) y ácido clorhídrico (1M en dietil éter, 0.36 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 min y el solvente fue evaporado para dar 86 mg (77% de rendimiento) del compuesto del título. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 11.62 (br s, 1 H), 9.59 (br s, 2 H), 7.78 (m, 2 H), 7.74-7.67 (m, 3 H), 7.59 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.53 (m, 1 H), 7.48- 7.41 (m, 3 H), 7.41-7.37 (m, 3 H), 3.21 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 490 $[M+1]^+$.

Ejemplo 24

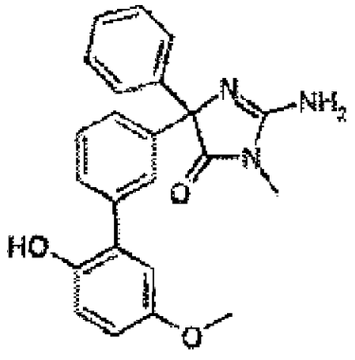
4-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 2 usando 2-bromo-4-metoxifenil como material de partida. El produto se usó en el siguiente paso sin purificación.

Ejemplo 25

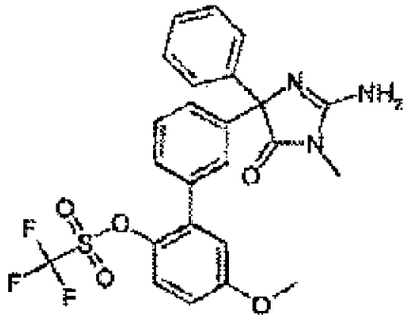
2-amino-5-(2'-hidroxi-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona

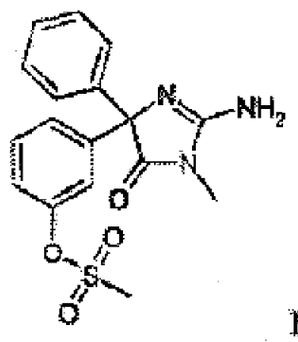


Sintetizado como se describió para el Ejemplo 5, usando 4-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol como el material de partida, para dar 43% de rendimiento del compuesto del título. MS (ES) *m/z* 388 $[M+1]^+$.

Ejemplo 26

Clorhidrato de 3'-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-5-metoxibifenil-2-il trifluorometanosulfonato



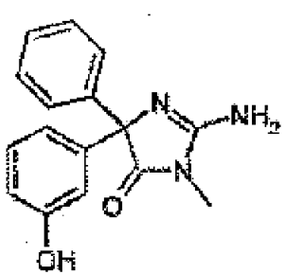


HCl

Sintetizado como se describió para el Ejemplo 4 usando 3-(1-metil-5-oxo-4-fenil-2-tioxoimidazolidin-4-il)fenil metanosulfonato como el material de partida, para dar 79 mg, 40% de rendimiento de la base. La base se disolvió en diclorometano, se agregó ácido clorhídrico (1M en dietil éter, 0.44 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 10 min. Los solventes fueron evaporados para dar 87 mg (100% de rendimiento) del compuesto del título. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 11.73 (br s, 1 H), 9.69 (br s, 2 H), 7.59 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.50-7.40 (m, 5 H), 7.39-7.32 (m, 3 H), 3.41 (s, 3 H), 3.20 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 360.0 $[M+1]^+$.

Ejemplo 31

2-amino-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona

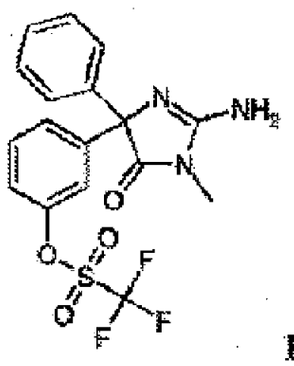


Sintetizada como se describió para el Ejemplo 4 usando 5-(3-hidroxifenil)-3-metil-5-fenil-2-tioxoimidazolidin-4-ona como material de partida para dar 80% de rendimiento del compuesto del título. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 10.73 (br s, 1 H),

9.29 (br s, 2 H), 7.42 (m, 2 H), 7.28 (m, 2 H), 7.22 (m, 1 H), 7.06 (m, 1 H), 6.85 (m, 2 H), 6.59 (m, 1 H), 2.97 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 282 $[M+1]^+$.

Ejemplo 32

Clorhidrato 3-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)fenil trifluorometanosulfonato

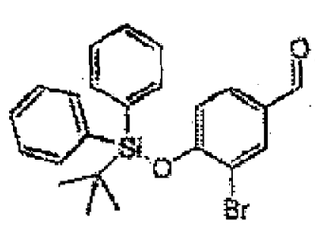


HCl

Sintetizado como se describió para el Ejemplo 23 usando 2-amino-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona como el material de partida para dar 35% de rendimiento del compuesto del título. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 11.70 (br s, 1 H), 9.72 (br S, 2 H), 7.69 (t, J= 8.0 Hz, 1 H), 7.61 (m, 1 H), 7.56 (m, 1 H), 7.50-7.42 (m, 4 H), 7.34 (m, 2 H), 3.20 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 414 $[M+1]^+$.

Ejemplo 33

3-bromo-4-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}benzaldehído

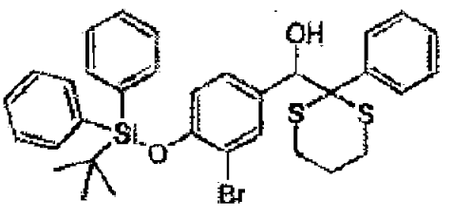


Se disolvieron 3-bromo-4-hidroxibenzaldehído (505 mg, 2.51 mmol) e imidazol (342 mg, 5.02 mmol) en dimetil formamida (15 mL) bajo una atmosfera de

nitrógeno, se agregó *ter*-butil(cloro)difenilsilano (898 mg, 3.27 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Se agregó diclorometano y agua y las fases fueron separadas. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio y concentrada *al vacío*. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash (elución de gradiente de heptano:acetato de etilo) para dar 501 mg (45% de rendimiento) del compuesto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm 9.76 (s, 1 H), 8.11 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.73 (m, 4 H), 7.51-7.37 (m, 7 H), 6.54 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 1.17 (s, 9 H); MS (ESI) m/z 439 y 441 $[M+1]^+$.

Ejemplo 34

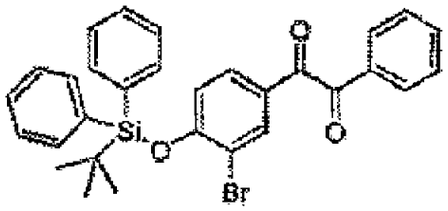
3-bromo-4-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}fenil)(2-fenil-l,3-ditian-2-il)metanol



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 13 partiendo de 2-fenil-1,3-ditiano (213 mg, 1.08 mmol) y 3-bromo-4-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}benzaldehído (500 mg, 1.14 mmol). El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash (elución de gradiente de heptano:acetato de etilo) para dar 633 mg (92% de rendimiento) del compuesto del título. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm 7.65 (m, 4 H), 7.54-7.42 (m, 8 H), 7.25-7.21 (m, 3 H), 6.84 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 6.40 (dd, J=8.4, 2.1 Hz, 1 H), 6.15 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 5.94 (br s, 1 H), 4.77 (s, 1 H), 2.70 (m, 2 H), 2.47-2.31 (m, 2 H), 1.82 (m, 1 H), 1.67 (m, 1 H), 1.06 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 617 y 619 [M+1-agua]$^+$.

Ejemplo 35

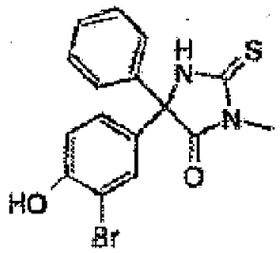
1-(3-bromo-4-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}fenil)-2-feniletano-1,2-diona



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 14 partiendo de 3-bromo-4-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}fenil)(2-fenil-1,3-ditian-2-il)metanol. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (elución de gradiente de heptano:acetato de etilo) para dar 80% del compuesto del título. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 8.19 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.92-7.86 (m, 2 H), 7.80- 7.73 (m, 1 H), 7.71-7.66 (m, 4 H), 7.64-7.56 (m, 3 H), 7.55-7.44 (m, 5 H), 7.41-7.36 (m, 1 H), 6.55 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 1.09 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 543 y 545 $[M+1]^+$.

Ejemplo 36

5-(3-bromo-4-hidroxifenil)-3-metil-5-fenil-2-tioxoimidazolidin-4-ona

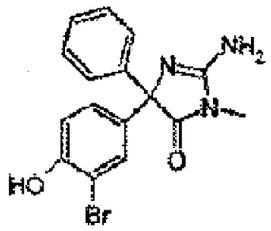


El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 3 partiendo de 1-(3-bromo-4-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}fenil)-2-feniletan-1,2-diona, excepto que el producto se extrajo con diclorometano de la fase de agua después de la acidificación, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró *al vacío* y luego se purificó mediante cromatografía flash (elución de gradiente de heptano:acetato de etilo) para dar 67% del compuesto del título. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 11.54 (s, 1 H), 10.58 (br s, 1 H), 7.44-7.35 (m, 4 H), 7.29 (m, 2 H),

7.16 (dd, J=8.53 2.3 Hz, 1 H), 6.98 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 3.17 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 377 y 379 $[M+1]^+$.

Ejemplo 37

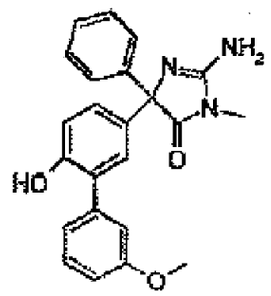
2-amino-5-(3-bromo-4-hidroxifenil)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 4 partiendo de 5-(3-bromo-4-hidroxifenil)-3-metil-5-fenil-2-tioxoimidazolidin-4-ona, excepto que la mezcla de reacción se agitó a 35 °C hasta que la HPLC juzfgó que estaba completa. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash (elución de gradiente de diclorometano:metanol con 1% de amoníaco acuoso) para dar 80% del compuesto del título. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 7.50 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.38 (d, J=7.5 Hz, 2 H), 7.31-7.19 (m, 4 H), 6.87 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 2.97 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 360 y 362 $[M+1]^+$.

Ejemplo 38

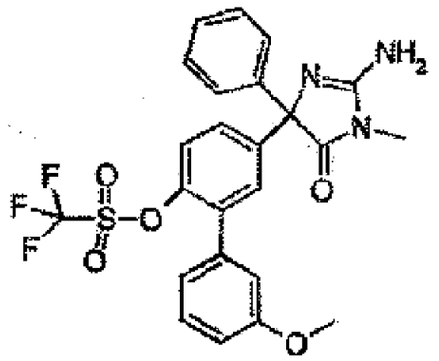
2-amino-5-(6-hidroxi-3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 5 partiendo de 2-amino-5-(3-bromo-4-hidroxifenil)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona y ácido (3-metoxifenil)borónico. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash (elución de gradiente de diclorometano:metanol con 1% de amoníaco acuoso) para dar 27% del compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 388 $[M+1]^+$.

Ejemplo 39

5-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-fenil-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il)-3'-metoxibifenil-2-il trifluorometanosulfonato

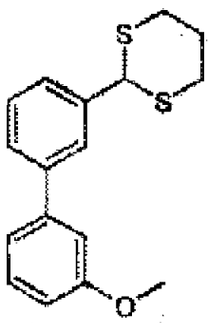


Se mezclaron 2-amino-5-(6-hidroxi-3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona (14 mg, 0.036 mmol), *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (20 mg, 0.054 mmol), carbonato de potasio anhidro (30 mg, 0.216 mmol) y tetrahidrofurano (1.5 mL) y se irradiaron con microondas hasta 120 °C por 18 min. Se agregó outra porción de *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (40 mg, 0.018 mmol) y la mezcla de reacción fue irradiada en microondas hasta 120 °C por 18 min para asegurar la conversión completa. Se agregó diclorometano y la mezcla fue filtrada. El filtrado fue concentrado *al vacío* y el residuo fue purificado mediante cromatografía flash (elución de gradiente de diclorometano:metanol con 1% de amoníaco acuoso) seguida por HPLC preparativa para dar 4 mg (21% de rendimiento) del compuesto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.66 (d, J=2.3 Hz, 1

H), 7.58 (dd, J=8.7, 2.4 Hz, 1 H), 7.50-7.45 (m, 2 H), 7.37-7.29 (m, 5 H), 7.03 (m, 1 H), 6.99 (m, 1 H), 6.94 (ddd, J=8.3, 2.6, 1.0 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.13 (s, 3 H); MS (ESI) m/z $[M+1]^+$.

Ejemplo 40

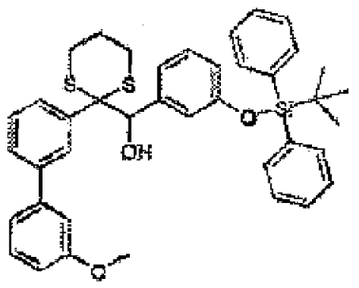
2-(3'-metoxibifenil-3-il)-1,3-ditiano



Se agregó trifluoruro de boro-dietil eterato (14 mL, 110 mmol) por gotas a una solución enfriada (0 °C) de 3'-metoxibifenil-3-carbaldehído (5.95 g, 28.0 mmol, descrita en Mor, M. et al. *J Med. Chem.* **2004**, 47, 4998.), y 1,3-propanoditiol (2.8 mL, 28 mmol) en diclorometano (80 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 °C por 1 h. Se adicionó bicarbonato de sodio acuoso saturado y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, hidróxido de potasio acuoso (10%), y agua, secadas sobre sulfato de magnesio, y concentradas *al vacío* para dar 8.36 g (99% de rendimiento) del compuesto del título. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 7.68 (s, 1 H), 7.62 (m, 1 H), 7.49-7.35 (m, 3 H), 7.19 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 6.96 (m, 1 H), 5.47 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.10 (m, 2 H), 2.91 (m, 2 H), 2.14 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 303 $[M+1]^+$.

Ejemplo 41

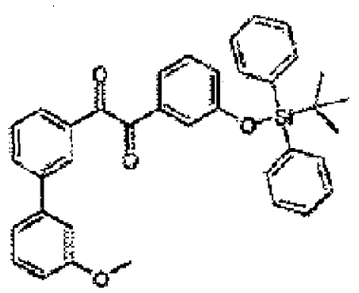
(3-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}fenil)[2-(3'-metoxibifenil-3-il)-1,3-ditian-2-il]metanol



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 13 partiendo de 2-(3'-metoxibifenil-3-il)-1,3-ditiano y 3-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}benzaldehído (descrito en: Makela, T. et al. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1873.) El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash usando ciclohexano/acetato de etilo, (20:1) como eluyente, para dar 39% de rendimiento del compuesto del título. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 7.73 (br s, 1 H), 7.68 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.62-7.56 (m, 4 H), 7.51 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.47-7.29 (m, 8 H), 7.02 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 6.95-6.90 (m, 2 H), 6.81 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 6.45-6.39 (m, 2 H), 6.34 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 5.93 (d, J=4.3 Hz, 1 H), 4.78 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.76-2.62 (m, 2 H), 2.49-2.35 (m, 2 H), 1.88-1.79 (m, 1 H), 1.73-1.60 (m, 1 H), 0.96 (s, 9 H).

Ejemplo 42

1-(3-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}fenil)-2-(3'-metoxibifenil-3-il)etan-1,2-diona

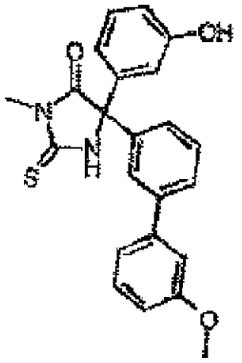


El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 14 partiendo de (3-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}fenil-[2-(3'-metoxibifenil-3-il)-1,3-ditian-

2-il]metanol. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash con diisopropiléter como eluyente, para dar 1 g (73% de rendimiento) del compuesto del título. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 8.11-8.06 (m, 1 H), 7.98-7.94 (m, 1 H), 7.73-7.64 (m, 2 H), 7.60 (dd, J=7.8, 1.5 Hz, 4 H), 7.50-7.33 (m, 9 H), 7.25-7.18 (m, 3 H), 7.17-7.15 (m, 1 H), 7.02 (dd, J=8.0, 2.3 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 1.04 (s, 9 H).

Ejemplo 43

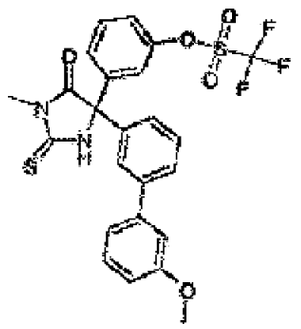
5-(3-hidroxifenil)-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 15 partiendo de 1-(3-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}fenil)-2-(3'-metoxibifenil-3-il)etan-1,2-diona, excepto que el producto se usó sin purificación. El producto fue secado a 35 °C en un gabinente al vacío durante la noche, para producir 77% de rendimiento del compuesto del título. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 11.63 (s, 1 H), 9.61 (s, 1 H), 7.71-7.66 (m, 1 H), 7.64- 7.61 (m, 1 H), 7.52 (t, J= 7.8 Hz, 1 H), 7.43-7.36 (m, 2 H), 7.24-7.12 (m, 3 H), 6.97 (dd, J=7.9, 2.1 Hz, 1 H), 6.77-6.72 (m, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.19 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 403 [M-1]$^-$.

Ejemplo 44

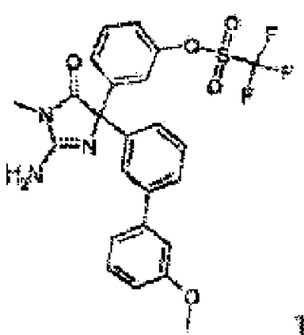
3-[4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil trifluorometanosulfonato



Una mezcla de 5-(3-hidroxifenil)-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona (0.1 g, 0.24 mmol), 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-[(trifluorometil)sulfonil]metanosulfonamida (0.088 g, 0.24 mmol), carbonato de potasio acuoso (0.21g, 1.50 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3 mL) se calentó en un reactor de microondas a 120 °C por 6 minutos. La mezcla fue evaporada, se agregó acetato de etilo y el material no disuelto fue removido mediante filtración. La solución fue evaporada para dar 125 mg (de rendimiento 97%) del compuesto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.07 (s, 1 H), 7.61 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.53-7.44 (m, 4 H), 7.37-7.30 (m, 3 H), 7.28-7.25 (m, 1 H), 7.09 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.05-7.02 (m, 1 H), 6.91 (dd, J=8.3,2.6 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.36 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 535.0 [M-1]$^-$.

Ejemplo 45

Clorhidrato de 3-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil trifluorometanosulfonato

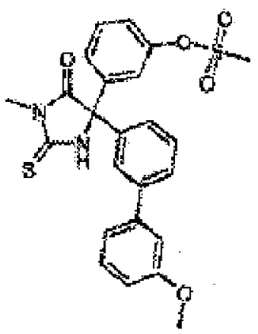


HCl

Se agregó HCl t-butilhidroperóxido (70% en agua, 0.40 mL) a una solución de 3-[4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil trifluorometanosulfonato (160 mg, 0.30 mmol) en etanol (5 mL) y amoníaco acuoso (25%, 2.5 mL). La mezcla resultante se agitó a 35 °C durante la noche y luego se vertió en agua (5 mL) y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio, y los solventes fueron removidos *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash con acetonitrilo/trietilamina (90:10), como eluyente para dar 35 mg de la base. La base se disolvió en diclorometano y se trató con ácido clorhídrico en dietil éter (4 M). La mezcla fue concentrada *al vacío* y el residuo se secó a 45 °C en un gabinete al vacío durante la noche para dar 45 mg (27% de rendimiento) del compuesto del título. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 11.79 (br s, 1 H), 9.73 (br s, 2 H), 7.74 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.68 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.63-7.58 (m, 3 H), 7.56-7.52 (m, 2 H), 7.42-7.34 (m, 2 H), 7.19-7.13 (m, 2 H), 6.97 (dd, J=8.25 1.9 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.20 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 518 [M-1]$^-$.

Ejemplo 46

3-[4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil metanosulfonato

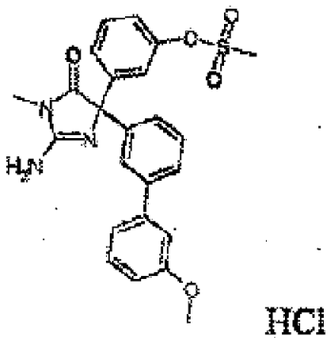


El compuesto del título fue sintetizado en 95% de rendimiento como se describió para el Ejemplo 29 partiendo de 5-(3-hidroxifenil)-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 7.96 (br s, 1

H), 7.60 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.49-7.45 (m, 3 H), 7.40 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.37-7.33 (m, 2 H), 7.32-7.30 (m, 1 H), 7.30-7.27 (m, 1 H), 7.10 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.06-7.03 (m, 1 H), 6.91 (dd, .7=8.0, 2.0 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.36 (s, 3 H), 3.15 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 481 [M-1]$^-$.

Ejemplo 47

Clorhidrato de 3-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*- imidazol-4-il]fenil metanosulfonato

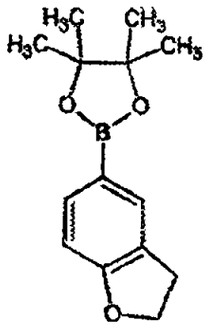


HCl

El compuesto del título fue sintetizado como se describió en el Ejemplo 45 partiendo de 3-[4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil metanosulfonato, excepto que la sal de clorhidrato formada fue precipitada por la adición de dietil éter y el producto fue recolectado por filtración, de rendimiento 35%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 11.71 (br s, 1 H), 9.67 (br s, 2 H), 7.73 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.65-7.57 (m, 2 H), 7.54 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.48-7.42 (m, 2 H), 7.42-7.35 (m, 3 H), 7.20-7.14 (m, 2 H), 6.97 (dd, J=8.0, 2.3 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.41 (s, 3 H), 3.20 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 464.0 [M-1]$^-$.

Ejemplo 48

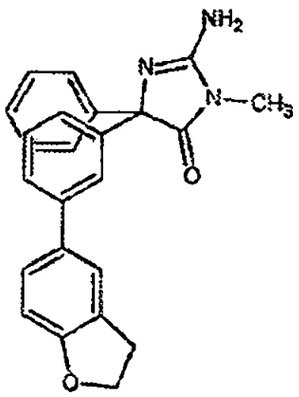
5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1-benzofurano



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 2 en 99 % de rendimiento partiendo de 5-bromo-2,3-dihidro-1-benzofurano. RMN-^{1}H (DMSO-d_6): δ 7.52 (s, 1 H), 7.40-7.45 (m, 1 H), 6.75 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 4.53 (t, J=8.8 Hz, 2 H), 3.16 (t, J=8.8 Hz, 2 H), 1.26 (s, 6 H), 1.16 (s, 6 H); MS (CI) *m/z* 247 $[M+1]^+$.

Ejemplo 49

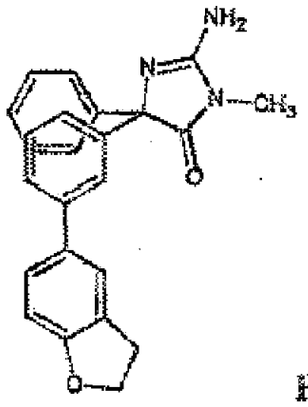
2-amino-5-[3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)fenil]-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 5 en 20% de rendimiento partiendo de 2-amino-5-(3-bromo-fenil)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1-benzofurano. MS (ESI) *m/z* 384 $[M+1]^+$.

Ejemplo 50

Clorhidrato de 2-amino-5-[3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)fenil]-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona

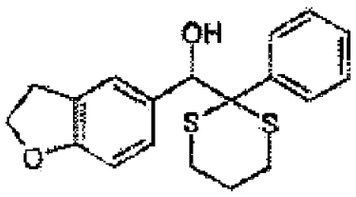


HCl

El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 6 en 99% de rendimiento partiendo de 2-amino-5-[3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)fenil]-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 11.61 (s, 1 H), 9.61 (s, 2 H), 7.27-7.66 (m, 11 H), 6.85 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 4.56 (t, J=8.8 Hz, 2 H), 3.23 (t, J=8.8 Hz, 2 H, oscurecido por señal en 3.21), 3.21 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 384 $[M+1]^+$.

Ejemplo 51

2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il(2-fenil-1,3-ditian-2-il)metanol

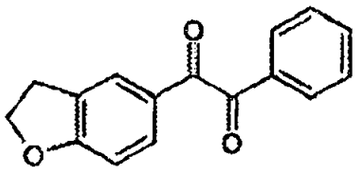


El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 13 partiendo de 2-fenil-[1,3]-ditiano y 2,3-dihidro-benzofuran-5-carbaldehído. El producto fue purificado mediante cromatografía flash (*n*-heptano/acetato de etilo). Esto produjo 82% de rendimiento del compuesto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.73 (ddd, J=6.38, 1.71, 1.52 Hz, 2 H), 7.28-7.36 (m, 3 H), 6.71 (s, 1

H), 6.51-6.60 (m, 2 H), 4.94 (s, 1 H), 4.53 (t, J=8.84 Hz, 2 H), 3.08 (t, J=8.72 Hz, 2 H), 2.65-2.77 (m, 4 H), 1.89-2.00 (m, 2 H).

Ejemplo 52

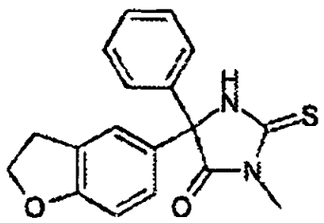
1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-feniletan-1,2-diona



El compuesto del título fue sintetizado en 65% de rendimiento como se describió para el Ejemplo 14 partiendo de (2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-(2-fenil-[1,3]ditian-2-il)-metanol. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.96-8.02 (m, 2 H), 7.87 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.81 (dd, J=8.46, 1.89 Hz, 1 H), 1.62-1.69 (m, 1 H), 7.48-7.55 (m, 2 H), 6.86 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 4.70 (t, J=8.84 Hz, 2 H), 3.27 (t, J=8.72 Hz, 2 H); MS (CI) *m/z* 253 $[M+1]^+$.

Ejemplo 53

5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-metil-5-fenil-2-tioxoimidazolidin-4-ona

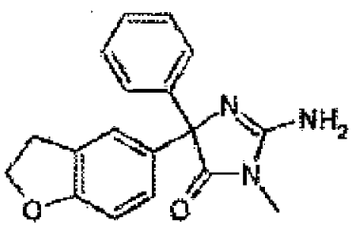


El compuesto del título fue sintetizado como se describió en el Ejemplo 3 partiendo de 1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-feniletan-1,2-diona, excepto que el procedimiento fue diferente: se agregó agua (30 mL) y el pH se ajustó hasta 5 con ácido clorhídrico concentrado. El producto se extrajo con diclorometano (3x30 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron concentradas *al vacío* y el producto fue purificado mediante cromatografía flash

(*n*-heptano/acetato de etilo) para dar 71% de rendimiento del compuesto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.46 (s, 1 H), 7.33-7.42 (m, 5 H), 7.11 (s, 1 H), 7.02 (dd, J=8.34, 2.27 Hz, 1 H), 6.76 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 4.60 (t, J=8.72 Hz, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 3.19 (t, J=8.72 Hz, 2 H); MS (ESI) *m/z* 323 $[M-1]^-$.

Ejemplo 54

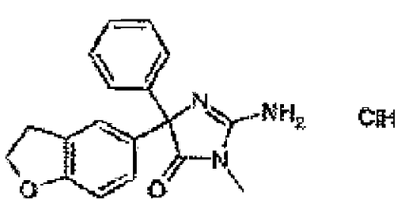
2-amino-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 4 partiendo de 5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-metil-5-fenil-2-tioxoimidazolidin-4-ona, excepto que la reacción se corrió por 3 h. El producto fue purificado mediante cromatografía flash (*n*-heptano/acetato de etilo). Esto produjo 84% de rendimiento del compuesto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm 7.43-7.49 (m, 2 H), 7.28-7.36 (m, 3 H), 7.24 (s, 1 H), 7.18 (dd, J=8.34, 2.02 Hz, 1 H), 6.72 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 4.55 (t, J=8.72 Hz, 2 H), 3.16 (t, 2 H), 3.14 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 308 $[M+1]^+$.

Ejemplo 55

Clorhidrato de 2-amino-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona

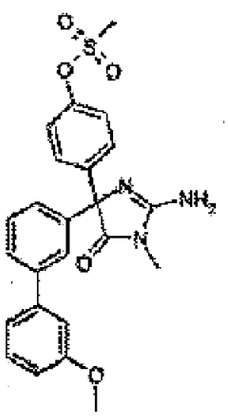


El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 6 partiendo de 2-amino-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona

Ejemplos 56 y 57

Clorhidrato de (R) y (S) 4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato

Separación cromatográfica de los enantiómeros del clorhidrato de 4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato



Se disolvió el clorhidrato de 4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato (50 mg) en etanol (7 mL) y la solución resultante fue dividida en dos porciones iguales. La separación de HPLC quiral se realizó en una columna AD Chiralpak (21.2 x 250 mm), usando heptano:etanol (70:30) como eluyente a una velocidad de flujo de 12 mL/min. La detección fue monitoreada a 254 nm y los dos isómeros fueron recolectados y concentrados *al vacío*.

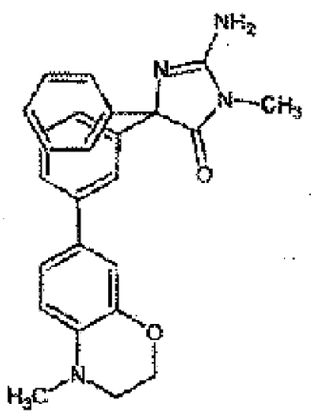
El isómero 1, Ejemplo 56, el primer enantiómero a eluir (23 mg, 50 µmol), se disolvió en cloroformo (1 mL) y se trató con ácido clorhídrico (1.0 M en dietil

éter, 50 µL, 50 µmol) para generar la sal clorhídrica. La mezcla resultante fue concentrada hasta sequedad para dar 23 mg del clorhidrato de (**S**) 4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.71 (t, J=1.8 Hz, 1 H), 7.64-7.61 (m, 2 H), 7.53-7.45 (m, 2 H), 7.42-7.32 (m, 2 H), 7.27-7.23 (m, 2 H), 7.16-7.13 (m, 1 H), 7.10-7.08 (m, 1 H), 6.91-6.88 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.15 (s, 3 H), 3.12 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 466 $[M+1]^+$.

El isómero 2, Ejemplo 57, el último enantiómero a eluir, (25 mg, 55 µmol) se trató de la misma manera que el isómero 1 para generar 25 mg del clorhidrato de (**R**) 4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.72 (t, J=1.6 Hz, 1 H), 7.65-7.60 (m, 2 H), 7.54-7.45 (m, 2 H), 7.42- 7.31 (m, 2 H), 7.27-7.23 (m, 2 H), 7.17-7.13 (m, 1 H), 7.10-7.08 (m, 1 H), 6.92-6.87 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.14 (s, 3 H), 3.12 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 466 $[M+1]^+$.

Ejemplo 58

2-amino-3-metil-5-[3-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-il)fenil]-5-fenil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona

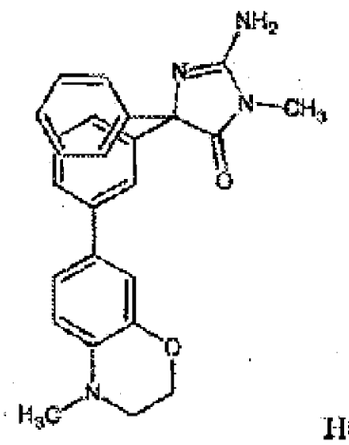


El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 5 partiendo de 2-amino-5-(3-bromofenil)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-

ona y 4-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazina. El producto crudo fue sometido a cromatografía flash usando un gradiente de diclorometano y metanol con 1% de amoniaco acuoso dando el compuesto del título en 19% de rendimiento. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 7.62 (s, 1 H), 7.48 - 7.19 (m, 8 H), 7.00 - 6.95 (m, 1 H), 6.85 - 6.83 (m, 1 H), 6.75 (d, J=8.28 Hz, 1 H), 4.28 - 4.22 (m, 2 H), 3.27 - 3.23 (m, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 2.85 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 413 $[M+1]^+$.

Ejemplo 59

Clorhidrato de 2-amino-3-metil-5-[3-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*--1,4-benzoxazin-7-il)fenil]-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

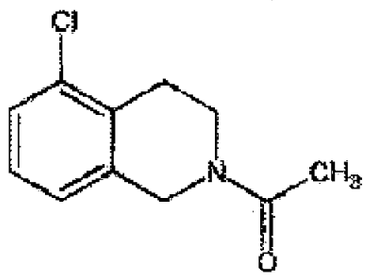


HCl

El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 6 en 99% de rendimiento partiendo de 2-amino-3-metil-5-[3-(4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)fenil]-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm 11.64 (s, 1 H), 9.63 (s, 2 H), 7.60 (d, J=7.78 Hz, 1 H), 7.55 - 7.51 (m, 1 H), 7.48 - 7.36 (m, 6 H), 7.25 (d, J=8.78 Hz, 1 H), 7.06 (dd, J=8.28, 2.26 Hz, 1 H), 6.95 (d, J=2.26 Hz, 1 H), 6.76 (d, J=8.28 Hz, 1 H), 4.27 - 4.20 (m, 2 H), 3.29 - 3.24 (m, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 2.86 (s, 3 H). MS (ESI) *m/z* 413 $[M+1]^+$.

Ejemplo 60

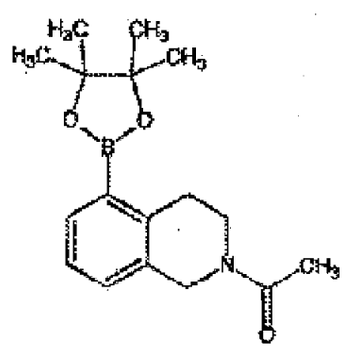
2-acetil-5-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 1 en 100% de rendimiento partiendo de 5-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm 7.32 (d, J=7.03 Hz, 1 H), 7.26 - 7.17 (m, 2 H), 4.67 - 4.61 (m, 2 H), 3.70 (td, J=6.02, 2.51 Hz, 2 H), 2.86 (t, J=6.02 Hz, 1 H), 2.74 (t, J=6.02 Hz, 1 H), 2.10 - 2.07 (m, 3 H). MS (ESI) *m/z* 210 $[M+1]^+$.

Ejemplo 61

2-acetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

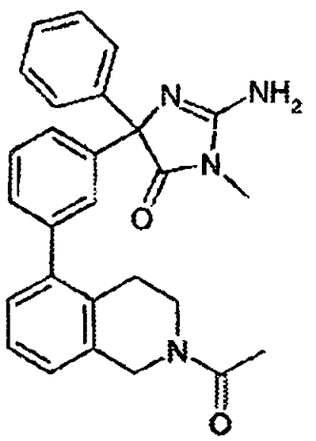


El aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) cloroformo (21 mg, 0.02 mmol) y triciclohexilfosfina (26 mg, 0.09 mmol) se disolvió en 1,2-dimetoxietano (4 mL) y se agito a temperatura ambiente por 30 min. Se agrego 2-acetil-5-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (140 mg, 0.67 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (188 mg, 0.74 mmol) y acetato de potasio

(99 mg, 1.01 mmol) y la mezcla resultante fue irradiada en un microondas a 150 °C por 2 h. Cuando se enfrió hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (4 mL) y se extrajo con dietil éter (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron pasados a través de un tapón de sílice. Lãs fracciones de producto fueron recolectadas y concentradas para dar el compuesto del título, 96 mg (32% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 302 $[M+1]^+$.

Ejemplo 62

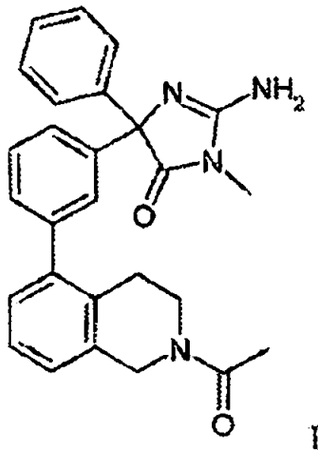
5-[3-(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)fenil]-2-amino-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 5 en 23% de rendimiento partiendo de 2-amino-5-(3-bromofenil)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona y 2-acetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm 7.54 - 7.07 (m, 12 H), 4.77 - 4.59 (m, 2 H), 3.76 - 3.43 (m, 2 H), 3.16 - 3.06 (m, 3 H), 2.82 - 2.60 (m, 2 H), 2.22 - 2.08 (m, 3 H). MS (ESI) *m/z* 439 $[M+1]^+$.

Ejemplo 63

Clorhidrato de 5-[3-(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)fenil]-2-amino-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona



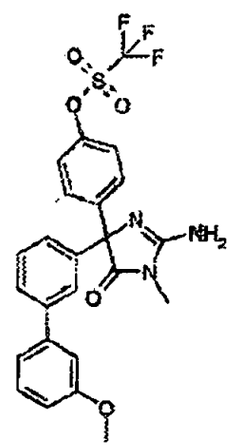
HCl

El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 6 en 89% de rendimiento partiendo de 5-[3-(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)fenil]-2-amino-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona. MS (ESI) *m/z* 439 $[M+1]^+$.

Ejemplos 64 y 65

Clorhidrato de (R) y (S) 4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil trifluorometanosulfonato

Separación cromatográfica de los enantiómeros del clorhidrato de 4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil trifluorometanosulfonato



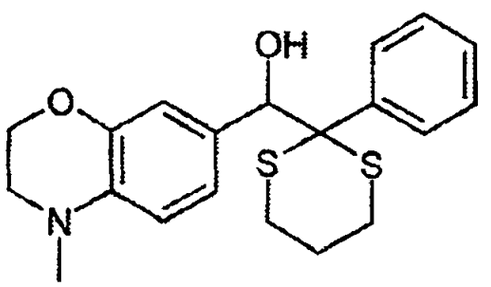
El clorhidrato de 4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil trifluorometanosulfonato (16 mg) se disolvió en una mezcla de alcohol isopropílico (2 mL) y heptano (2 mL). La separación de HPLC quiral se realizó en una columna AD Chiralpak (21.2 x 250 mm), usando heptano: alcohol isopropílico (90:10) como eluyente a una velocidad de flujo de 12 mL/min. La detección fue monitoreada a 254 nm y los dos isómeros fueron recolectados y concentrados *al vacío*.

Isómero 1, Ejemplo 64, el primer enantiómero a eluir: 4.4 mg. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.70 - 7.64 (m, 3 H), 7.53 - 7.49 (m, 1 H), 7.46 - 7.36 (m, 2 H), 7.36 - 7.31 (m, 1 H), 7.25 - 7.20 (m, 2 H), 7.15 - 7.10 (m, 1 H), 7.09 - 7.06 (m, 1 H), 6.91 - 6.86 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.15 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 520 $[M+1]^+$.

Isômero 2, Ejemplo 65, el último isómero a eluir: 4.5 mg. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.71 - 7.64 (m, 3 H), 7.53 - 7.48 (m, 1 H), 7.45 - 7.38 (m, 2 H), 7.37 - 7.31 (m, 1 H), 7.25 - 7.19 (m, 2 H), 7.15 - 7.10 (m, 1 H), 7.09 - 7.05 (m, 1 H), 6.92 - 6.86 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.13 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 520 $[M+1]^+$.

Ejemplo 66

(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-il)(2-fenil-1,3-ditian-2-il)metanol

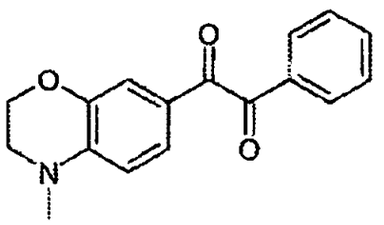


Se disolvió 2-fenil-[1,3]-ditiano (527 mg, 2,69 mmol) en 15 mL de tetrahidrofurano secó bajo nitrógeno y se enfrió hasta -78 °C. Se agregó *n*-butillitio (1,18 mL, 2,5 M) por gotas mediante jeringa. La solución se agitó a -78

°C por 20 min y entonces se trató con 4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-carbaldehído (500 mg, 2,82 mmol) mediante jeringa. La reacción se agitó por otros 20 min y entonces se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Después de una hora se agregaron 20 mL de cloruro de amonio (saturado) a la reacción y entonces se extrajo con 2x20 mL de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas fueron concentradas *al vacío* y el producto fue aislado usando cromatografía flash (acetato de etilo/n-heptano). Esto produjo 290 mg del título que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. Rendimiento: 14%; MS (ESI): *m/z* 374 $[M+1]^+$.

Ejemplo 67

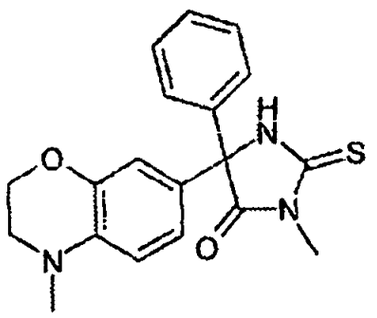
1-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-il)-2-feniletano-1,2-diona



(4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)(2-fenil-1,3-ditian-2-il)metanol (590 mg, 0,79 mmol) del paso anterior se disolvió en 20 mL de diclorometano junto con *ter*-butanol (204 mg, 2,76 mmol) bajo nitrógeno. Se agregó 1,1,1-tris(acetiloxi)-1λ^5,2-benziodoxol-3(1H)-ona (755 mg, 1,78 mmol) a la solución y la reacción se agitó dirante la noche. La reracción fue extinguida con 10 mL de tiosulfato de sodio acuoso (1M) y 10 mL de bicarbonato de sodio (saturado) y se diluyó con diclorometano. Las capas fueron separadas y la fase orgánica se concentró *al vacío*. La purificación usando cromatografía flash (acetato de etilo/n-Heptano) produjo 150 mg del compuesto del título. Rendimiento: 34%; MS (CI): *m/z* 282 $[M+1]^+$.

Ejemplo 68

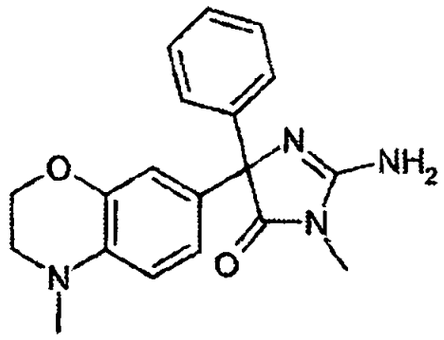
3-metil-5-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-il)-5-fenil-2-tioxoimidazolidin-4-ona



Se disolvieron 1-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-il)-2-feniletan-1,2-diona (150 mg, 0,267 mmol) y N-metiltioúrea (48,1 mg, 0,533 mmol) en 7 mL de dimetilsulfóxido y se calentaron hasta 100 °C. Se agregó hidróxido de potasio acuoso (455 µl, 1,2 M) lentamente a la solución mediante jeringa. La reacción se agitó a 100 °C por 5 minutos y entonces se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La solución se diluyó con 30 mL de agua y se acidificó cuidadosamente hasta pH 5 con ácido clorhídrico concentrado y fue entonces extraída 3x30 mL de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas fueron concentradas *al vacío* y el producto fue aislado usando HPLC preparativa. Las fracciones recolectadas se hicieron básicas usando 10 mL de hidróxido de sodio 2M y se extrajeron con 20 mL de diclorometano. Esto produjo 33 mg del compuesto del título. Rendimiento: 24%; MS (ESI): *m/z* 354 $[M+1]^+$.

Ejemplo 69

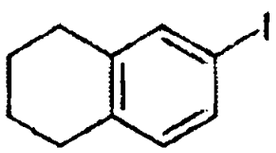
Sal de ácido acético de 2-amino-3-metil-5-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-il)-5-fenil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona



Se diluyó 3-metil-5-(4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-5-fenil-2-tioxoimidazolidin-4-ona (22.1 mg, 0,0623 mmol) en 40 mL de metanol/hidróxido de amonio 3:1 y entonces se trató con hidroperóxido de *ter*-butilo (84,7mg, 0,94 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y enconces se colocó *al vacío* y se concentró hasta que permaneció aproximadamente 50% del volumen. La mezcla se diluyó con 30 mL de agua y 40 mL de diclorometano. Las capas fueron separadas y la fase orgánica fue concentrada *al vacío* y el producto aislado usando HPLC preparativa. Esto produjo 4 mg del producto del título como la sal de ácido acético. Rendimiento: 16%; MS (ESI): *m/z* 337 $[M+1]^+$; RMN ^1H ($CDCl_3$) δ ppm 7.54 - 7.45 (m, 2 H), 7.36 - 7.28 (m, 3 H), 6.86 - 6.80 (m, 2 H), 6.59 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 4.27 - 4.17 (m, 2 H), 3.28 - 3.19 (m, 2 H), 3.15 (s, 3 H), 2.85 (s, 3 H).

Ejemplo 70

6-yodo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno

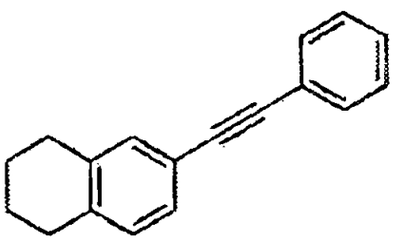


Se disolvieron 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (500 mg, 3,79 mmol) y yodo (961 mg, 3,79 mmol) en 50 mL de diclorometano y se enfrió hasta 0 °C. Se agregó nitrato de plata (644 mg, 3,79 mmol) en porciones a la solución con agitación.

La reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó por 3 días. Un precipitado amarillo fue filtrado y el filtrado se lavó con 3x30 mL de bicarbonato de sodio (saturado). La fase orgánica fue concentrada *al vacío* y el líquido restante fue purificado usando destilación de kugelrohr para dar 538mg del compuesto del título. Rendimiento: 33%; MS (CI): *m/z* 258 $[MH]^+$; RMN ^1H ($CDCl_3$) δ ppm 7.41 (s, 1 H), 7.39 - 7.37 (d, 1 H), 6.81 - 6.78 (d, 1 H), 2.76 - 2.64 (m, 4 H), 1.78 - 1.72 (m, 4 H).

Ejemplo 71

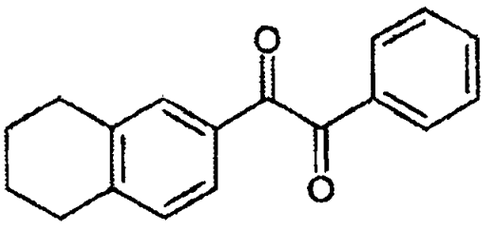
6-(feniletinil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno



Se disolvieron 6-yodo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (1,2 g, 2,79 mmol), etinilbenceno (475 mg, 4,65 mg), dicloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (16 mg, 0,023 mmol) y yoduro de cobre (I) (4,4 mg, 0.023 mmol) en 15 mL de tetrahidrofurano seco y 15 mL de trietilamina seca, y se lavaron con nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción fue extinguida mediante la adición de 30 mL de ácido clorhídrico 2M y 30 mL de diclorometano y las capas fueron separadas. La fase orgánica fue concentrada *al vacío*, diluida con dimetilsulfóxido y dividida en 7 fracciones de 1750 µl que fueron purificadas usando HPLC preparativa para dar 540 mg del compuesto del título. Rendimiento 68%; MS (CI): *m/z* 233 $[M+1]^+$.

Ejemplo 72

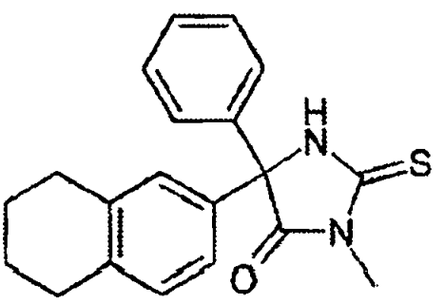
1-fenil-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etan-1,2-diona



Se disolvieron 6-(feniletinil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (540 mg, 2,32 mmol) y dicloruro de paladio (II) (41 mg, 0,23 mmol) en 20 mL de dimetilsulfóxido, se calentaron hasta 140 °C y se agitaron durante la noche. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y fue extinguida con 50 mL de agua y 30 mL de diclorometano. Las capas fueron separadas y la fase orgánica fue lavada con 2x50 mL de agua y luego se concentró *al vacío*. El producto fue aislado usando cromatografía flash (acetato de etilo/n-Heptano) para dar 337mg del compuesto del título. Rendimiento: 55%; MS (CI): *m/z* 263 $[M-1]^+$; RMN ^1H ($CDCl_3$) δ ppm 8.03 - 7.95 (d, 2 H), 7.72 - 7.63 (m, 3 H), 7.51 (t, J=7.83 Hz, 2 H), 7.20 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 2.88 - 2.78 (m, 4 H), 1.82 (dt, J=6.57, 3.28 Hz, 4 H).

Ejemplo 73

3-metil-5-fenil-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-2-tioxoimidazolidin-4-ona

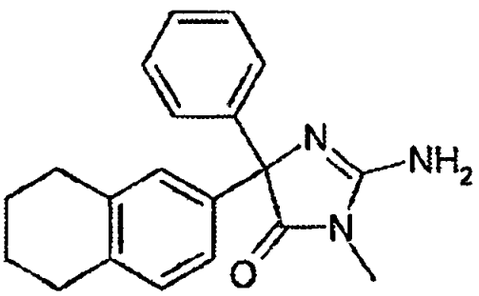


Se disovieron 1-fenil-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etan-1,2-diona (337 mg, 1,27 mmol) y *N*-metiltioúrea (230 mg, 2,55 mmol) en 10 mL de dimetilsulfóxido y se calentaron hasta 100 °C. Se agregó lentamente hidróxido de potasio

acuoso (2,18 mL, 1,2 M) a la solución por gotas mediante jeringa. La reacción se agitó a 100 °C por 5 min y entonces se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La solución se diluyó con 30 mL agua y se acidificó cuidadosamente hasta pH 5 con ácido clorhídrico concentrado y entonces se extrajo con 3x30 mL de diclorometano y se lavó con 2x20 mL de agua. La fase orgánica fue concentrada *al vacío*. Esto produjo 496 mg del compuesto del título. MS (ESI): *m/z* 337 $[M+1]^+$; RMN ^1H ($CDCl_3$) δ ppm 7.40 - 7.32 (m, 5 H), 7.07 - 7.05 (d, 1 H), 7.01 - 6.97 (m, 2 H), 3.33 (s, 4 H), 2.74 (dd, J=6.44, 3.66 Hz, 4 H), 1.79 (ddd, J=6.44, 3.41, 3.28 Hz, 4 H)

Ejemplo 74

Clorhidrato de 2-amino-3-metil-5-fenil-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona

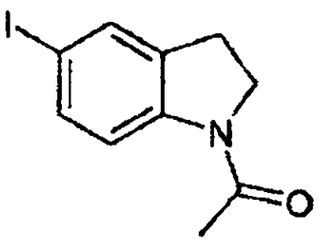


Se diluyó 3-metil-5-fenil-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-2-tioxoimidazolidin-4-ona (250 mg, 0,743 mmol) en 40 mL de metanol/hidróxido de amonio 3:1 y entonces se trato con hidroperóxido de *ter*-butilo (1 g, 11 ,15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y entonces se colocó *al vacío* y concentró hasta que aproximadamente 50% del volumen permaneció. La mezcla se diluyó con 30 mL de agua y 40 mL de diclorometano. Las capas fueron separadas y la fase orgánica fue concentrada *al vacío* y el producto aislado usando cromatografía flash (33% de hidróxido de amonio/metanol 1:9). Esto produjo 208 mg de un sólido. El producto fue purificado adicionalmente

usando HPLC preparativa para dar 90 mg del producto que se disolvieron en 263 µl de HCl 1M en éter para dar finalmente 93 mg como el clorhidrato. Rendimiento: 35%; MS (ESI): *m/z* 320 $[M+1]^+$; RMN ^1H (DMSO-d_6) δ ppm 7.46 - 7.35 (d, 2 H), 7.28 (t, J=7.45 Hz, 2 H), 7.21 (d, J=7.07 Hz, 1 H), 7.16 - 7.09 (m, 2 H), 6.95 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 2.96 (s, 3 H), 2.64 (m, 4 H), 1.75 - 1.65 (m, 4 H).

Ejemplo 75

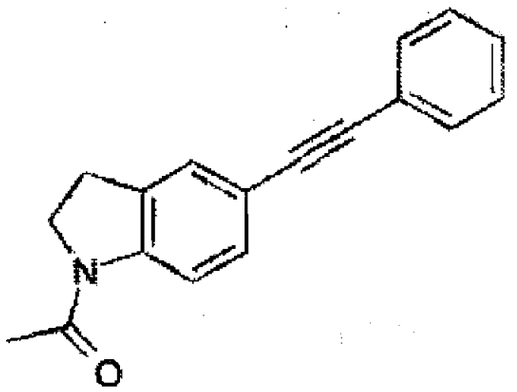
1-acetil-5-yodoindolina



Se disolvieron 1-acetil-5-bromoindolina (250 mg, 1,04 mmol), yoduro de sodio (624 mg, 4,16 mmol) y yoduro de cobre (I) (40 mg, 0,208 mmol) en 30 mL de dioxano seco y 500 µl de trietilamina. Se agregó *N,N*-dimetiletan-1,2-diamina (37 mg, 0,416 mmol) y la reacción se sometió a reflujo por 3 días. La solución fue filtrada a través de un tapón de sílice corto y se concentró. El crudo fue diluido con 30 mL de diclorometano y 30 mL de agua, y las capas fueron separadas. La fase orgánica fue concentrada *al vacío* y esto produjo 247 mg de producto. Rendimiento: 62%; MS (CI): *m/z* 288 $[M+1]^+$.

Ejemplo 76

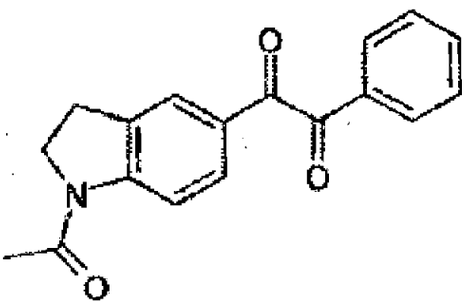
1-acetil-5-(feniletinil)indolina



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 71 partiendo de 1-acetil-5-yodoindolina, con la excepción que el producto fue purificado usando cromatografía flash (acetato de etilo/n-Heptano) en lugar de HPLC preparativa. Rendimiento: 70%; MS (ESI): *m/z* 262 $[M+1]^+$.

Ejemplo 77

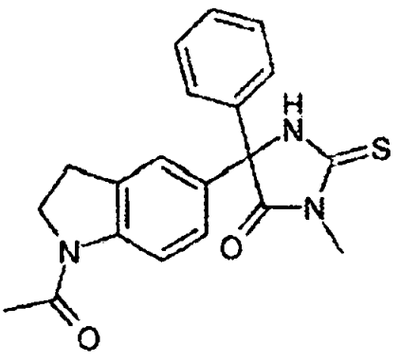
1-(1-acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-feniletan-1,2-diona



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 72 partiendo de 1-acetil-5-(feniletinil)indolina. Esto produjo un producto que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (ESI): *m/z* 293 $[M+1]^+$.

Ejemplo 78

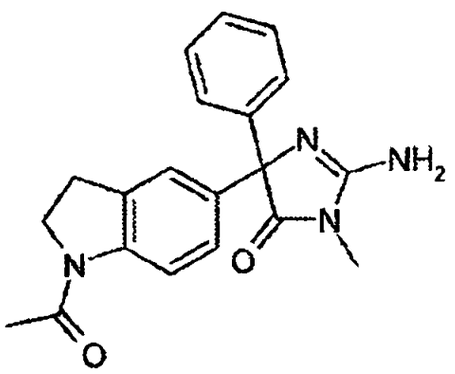
5-(1-acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-3-metil-5-fenil-2-tioxoimidazolidin-4-ona



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 73 partiendo de 1-(1-acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-feniletan-1,2-diona. Esto produjo 80 mg del producto. Rendimiento: 55%; MS (ESI): *m/z* 366 $[M+1]^+$.

Ejemplo 79

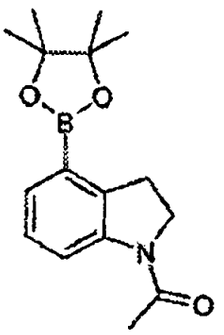
Clorhidrato de 5-(1-acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-amino-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona



El compuesto del título fue sintetizado como se describió para el Ejemplo 74 partiendo de 5-(1-acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-3-metil-5-fenil-2-tioxoimidazolidin-4-ona. Esto produjo 23 mg del producto como la sal de clorhidrato. Rendimiento: 29% MS (ESI): *m/z* 349 $[M+1]^+$; RMN ^1H ($CDCl_3$) δ ppm 8.11 (d, 1H), 7.46 - 7.40 (d, 2 H), 7.33 - 7.22 (m, 5 H), 4.02 (t, J=8.59 Hz, 2 H), 3.14 - 3.09 (m, 5 H), 2.20 (s, 3 H)

Ejemplo 80

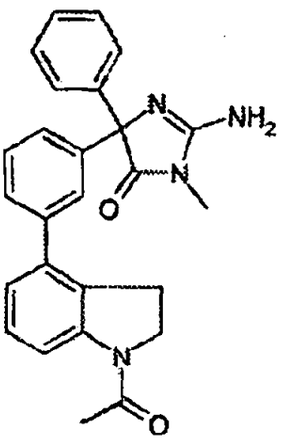
1-acetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolina



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 2 en 70% de rendimiento, partiendo de 1-acetil-4-bromoindolina (descrita en Berrier, C. et al. *New Journal of Chemistry* **1987**, 11(8-9), 605-9). Se purificó sobre columna de gel de sílice usando acetonitrilo como el eluyente. RMN-^{1}H (DMSO-d_6): δ 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.27 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1 H), 7.14 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.05 (t, J = 8.5 Hz, 2 H), 3.25 (t, J = 8.5 Hz, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 1.29 (s, 12 H); MS (ESI) *m/z* 288 $[M+1]^+$.

Ejemplo 81

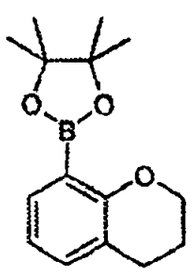
Clorhidrato de 5-[3-(1-acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il)fenil]-2-amino-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 5 y la sal de la base se preparó como se describe en el Ejemplo 6 en 40% de rendimiento, partiendo de 2-amino-5-(3-bromo- fenil)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona y 1-acetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolina. El producto crudo fue purificado sobre cromatografía flash usando acetonitrilo/trietilamina, (95/5), como eluyente. La sal de clorhidrato formada se precipitó después de la adición de dietil éter. RMN-^{1}H (DMSO-d_6): δ 11.62 (br s, 1 H), 9.58 (br s, 2 H), 8.10 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 7.56-7.52 (m, 2 H), 7.50-7.36 (m, 7 H), 7.26 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 4.06 (t, J = 8.3 Hz, 2 H), 3.20 (s, 3 H), 3.14-3.06 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 425 $[M+1]^+$.

Ejemplo 82

8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)cromano

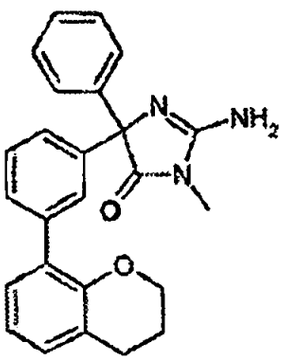


El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 2 en 56% de rendimiento, partiendo de 8-bromocromano (descrito en Gerard H.

Thomas et al. *Tetrahedron Letters*, **1998**, 39, 2219-2222). La purificación fue sobre columna de gel de sílice usando diclorometano/metanol, (95/5), como el eluyente. RMN-^{1}H (DMSO-d_6): δ 7.32 (dd, J = 7.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1 H), 6.76 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 4.12 (t, J = 5.0 Hz, 2 H), 2.71 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 1.92-1.84 (m, 2 H), 1.25 (s, 12 H).

Ejemplo 83

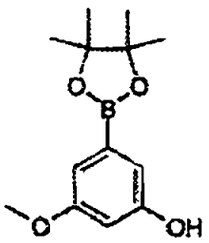
Sal de ácido acético de 2-amino-5-[3-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)fenil]-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 5 partiendo de 2-amino-5-(3-bromo-fenil)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona y 8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)cromano. El producto crudo fue sometido a extracción ácido/base seguida por cromatografía flash usando acetonitrilo/trietilamina, (95/5), como eluyente, y luego mediante HPLC preparativa dando el compuesto del título en 8% de rendimiento después de liofilización. RMN-^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 7.54 (s, 1 H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.37 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.33-7.26 (m, 4 H), 7.24-7.20 (m, 1 H), 7.03 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 6.86 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 4.06 (t, J = 5.0 Hz, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 2.78 (t, J= 6.4 Hz, 2 H), 1.93-1.88 (m, 4 H); MS (ESI) *m/z* 398 $[M+1]^+$.

Ejemplo 84

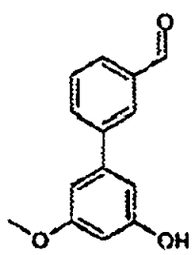
3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol



3-cloro-5-metoxifenol (1.59 g, 10.0 mmol), bis(pinacolato)diboro (2.79 g, 11.0 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.28 g, 0.30 mmol), acetate de potasio (1.47 g, 15.0 mmol), triciclohexilfosfina (0.33 g, 1.2 mmol) y 1,2-dimetoxi etano (12 mL) fueron irradiados en un microondas a 150 °C por 2 h. La reacción se realizó tres veces, las mezclas de reacción combinadas fueron vertidas en agua y extraídas con dietil éter, la fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada. La purificación por cromatografçia de columna usando un gradiente de metanol en cloroformo (0-3%) produjo 6.61 g (88% de rendimiento) del compuesto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 6.85 (d, J= 2.02 Hz, 1 H), 6.78 (d, J= 2.27 Hz, 1 H), 6.45 (t, J= 2.40 Hz, 1 H), 4.59 (br s, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 1.27 (s, 12 H); MS (ES) *m/z* 251 $[M+1]^+$.

Ejemplo 85

3'-hidroxi-5'-metoxibifenil-3-carbaldehído

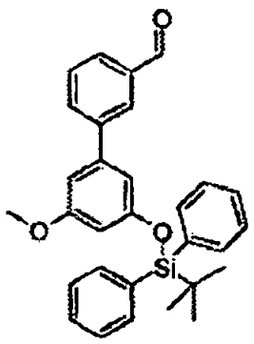


3-bromobenzaldehído (1.22 g, 6.6 mmol), 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (1.50 g, 6.0 mmol), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-paladio(II) diclorometano aducto (0.25 g, 0.30

mmol), carbonato de cesio (3.91 g, 12.0 mmol), 1,2-dimetoxietano (9 mL), agua (4.5 mL) y etanol (1.5 mL) fue irradiado en un microondas a 150 °C por 40 min. La reacción fue realizada tres veces, a las mezclas de reacción combinadas se les agregó solución de cloruro de amonio saturado y agua. La mezcla se extrajo con diclorometano, la fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada. La purificación por cromatografía de columna usando heptano/acetato de etilo 3/1 produjo 2.47 g (60% de rendimiento) del compuesto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 10.01 (s, 1 H), 8.00 (t, J= 1.64 Hz, 1 H), 7.72 - 7.83 (m, 2 H), 7.53 (t, J= 7.58 Hz, 1 H), 6.66 - 6.69 (m, 1 H), 6.61 - 6.64 (m, 1 H), 6.38 (t, J= 2.27 Hz, 1 H), 4.81 (br s, 1 H), 3.78 (S5 3 H); MS (ES) *m/z* 227 [M-1]$^-$.

Ejemplo 86

3'-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-carbaldehído

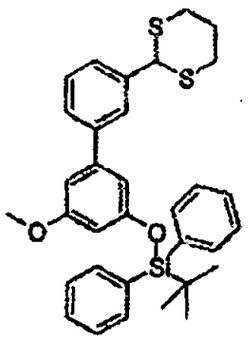


Una solución de 3'-hidroxi-5'-metoxibifenil-3-carbaldehído (2.46 g, 10.8 mmol), trietilamina (1.7 mL, 11.9 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0.066 g, 0.54 mmol) y *ter*-butil(cloro)difenilsilano (3.1 mL, 11.9 mmol) en diclorometano (50 mL) se agito durante la noche. Se agregó diclorometano y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y concentró. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna usando un gradiente por pasos de heptano/acetato de etilo 9/1-6/1 para dar 4.44 g (88% de rendimiento) del compuesto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 10.02 (s, 1 H), 7.73 - 7.84 (m, 6 H),

7.58 - 7.63 (m, 1 H), 7.39 - 7.54 (m, 7 H), 6.69 - 6.72 (m, 1 H), 6.57 - 6.60 (m, 1 H), 6.39 (t, J= 2.15 Hz, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 1.17 (s, 9 H); MS (ES) *m/z* 467 $[M+1]^+$.

Ejemplo 87

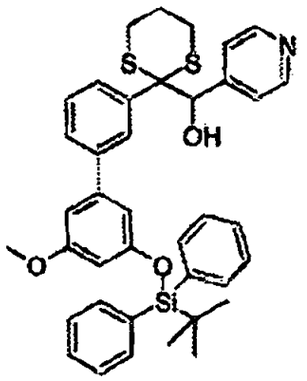
***ter*-butil{[3'-(1,3-ditian-2-il)-5-metoxibifenil-3-il]oxi}difenilsilano**



Se agrego trifluoruro de boro dietil eterato (4.8 mL, 38.0 mmol) por gotas a una mezcla de 3'-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-carbaldehído (4.44 g, 9.5 mmol), 1,3-propanoditiol (0.91 mL, 9.0 mmol), tamices moleculares de 4Å (8 g) en diclorometano (50 mL) a 0 °C. Después de agitación de la reacción por 1.5 h a 0 °C, se adiciono una solución saturada de bicarbonato de sodio, la mezcla se extrajo con diclorometanoy la fase orgánica se lavó consecutivamente con agua, solución de hidróxido de potasio al 10% y agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La purificación mediante cromatografía de columna usando heptano/acetato de etilo 6/1 produjo 4.52 g (85% de rendimiento) del compuesto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.64 - 7.71 (m, 4 H), 7.28 - 7.41 (m, 8 H), 7.23 (t, J= 7.58 Hz, 1 H), 7.14 - 7.19 (m, 1 H), 6.56 - 6.60 (m, 1 H), 6.51 - 6.54 (m, 1 H), 6.20 (t, J= 2.27 Hz, 1 H), 5.09 (s, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 2.95 - 3.06 (m, 2 H), 2.83 -2.89 (m, 2 H), 2.08 - 2.16 (m, 1 H), 1.82 - 1.95 (m, 1 H), 1.06 (s, 9 H); MS (ES) *m/z* 557 $[M+1]^+$.

Ejemplo 88

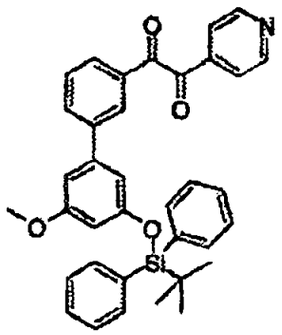
[2-(3'-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-il)-1,3-ditian-2-il](piridin-4-il)metanol



Se agregó *n*-butillitio (1.6 M en hexano, 3.3 mL, 5.3 mmol) a una solución a -78 °C de *ter*-butil{[3'-(1,3-ditian-2-il)-5-metiloxibifenil-3-il]oxi}difenilsilano (2.68 g, 4.8 mmol) en tetrahidrofurano. Después de 40 min, se agregó una solución de 4-piridincarboxaldehide (0.51 mL, 5.3 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) y la reacción se agitó a -78 °C por 40 min y a temperatura ambiente por 1 h. La reacción fue dividida entre agua y diclorometano, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La purificación mediante cromatografía de columna usando cloroformo produjo 1.09 g (34% de rendimiento) del compuesto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8.11 - 8.18 (m, J= 6.57 Hz, 2 H), 7.58 - 7.63 (m, 1 H), 7.50 - 7.58 (m, J= 6.57 Hz, 5 H), 7.11 - 7.28 (m, 9 H), 6.97 - 7.02 (m, 1 H), 6.36 - 6.41 (m, 1 H), 6.28 - 6.32 (m, 1 H), 6.19 (t, J= 2.15 Hz, 1 H), 4.86 (s, 1 H), 3.46 (s, 3 H), 2.39 - 2.65 (m, 4 H), 1.68 - 1.78 (m, 2 H), 0.92 (s, 9 H); MS (ES) *m/z* 664 $[M+1]^+$..

Ejemplo 89

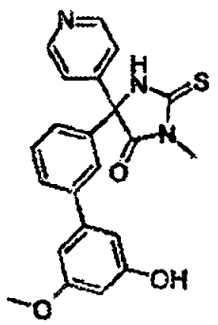
1-(3'-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-il)-2-piridin-4-iletan-1,2-diona



Una mezcla de [2-(3'-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-il)-1,3-ditian-2-il](piridin-4-il)metanol (1.09 g, 1.6 mmol), *ter*-butanol (0.39 mL, 4.1 mmol), peryodinano de Dess-Martin (1.73 g, 4.1 mmol) se agitó durante la noche, se agregaron soluciones saturadas de bicarbonato de sódio y tiosulfato de sódio. Después de 0.5 h la mezcla se extrajo con cloroformo, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La purificación mediante cromatografía de columna usando cloroformo/metanol 99/1 produjo 0.27 g (29% de rendimiento) del compuesto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8.86 - 8.94 (m, 2 H), 7.36 - 8.05 (m, 16 H), 6.64 - 6.68 (m, 1 H), 6.56 - 6.59 (m, 1 H), 6.37 (t, J= 2.27 Hz, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 1.16 (s, 9 H); MS (ES) *m/z* 572 $[M+1]^+$.

Ejemplo 90

5-(3'-hidroxi-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-5-piridin-4-il-2-tioxoimidazolidin-4-ona

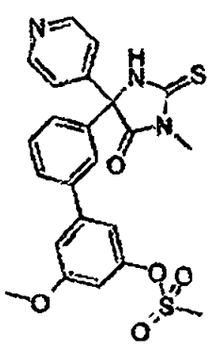


1-(3'-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-il)-2-piridin-4-iletan-1,2-diona (0.27 g, 0.47 mmol), *N*-metiltioúrea (0.085 g, 0.94 mmol) y sulfóxido de dimetilo

(2 mL) se mantuvieron a 100 °C por 5 min, se agrego una solución de hidróxido de potasio (1 M, 0.99 mL) y la mezcla se mantuvo a 100 °C por un adicional de 5 minutos. Se agregó agua seguida por neutralización con ácido clorhídrico (1 M). La mezcla se extrajo con diclorometano, la fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y el solvente fue evaporado. La purificación mediante cromatografía de columna usando cloroformo/metanol 98/2 produjo 0.16 g (85% de rendimiento) del compuesto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8.81 (br s, 1 H), 8.50 - 8.55 (m, 2 H), 7.44 - 7.49 (m, 1 H), 7.33 - 7.37 (m, 2 H), 7.28 - 7.31 (m, 2 H), 7.20 - 7.24 (m, 1 H), 6.48 - 6.52 (m, 1 H), 6.45 - 6.47 (m, 1 H), 6.32 (t, J= 2.15 Hz, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.24 (s, 3 H); MS (ES) *m/z* 406 $[M+1]^+$.

Ejemplo 91

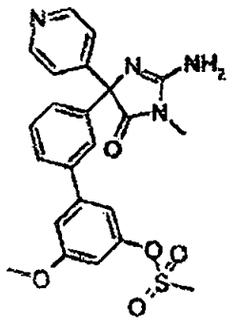
5-metoxi-3'-(1-metil-5-oxo-4-piridin-4-il-2-tioxoimidazolidin-4-il)bifenil-3-il metanosulfonato



Se agrego cloruro de metanisulfonilo (0.034 mL, 0.44 mmol) a una solución a 0 °C de 5-(3'-hidroxi-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-5-piridin-4-il-2-tioxoimidazolidin-4-ona (0.16 g, 0.40 mmol) y trietilamina (0.073 mL, 0.52 mmol) en diclorometano (3 mL). Después de 2 h a 0 °C, se adicionó agua y la mezcla se extrajo con diclorometano, la fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y se concentró. Esto produjo el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. MS (ES) *m/z* 484 $[M+1]^+$.

Ejemplo 92

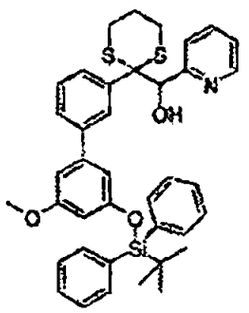
3'-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-piridin-4-il-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il)-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato



Una mezcla de 5-metoxi-3'-(1-metil-5-oxo-4-piridin-4-il-2-tioxoimidazolidin-4-il)bifenil-3-il metanosulfonato, metanol (3 mL), hidróxido de amonio (25%, 0.4 mL) e hidroperóxido de *ter*-butilo (70% en agua, 0.58 mL, 6.0 mmol) se agito durante la noche, se agregó agua (5 mL) y la mezcla se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. La purificación mediante cromatografía de columna usando un gradiente por pasos de cloroformo/metanol 95/5-85/15 produjo 0.069 g (37% de rendimiento) del compuesto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8.50 - 8.54 (m, 2 H), 7.70 (t, J= 1.64 Hz, 1 H), 7.53 - 7.59 (m, 1 H), 7.45 - 7.51 (m. 3 H), 7.39 (t, J= 7.71 Hz, 1 H), 7.01 - 7.07 (m, 2 H), 6.78 (t, J= 2.15 Hz, 1 H), 5.43 (br s, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.13 (s, 3 H), 3.12 (s, 3 H); MS (ES) *m/z* 467 $[M+1]^+$.

Ejemplo 93

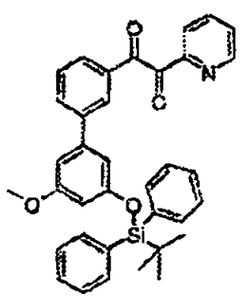
[2-(3'-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-il)-1,3-ditian-2-il](piridin-2-il)metanol



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 88 en 27% de rendimiento, usando piridin-2-carboxaldehído como el material de partida. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8.37 - 8.44 (m, 1 H), 7.70 - 7.81 (m, 5 H), 7.58 - 7.63 (m, 1 H), 7.36 - 7.51 (m, 7 H), 7.27 - 7.35 (m, 1 H), 7.20 - 7.25 (m, 1 H), 7.11 - 7.17 (m, 1 H), 6.76 - 6.83 (m, 1 H), 6.49 - 6.52 (m, 1 H), 6.42 6.47 (m, 1 H), 6.31 (t, J= 2.15 Hz, 1 H), 5.15 (br s, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 2.55 - 2.89 (m, 4 H), 1.85 - 2.04 (m, 2 H), 1.15 (s, 9 H); MS (ES) *m/z* 664 $[M+1]^+$.

Ejemplo 94

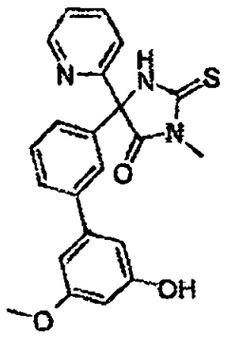
1-(3'-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-il)-2-piridin-2-iletan-1,2-diona



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 89 en 57% de rendimiento, partiendo de [2-(3'-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-il)-1,3-ditian-2-il](piridin-2-il)metanol. MS (ES) *m/z* 572 $[M+1]^+$.

Ejemplo 95

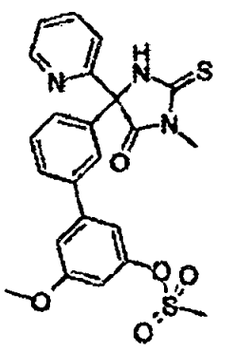
5-(3'-hidroxi-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-5-piridin-2-il-2-tioxoimidazolidin-4-ona



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 90 en 76% de rendimiento, partiendo de 1-(3'-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-il)-2-piridin-2-iletan-1,2-diona. MS (ES) *m/z* 406 $[M+1]^+$.

Ejemplo 96

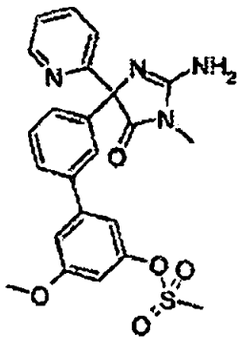
5-metoxi-3'-(1-metil-5-oxo-4-piridin-2-il-2-tioxoimidazolidin-4-il)bifenil-3-il metanosulfonato



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 91 partiendo de 5-(3'-hidroxi-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-5-piridin-2-il-2-tioxoimidazolidin-4-ona. MS (ES) *m/z* 484 $[M+1]^+$.

Ejemplo 97

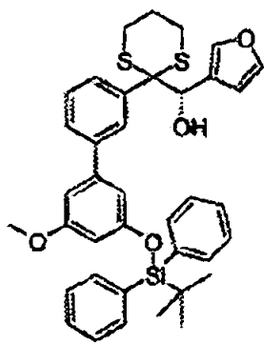
3'-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-piridin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 92 en 6% de rendimiento, partiendo de 5-metoxi-3'-(1-metil-5-oxo-4-piridin-2-il-2-tioxoimidazolidin-4-il)bifenil-3-il metanosulfonato. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8.44 - 8.51 (m, 1 H), 7.69 - 7.76 (m, 1 H), 7.49 - 7.65 (m, 3 H), 7.37 - 7.43 (m, 1 H), 7.33 (t, J= 7.71 Hz, 1 H), 7.11 - 7.17 (m, 1 H), 6.92 - 6.98 (m, 2 H), 6.74 (t, J= 2.15 Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.08 (s, 3 H), 3.07 (s, 3 H); MS (ES) *m/z* 467 $[M+1]^+$.

Ejemplo 98

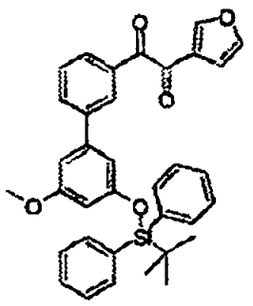
[2-(3'-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-il)-1,3-ditian-2-il](3-furil)metanol



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 88 en 84% de rendimiento, usando 3-furaldehído como el material de partida. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.64 - 7.74 (m, 6 H), 7.28 - 7.40 (m, 6 H), 7.24 (t, J= 7.71 Hz, 1 H), 7.14 - 7.19 (m, 1 H), 7.04 (t, J= 1.64 Hz, 1 H), 6.98 - 7.01 (m, 1 H), 6.49 - 6.52 (m, 1 H), 6.44 - 6.46 (m, 1 H), 6.24 (t, J= 2.15 Hz, 1 H), 5.72 - 0 5.75 (m, 1 H), 4.85 (d, J= 3.79 Hz, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 2.53 - 2.71 (m, 4 H), 1.80 - 1.88 (m, 2 H), 1.06 (s, 9 H); MS (ES) *m/z* 653 $[M+1]^+$.

Ejemplo 99

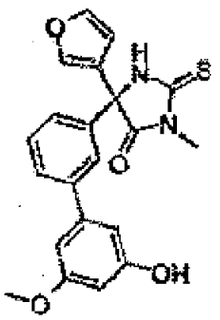
1-(3'-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-)-2-(3-furil)etan-1,2-diona



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 89 en 67% de rendimiento, partiendo de [2-(3'-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-il)-1,3-ditian-2-il](3-furil)metanol. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8.21 - 8.24 (m, 1 H), 8.07 (t, J= 1.52 Hz, 1 H), 7.93 - 7.98 (m, 1 H), 7.73 - 7.80 (m, 4 H), 7.53 - 7.63 (m, 2 H), 7.37 - 7.52 (m, 7 H), 6.96 - 6.99 (m, 1 H), 6.66 - 6.70 (m, 1 H), 6.58 - 6.62 (m, 1 H), 6.35 (t, J= 2.15 Hz, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 1.16 (s, 9 H); MS (ES) *m/z* 561 $[M+1]^+$.

Ejemplo 100

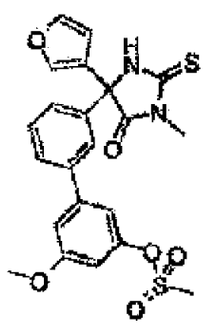
5-(3-furil)-5-(3'-hidroxi-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 90 en 84% de rendimiento partiendo de 1-(3'-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-il)-2-(3-furil)etan-1,2-diona. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.55 - 7.61 (m, 2 H), 7.44 - 7.52 (m, 3 H), 7.39 - 7.43 (m, 1 H), 6.65 - 6.69 (m, 1 H), 6.58 - 6.61 (m, 1 H), 6.44 (t, J= 2.15 Hz, 1 H), 6.36 (dd, J= 1.89, 0.88 Hz, 1 H), 4.81 (s, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.36 (s, 3 H); MS (ES) *m/z* 393 [M-1]$^-$

Ejemplo 101

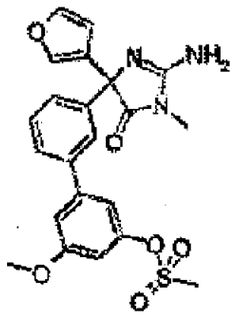
3'-[4-(3-furil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 91 partiendo de 5-(3-furil)-5-(3'-hidroxi-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona. MS (ES) *m/z* 471 [M-1]$^-$.

Ejemplo 102

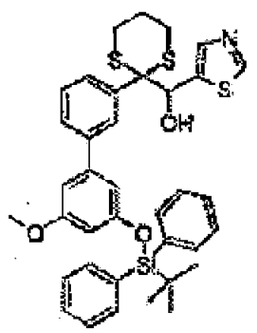
3'-[2-amino-4-(3-furil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 92 en 59% de rendimiento partiendo de 3'-[4-(3-furil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.76 (t, J= 1.64 Hz, 1 H), 7.58 - 7.64 (m, 1 H), 7.44 - 7.52 (m, 2 H), 7.34 - 7.42 (m, 2 H), 7.04 (d, J= 2.02 Hz, 2 H), 6.78 (t, J= 2.15 Hz, 1 H), 6.41 (dd, J= 1.77, 0.76 Hz, 1 H), 5.83 (br s, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.12 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H); MS (ES) *m/z* 456 $[M+1]^+$.

Ejemplo 103

[2-(3'-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-il)-1,3-ditian-2-il](1,3-tiazol-5-il)metanol

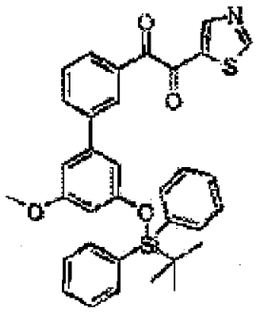


El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 88 en 54% de rendimiento usando tiazol-5-carboxaldehído como el material de

partida. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 9.05 (s, 1 H), 7.71 7.82 (m, 5 H), 7.30 - 7.55 (m, 10 H), 6.62 - 6.65 (m, 1 H), 6.48 - 6.51 (m, 1 H), 6.41 (t, J= 2.15 Hz, 1 H), 5.36 (s, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 2.66 - 2.95 (m, 4 H), 1.94 - 2.06 (m, 2 H), 1.15 (s, 9 H); MS (ES) *m/z* 670 $[M+1]^+$.

Ejemplo 104

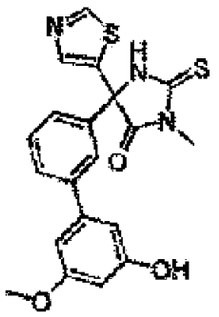
1-(3'-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-il)-2-(1,3-tiazol-5-il)etan-1,2-diona



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 89 en 58% de rendimiento partiendo de [2-(3'-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-il)-1,3-ditian-2-il](1,3-tiazol-5-il)metanol. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 9.17 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.09 (t, J= 1.77 Hz, 1 H), 7.96 - 8.02 (m, 1 H), 7.74 - 7.80 (m, 4 H), 7.60 - 7.66 (m, 1 H), 7.38 - 7.54 (m, 7 H), 6.66 - 6.70 (m, 1 H), 6.58 - 6.62 (m, 1 H), 6.36 (t, J= 2.15 Hz, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 1.16 (s, 9 H); MS (ES) *m/z* 578 $[M+1]^+$.

Ejemplo 105

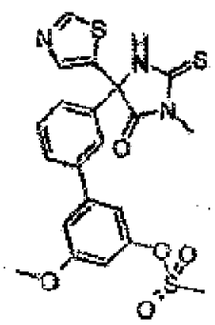
5-(3'-hidroxi-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-5-(1,3-tiazol-5-il)-2-tioxoimidazolidin-4-ona



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 90 en 65% de rendimiento, partiendo de 1-(3'-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-il)-2-(1,3-tiazol-5-il)etan-1,2-diona. MS (ES) *m/z* 412 $[M+1]^+$.

Ejemplo 106

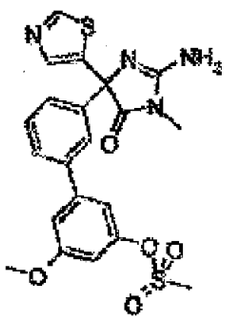
5-metoxi-3'-[1-metil-5-oxo-4-(1,3-tiazol-5-il)-2-tioxoimidazolidin-4-il]bifenil-3-il metanosulfonato



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 91 partiendo de 5-(3'-hidroxi-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-5-(1,3-tiazol-5-il)-2-tioxoimidazolidin-4-ona. MS (ES) *m/z* 490 $[M+1]^+$.

Ejemplo 107

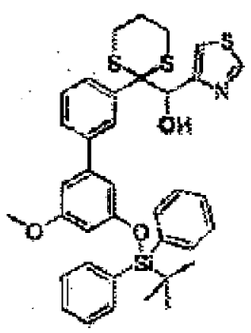
3'-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(1,3-tiazol-5-il)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 92 en 22% de rendimiento, partiendo de 5-metoxi-3'-[1-metil-5-oxo-4-(1,3-tiazol-5-il)-2-tioxoimidazolidin-4-il]bifenil-3-il metanosulfonato. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.75 - 7.81 (m, 1 H), 7.57 - 7.65 (m, 2 H), 7.46 (t, J= 7.71 Hz, 1 H), 7.05 - 7.13 (m, 2 H), 6.98 (t, J= 2.15 Hz, 1 H), 6.94 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.44 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H); MS (ES) *m/z* 473 $[M+1]^+$.

Ejemplo 108

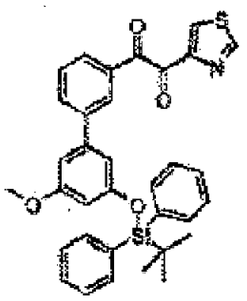
[2-(3'-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-il)-1,3-ditian-2-il](1,3-tiazol-4-il)metanol



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 88 en 66% de rendimiento usando tiazol-4-carboxaldehído como el material de partida. MS (ES) *m/z* 670 $[M+1]^+$.

Ejemplo 109

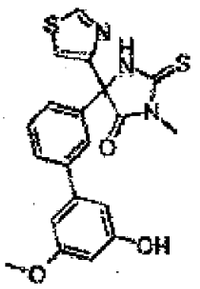
1-(3'-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-il)-2-(1,3-tiazol-4-il)etan-1,2-diona



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 89 en 63% de rendimiento partiendo de [2-(3'-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-il)-1,3-ditian-2-il](1,3-tiazol-4-il)metanol. MS (ES) *m/z* 578 $[M+1]^+$.

Ejemplo 110

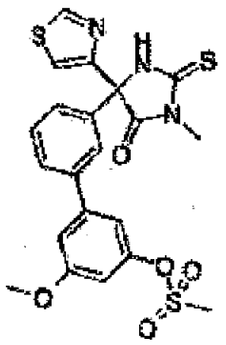
5-(3'-hidroxi-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-5-(1,3-tiazol-4-il)-2-tioxoimidazolidin-4-ona



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 90 en 93% de rendimiento partiendo de 1-(3'-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-il)-2-(1,3-tiazol-4-il)etan-1,2-diona. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8.92 (d, J= 2.02 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.69 (d, J = 2.02 Hz, 1 H), 7.62 - 7.59 (m, 1 H), 7.57 - 7.53 (m, 1 H), 7.47 - 7.43 (m, 1 H), 6.68 - 6.65 (m, 1 H), 6.61 - 6.58 (m, 1 H), 6.43 (t, J= 2.27 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.35 (s, 3 H); MS (ES) *m/z* 412 $[M+1]^+$.

Ejemplo 111

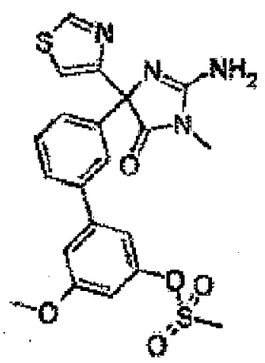
5-metoxi-3'-[1-metil-5-oxo-4-(1,3-tiazol-4-il)-2-tioxoimidazolidin-4-il]bifenil-3-il metanosulfonato



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 91 partiendo de 5-(3'-hidroxi-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-5-(1,3-tiazol-4-il)-2-tioxoimidazolidin-4-ona. **MS** (ES) *m/z* 490 $[M+1]^+$.

Ejemplo 112

3'-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(1,3-tiazol-4-il)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato

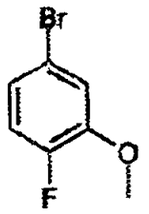


El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 92 en 49% de rendimiento partiendo de 5-metoxi-3'-[1-metil-5-oxo-4-(1,3-tiazol-4-il)-2-tioxoimidazolidin-4-il]bifenil-3-il metanosulfonato. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8.75 (d, J=

2.02 Hz, 1 H), 7.93 - 7.86 (m, 1 H), 7.72 - 7.64 (m, 1 H), 7.51 - 7.45 (m, 1 H), 7.41 - 7.31 (m, 2 H), 7.04 - 7.00 (m, 2 H), 6.76 (t, J= 2.15 Hz, 1 H), 6.10 (br s, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.11 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H); MS (ES) *m/z* 473 $[M+1]^+$.

Ejemplo 113

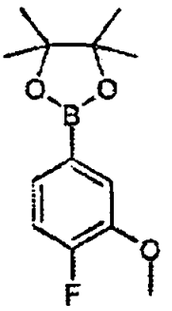
4-bromo-1-fluoro-2-metoxibenceno



Se agregó ácido bromhídrico acuoso (48%, 2.41 mL) a 4-fluoro-3-metoxianilina (1.0 g, 7.1 mmol) en agua (10 mL) y la mezcla resultante fue enfriada hasta 0 °C en un baño de hielo. Se adicionó una solución de nitrito de sodio (538 mg, 7.8 mmol) en agua (5 mL) por gotas durante 15 min mientras se mantiene la temperatura entre 0-5 °C. La solución de sal de diazonio resultante se agregó a una suspensión de bromuro de cobre (I) (1.12 g, 7.8 mmol) en agua (5 mL) que había sido precalentada hasta 75 °C. La mezcla se agitó totalmente, se adicionó ácido bromhídrico acuoso (48%, 12.07 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente por 16 h. Se adicionó exceso de agua y el producto se extrajo con dietil éter y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con cloruro de sodio saturado acuoso, secados sobre sulfato de magnesio, filtrados y el solvente fue evaporado *al vacío* para dar 1.02 g (70% de rendimiento) del compuesto del título: RMN-^{1}H (DMSO-d_6): δ 7.36 (dd, J= 7.78, 2.26 Hz, 1 H), 7.23-7.17 (m, 1 H), 7.14-7.09 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H); MS (EI) (m/z, %) 204,206 (100), 189,191 (23), 161,163 (45)

Ejemplo 114

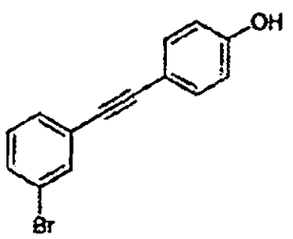
2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



Se agregó 1,2-dimetoxietano anhidro (12 mL) a 4-bromo-1-fluoro-2-metoxibenceno (1.02 g, 5.0 mmol), tris(dibencilidenaceton)dipaladio (0) (228 mg, 0.25 mmol), triciclohexilfosfina (209 mg, 0.75 mmol), acetato de potasio (732 mg, 7.5 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (1.14 g, 4.5 mmol), y la mezcla fue irradiada bajo una atmósfera de argón en un microondas a 150 °C por 1 h. Cuando se enfrió hasta temperatura ambiente, la mezcla fue filtrada y el solvente fue evaporado *al vacío* para dar el compuesto del título como un aceite: MS (EI) (m/z, %) 252 (81), 237 (44), 166 (78), 152 (100)

Ejemplo 115

4-[(3-bromofenil)etinil]fenol

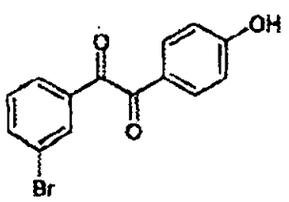


Se agregó una solución de 1-bromo-3-etinilbenceno (14.85 g, 82 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (34 mL) por gotas a una solución de 4-yodofenol (14.43 g, 65.6 mmol), yoduro de cobre(I) (94 mg, 0.49 mmol) y bicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (345 mg, 0.49 mmol) en una mezcla 2:1 de tetrahidrofurano/trietilamina (230 mL). La reacción se agitó a temperatura

ambiente bajo una atmósfera de argón por 16 h. Se agregó más 4-yodofenol (541 mg, 2.5 mmol) y la mezcla se agitó por otras 3 h para forzar la reacción a terminación. La mezcla de reacción fue filtrada y el solvente fue evaporado *al vacío*. El producto crudo fue suspendido en agua (400 mL) y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con cloruro de sodio saturado acuoso, secados sobre sulfato de magnesio, filtrados y el solvente fue evaporado *al vacío*. La purificación mediante cromatografía de columna, usando 25-50% de acetato de etilo en heptano como el eluyente. El producto final fue secado a 40 °C en un gabinete al vacío durante la noche para dar 15.25 g (68% de rendimiento) del compuesto del título: MS (ES) *m/z* 271, 273 $[M-H]^-$.

Ejemplo 116

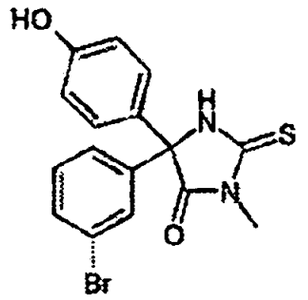
1-(3-bromofenil)-2-(4-hidroxifenil)etan-1,2-diona



Una solución de 4-[(3-bromofenil)etinil]fenol (972 mg, 3.6 mmol) y cloruro de paladio (II) (68 mg, 0.38 mmol) en sulfóxido de dimetilo anhidro (10 niL) se calentó en un baño de aceite a 140 °C por 3 h. La mezcla de reacción tibia fue vertida en agua/dietil éter y la fase acuosa se extrajo con dietil éter. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua, cloruro de sodio saturado acuoso, secados sobre sulfato de magnesio, filtrados, y el solvente fue evaporado *al vacío*. El sólido fue purificado mediante cromatografía de columna, usando 5-40% de acetato de etilo en heptano como el eluyente, para dar 469 mg (43% de rendimiento) del compuesto del título: RMN-^{1}H (DMSO-d_6): δ 10.93 (br s, 1 H), 8.02 (t, J= 1.63 Hz, 1 H), 8.00-7.97 (m, 1 H), 7.88-7.84 (m, 1 H), 7.83-7.79 (m, 2 H), 7.57 (t, J= 7.91 Hz, 1 H), 6.97-6.92 (m, 2 H); MS (ES) *m/z* 303,305 $[M-H]^-$.

Ejemplo 117

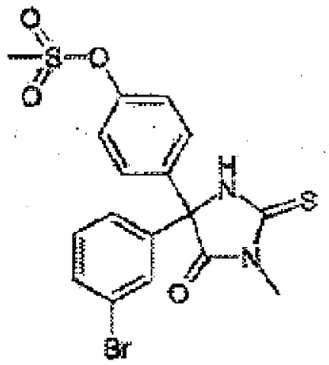
5-(3-bromofenil)-5-(4-hidroxifenil)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona



1-(3-bromofenil)-2-(4-hidroxifenil)etan-1,2-diona (10.20 g, 33.4 mmol) y N-metiltioúrea (6.03 g, 66.9 mmol) se dividieron igualmente en 11 viales de microondas. Se agregó sulfóxido de dimetilo (10 mL) y una solución acuosa de hidróxido de potasio (5.2 mL, 1,2 M) a cada vial. Los viales fueron tapados e irradiados en un microondas a 100 °C por 9 min. Cuando se enfriaron hasta temperatura ambiente, las mezclas de reacción fueron recolectadas, se agregaron agua (50 mL) y cloroformo (60 mL) y el pH se ajustó hasta pH 5 con una solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico. La fase acuosa se extrajo con cloroformo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro de sodio saturado acuoso, se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y el solvente fue reducido *al vacío*. Se agregó agua y el procedimiento de extracción se repitió con dietil éter en lugar de cloroformo. El producto crudo resultanto fue purificado mediante cromatografía de columna, usando 35% de acetato de etilo en heptano como el eluyente. Se agregó metanol y la solución se calentó hasta que el producto empezó a cristalizar. La suspensión fue filtrada, el producto cristalino fue enjuagado con metanol y finalmente se secó a temperatura ambiente en un gabinete al vacío durante la noche 10.95 g (87% de rendimiento) del compuesto del título: RMN-^{1}H ($CDCl_3$): δ 7.78 (br s, 1 H), 7.55-7.50 (m, 2 H), 7.32-7.28 (m, 2 H), 7.17-7.12 (m, 2 H), 6.86-6.82 (m, 2 H), 5.31 (br s, 1 H), 3.35 (s, 3 H); MS (ES) *m/z* 375,377 $[M-H]^-$.

Ejemplo 118

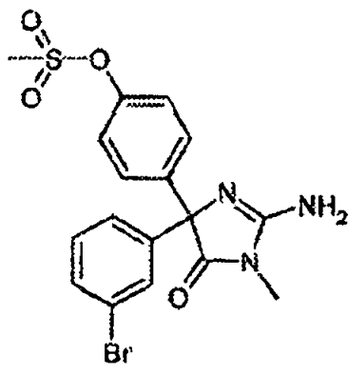
4-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil metanosulfonato



Una solución de 5-(3-bromofenil)-5-(4-hidroxifenil)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona (88 mg, 0.23 mmol) y trietilamina (71 mg, 0.70 mmol) purgada con argón fue enfriada hasta 0 °C. Se agregó cloruro de metanosulfonilo (27 mg, 0.23 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 30 min y luego a temperatura ambiente durante la noche. Se adicionaron más cloruro de metanosulfonilo (13 mg, 0.12 mmol) y trietilamina (35 mg, 0.35 mmol) al siguiente día. La mezcla se agitó por 30 min produciendo la conversión completa a producto. El solvente fue evaporado *al vacío* y el producto crudo resultante fue purificado mediante cromatografía de columna, usando 2-80% de acetato de etilo en heptano como el eluyente, para dar 74 mg (70% de rendimiento) del compuesto del título: RMN-^{1}H (DMSO-d_6): δ 11.71 (s, 1 H), 7.65-7.61 (m, 1 H), 7.54 (t, J = 1.77 Hz, 1 H), 7.46-7.37 (m, 6 H), 3.41 (s, 3 H), 3.18 (s, 3 H); MS (ES) *m/z* 453,455 $[M-H]^-$.

Ejemplo 119

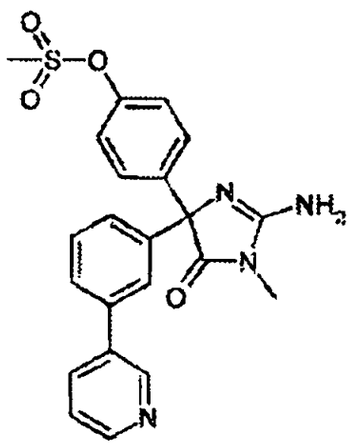
4-[2-amino-4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 4 en 63% de rendimiento partiendo de 4-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil metanosulfonato. La purificación mediante cromatografía de columna, usando una mezcla de acetato de etilo: hidróxido de amonio acuoso (33%):metanol, 94%:1%:5% respectivamente como el eluyente: RMN-^{1}H (DMSO-d_6): δ 7.64 (t, J = 1.76 Hz, 1 H), 7.56-7.51 (m, 2 H) superpuesto con 7.51-7.43 (m, 2 H), 7.33-7.26 (m, 3 H), 6.78 (br s, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H); MS (ES) *m/z* 436,438 $[M-H]^-$.

Ejemplo 120

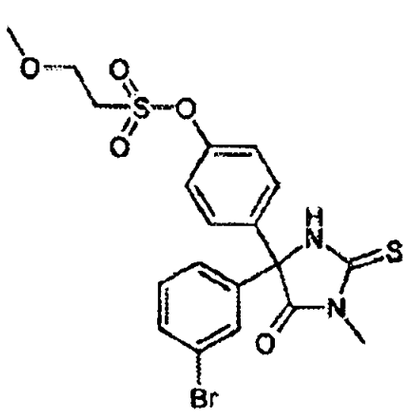
4-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato acetato 0.25



Una mezcla de 4-[2-amino-4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxoimidazolidin-4-il]fenil metanosulfonato (64 mg, 0.15 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (23 mg, 0.19 mmol), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano aducto (12 mg, 0.015 mmol), carbonato de potasio (121 mg, 0.88 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3 mL) fue irradiada bajo una atmósfera argón en un micrrondas a 150 °C por 2 h. Cuando se enfrió hasta temperatura ambiente, la mezcla fue filtrada y se agregó y sulfóxido de dimetilo (500 µL). La solución fue concentrada *al vacío* para remover el tetrahidrofurano y purificada mediante HPLC preparativa para dar 10 mg (12% de rendimiento) del compuesto del título: RMN-^{1}H (DMSO-d_6): δ 8.77 (d, J = 2.26 Hz, 1 H), 8.57 (dd, J = 4.77, 1.51 Hz, 1 H), 7.97-7.93 (m, 1 H), 7.79-7.77 (m, 1 H), 7.63-7.57 (m, 3 H), 7.54 (d, J = 8.28 Hz, 1 H), 7.51-7.41 (m, 2 H), 7.29 (d, J = 8.53 Hz, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H), 1.90 (s, 0.67 H); MS (ES) *m/z* 435 $[M-H]^-$.

Ejemplo 121

4-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato

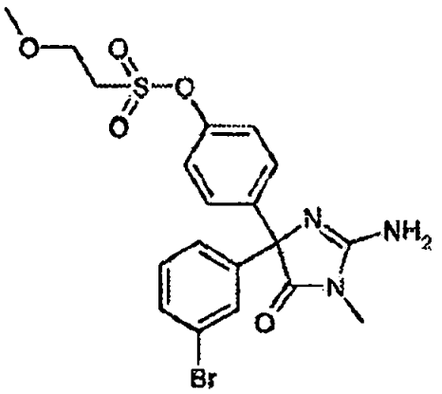


El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 118 en 71% de rendimiento, partiendo de 5-(3-bromofenil)-5-(4-hidroxifenil)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona y cloruro de 2-metoxietanosulfonilo) (descrito en: Matlack A. S. *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 729-731). Purificación mediante

cromatografía de columna, usando 40% de acetato de etilo en heptano como el eluyente: RMN-^{1}H (DMSO-d_6): δ 11.69 (s, 1 H), 7.65-7.61 (m, 1 H), 7.56-7.52 (m, 1 H), 7.45-7.37 (m, 6 H), 3.85-3.76 (m, 4 H), 3.28 (s, 3 H), 3.18 (s, 3 H); MS (ES) *m/z* 497,499 [M-H]$^-$.

Ejemplo 122

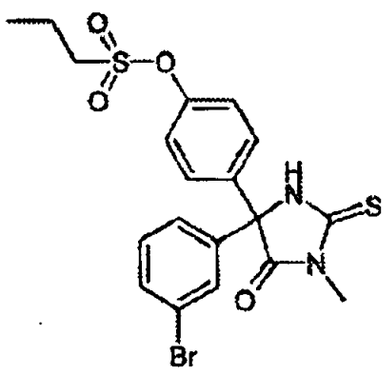
4-[2-amino-4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 4 en 52% de rendimiento, partiendo de 4-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato. Purificación mediante cromatografía de columna, usando una mezcla de acetato de etilo:trietilamina:metanol, 94%:1%:5% respectivamente como el eluyente: RMN-^{1}H (DMSO-d_6): δ 7.63 (s, 1 H), 7.55-7.43 (m, 4 H), 7.32-7.24 (m, 3 H), 6.78 (br s, 2 H), 3.77 (s, 4 H), 3.28 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H); MS (ES) *m/z* 480,482 [M-H]$^-$.

Ejemplo 123

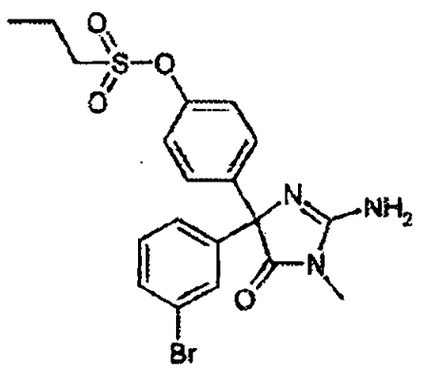
4-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil propano-1-sulfonato



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 118 en 86% de rendimiento, partiendo de 5-(3-bromofenil)-5-(4-hidroxifenil)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona y cloruro de propano-1-sulfonilo. Purificación mediante cromatografía de columna, usado 5% de acetonitrilo en diclorometano como el eluyente: RMN-^{1}H (DMSO-d_6): δ 11.70 (s, 1 H), 7.65-7.60 (m, 1 H), 7.55-7.51 (m, 1 H), 7.46-7.36 (m, 6 H), 3.55-3.48 (m, 2 H), 3.18 (s, 3 H), 1.89-1.77 (m, 2 H), 1.03 (t, J = 7.40 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z* 481,483 [M-H]$^-$.

Ejemplo 124

4-[2-amino-4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 4 en 65% de rendimiento, partiendo de 4-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil propano-1-sulfonato. Purificación mediante cromatografía de columna, usando 5% de trietilamina en acetonitrilo como el eluyente: RMN-^{1}H (DMSO-d_6): δ 7.64-7.62 (m, 1 H), 7.55-7.43 (m, 4 H), 7.32-7.24 (m, 3 H), 6.79 (br s, 2 H), 3.50-3.44 (s, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 1.88-1.77 (m, 2 H), 1.02 (t, J = 7.40 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z* 466,468 $[M+H]^+$.

Ejemplos 125-169

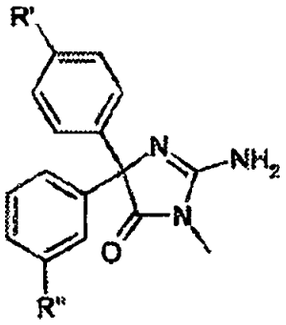
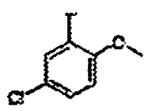
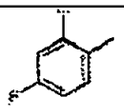
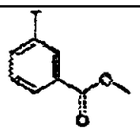
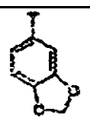
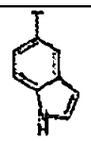
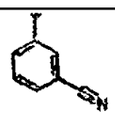
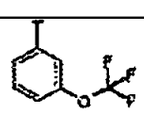
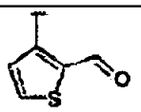
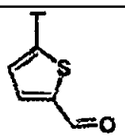
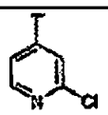
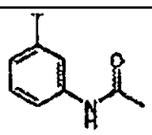


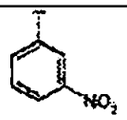
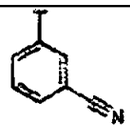
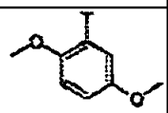
Tabla 1. Ejemplos representativos sintentizados como se describió para el 4-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato acetato 0.25

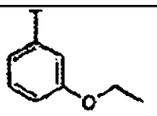
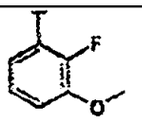
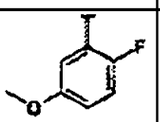
Ej	Nombre Químico	R'	R"	[M-H] m/z	RMN-^{1}H
125	4-[2-amino-4-(5'-cloro-2'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato 0.25 acetato	CH_3SO_3		498,500	δ 7.63-7.57 (m, 3 H), 7.48-7.42 (m, 1 H), 7.38 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1 H) superpuesto con 7.37-7.33 (m, 2 H), 7.33-7.27 (m, 2 H), 7.22 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 7.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.72 (br s, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.35 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H), 1.91 (s, 0.48 H)

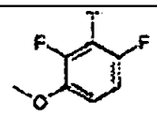
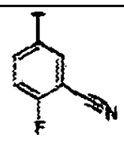
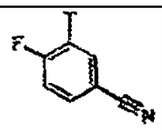
126	4-[2-amino-4-(5'-fluoro-2'-metilbifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato	CH_3SO_3		466	δ 7.58 (d, *J* = 8.53 Hz, 2 H), 7.50-7.45 (m, 1 H), 7.45-7.37 (m, 2 H), 7.35-7.27 (m, 3 H), 7.24 (d, *J* = 7.28 Hz, 1 H), 7.14-7.06 (m, 1 H), 7.00-6.95 (m, 1 H), 6.71 (br s, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H), 2.11(s, 3 H)
127	Metil 3'-(2-amino-1-metil-4-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)bifenil-3-carboxilato	CH_3SO_3		492	δ 8.09 (s, 1 H), 7.96 (d, *J* = 7.78 Hz, 1 H), 7.85 (d, *J* = 8.28 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.63 (t, *J* = 7.78 Hz, 1 H) superpuesto con 7.62-7.54 (m, 4 H), 7.45 (t, *J* = 7.65 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J* = 8.53 Hz, 2 H), 6.77 (br s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.35 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H)
128	4-{2-amino-4-[3-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato	CH_3SO_3		480 $[M+H]^+$	δ 7.68 (s, 1 H), 7.59 (d, *J* = 8.53 Hz, 2 H), 7.48-7.41 (m, 2 H), 7.39-7.33 (m, 1 H), 7.28 (d, *J* = 8.78 Hz, 2 H), 7.09 (s, 1 H), 7.00 (s, 2 H), 6.72 (br s, 2 H), 6.05 (s, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H)

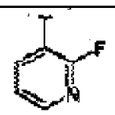
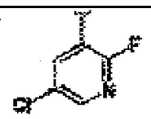
129	4-{2-amino-4-[3-(1*H*-indol-5-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato 0.25 acetato	CH_3SO_3		473	δ 11.13 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.71-7.69 (m, 1 H), 7.61 (d, *J* = 8.78 Hz, 2 H), 7.52 (d, *J* = 7.28 Hz, 1 H), 7.46 (d, *J* = 8.53 Hz, 1 H), 7.43-7.34 (m, 3 H), 7.32-7.26 (m, 3 H), 6.73 (br s, 2 H), 6.50-6.48 (m, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H) , 1.90 (s, 0.68 H)
130	4-[2-amino-4-(3'-cianobifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato	CH_3SO_3		459	δ 8.02 (s, 1 H), 7.89 (d, *J* = 7.78 Hz, 1 H), 7.86-7.79 (m, 2 H), 7.68 (t, *J* = 7.78 Hz, 1 H), 7.64-7.54 (m, 4 H), 7.45 (t, *J* = 7.78 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J* = 8.78 Hz, 2 H), 6.75 (br s, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H)
131	4-{2-amino-1-metil-5-oxo-4-[3'-(trifluorometoxi)bifenil-3-il]-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato	CH_3SO_3		518	δ 7.78 (s, 1 H), 7.64-7.52 (m, 6 H), 7.49 (s, 1 H), 7.44 (t, *J* = 7.78 Hz, 1 H), 7.40-7.36 (m, 1 H), 7.29 (d, *J* = 8.78 Hz, 2 H), 6.75 (br s, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H)

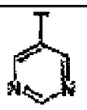
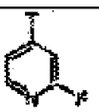
132	4-{2-amino-4-[3-(2-formil-3-tienil)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato	CH_3SO_3		468	δ 9.72 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H), 8.16 (dd, *J* = 5.0, 1.25 Hz, 1 H), 7.65-7.62 (m, 1 H), 7.62-7.56 (m, 3 H), 7.54-7.45 (m, 2 H), 7.36 (d, *J* = 5.02 Hz, 1 H), 7.32-7.27 (m, 2 H), 6.76 (br s, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H)
133	4-{2-amino-4-[3-(5-formil-2-tienil)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato	CH_3SO_3		468	δ 9.91 (s, 1 H), 8.03 (d, *J* = 4.02 Hz, 1 H), 7.88-7.86 (m, 1 H), 7.73-7.69 (m, 1 H), 7.63 (d, *J* = 3.76 Hz, 1 H), 7.61-7.53 (m, 3 H), 7.45 (t, *J* = 7.65 Hz, 1 H), 7.32-7.27 (m, 2 H), 6.79 (br s, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H)
134	4-{2-amino-4-[3-(2-cloropiridin-4-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato	CH_3SO_3		469,471	N/A
135	4-{4-[3'-(acetilamino)bifenil-3-il]-2-amino-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato 0.25 acetato	CH_3SO_3		491	δ 10.03 (s, 1 H), 7.78-7.71 (m, 2 H), 7.62-7.55 (m, 3 H), 7.52-7.34 (m, 4 H), 7.29 (d, *J* = 8.78 Hz, 2 H), 7.19 (d, *J* = 8.03 Hz, 1 H), 6.73 (br s, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H), 2.06 (s, 3 H), 1.88 (s, 0.67 H)

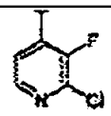
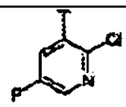
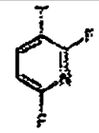
136	4-[2-amino-1-metil-4-(3'-nitrobifenil-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato	$CH_3CH_2CH_2SO_3$		507	δ 8.31 (s, 1 H), 8.23 (d, *J* = 8.03 Hz, 1 H), 8.03 (d, *J* = 7.78 Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.77 (t, *J* = 7.91 Hz, 1 H), 7.66 (d, *J* = 7.53 Hz, 1 H), 7.63-7.55 (m, 3 H), 7.48 (t, *J* = 7.78 Hz, 1 H), 7.26 (d, *J* = 8.78 Hz, 2 H), 6.78 (br s, 2H), 3.50-3.43 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 1.87-1.77 (m, 2 H), 1.01 (t, *J* = 7.53 Hz, 3 H)
137	4-[2-amino-4-(3'-cianobifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato	$CH_3CH_2CH_2SO_3$		N/A	δ 8.01 (s, 1 H), 7.89 (d, *J* = 8.03 Hz, 1 H), 7.86-7.78 (m, 2 H), 7.68 (t, *J* = 7.78 Hz, 1 H), 7.64-7.54 (m, 4 H), 7.45 (t, *J* = 7.78 Hz, 1 H), 7.26 (d, *J* = 8.78 Hz, 2 H), 6.75 (br s, 2H), 3.49-3.43 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 1.87-1.76 (m, 2 H), 1.01 (t, *J* = 7.40 Hz, 3 H)
138 a	4-[2-amino-4-(2',5'-dimetoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato	$CH_3CH_2CH_2SO_3$		522	δ 7.63-7.57 (m, 3 H), 7.43-7.37 (m, 1 H), 7.36-7.31 (m, 2 H), 7.27 (d, *J* = 8.78 Hz, 2 H), 7.01 (d, *J* = 9.03 Hz, 1 H), 6.89 (dd, *J* = 8.78, 3.01 Hz, 1 H), 6.76(d, *J* = 3.01 Hz, 1 H), 6.69 (br s, 2H), 3.72 (s, 3 H), 3.64 (s, 3 H), 3.49-3.43 (m, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 1.87-1.77 (m, 2 H), 1.01 (t, *J* = 7.40 Hz, 3 H)

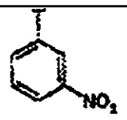
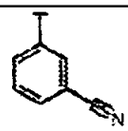
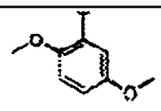
138 b	4-[2-amino-4-(3'-etoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato	CH_3CH_2 CH_2SO_3		506	δ 7.73 (s, 1 H), 7.59 (d, *J* = 8.53 Hz, 2 H), 7.52 (d, *J* = 7.53 Hz, 1 H), 7.50-7.45 (m, 1 H), 7.42-7.37 (m, 1 H) superpuesto con 7.36 (t, *J* = 7.96 Hz, 1 H), 7.26 (d, *J* = 8.78 Hz, 2 H), 7.08 (d, *J* = 7.53 Hz, 1 H), 7.05-7.02 (m, 1 H), 6.93 (dd, *J* = 8.03, 2.26 Hz, 1 H), 6.73 (br s, 2H), 4.07 (q, *J* = 7.03 Hz, 2 H), 3.49-3.43 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 1.87-1.76 (m, 2 H), 1.34 (t, *J* = 7.03 Hz, 3 H), 1.01 (t, *J* = 7.53 Hz, 3 H)
139	4-[2-amino-4-(2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato	CH_3CH_2 CH_2SO_3		510	δ 7.65 (s, 1 H), 7.58 (d, *J* = 8.53 Hz, 2 H), 7.52-7.47 (m, 1 H), 7.44-7.37 (m, 2 H), 7.26 (d, *J* = 8.53 Hz, 2 H), 7.23-7.14 (m, 2 H), 6.97-6.91 (m, 1 H), 6.73 (br s, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.49-3.43 (m, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 1.88-1.76 (m, 2 H), 1.01 (t, *J* = 7.40 Hz, 3 H)
140	4-[2-amino-4-(2'-fluoro-5'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato	CH_3CH_2 CH_2SO_3		510	δ 7.67 (s, 1 H), 7.58 (d, *J* = 8.78 Hz, 2 H), 7.52-7.47 (m, 1 H), 7.45-7.40 (m, 2 H), 7.29-7.18 (m, 3 H), 6.98-6.89 (m, 2 H), 6.73 (br s, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.49-3.43 (m, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 1.87-1.77 (m, 2 H), 1.01 (t, *J* = 7.40 Hz, 3 H)

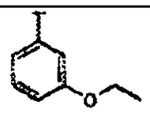
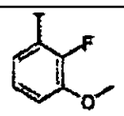
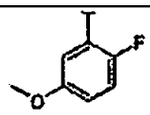
141	4-[2-amino-4-(2',6'-difluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato	CH_3CH_2 CH_2SO_3		530 $[M+H]^+$	δ 7.60-7.51 (m, 4 H), 7.44 (t, *J* = 7.65 Hz, 1 H), 7.34-7.30 (m, 1 H), 7.27 (d, *J* = 8.78 Hz, 2 H), 7.23-7.17 (m, 1 H), 7.16-7.10 (m, 1 H), 6.74 (br s, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.49-3.43 (m, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 1.87-1.76 (m, 2 H), 1.01 (t, *J* = 7.40 Hz, 3 H)
142	4-[2-amino-4-(3'-ciano-4'-fluorobifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato	CH_3CH_2 CH_2SO_3		505	δ 8.11 (dd, *J* = 6.15, 2.38 Hz, 1 H), 7.93 (ddd, *J* = 8.80, 5.10, 2.50 Hz, 1 H), 7.77 (dd, *J* = 1.90 Hz, 1 H), 7.69-7.53 (m, 5 H), 7.44 (t, *J* = 7.78 Hz, 1 H), 7.25 (d, *J* = 8.78 Hz, 2 H), 6.74 (br s, 2 H), 3.49-3.43 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 1.87-1.76 (m, 2 H), 1.01 (t, *J* = 7.40 Hz, 3 H)
143	4-[2-amino-4-(5'-ciano-2'-fluorobifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato	CH_3CH_2 CH_2SO_3		505	δ 8.00 (dd, *J* = 7.15, 2.13 Hz, 1 H), 7.97-7.92 (m, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.61-7.54 (m, 4 H), 7.51-7.45 (m, 2 H), 7.26 (d, *J* = 8.78 Hz, 2 H), 6.75 (br s, 2 H), 3.49-3.44 (m, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 1.87-1.76 (m, 2 H), 1.01 (t, *J* = 7.53 Hz, 3 H)

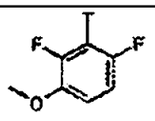
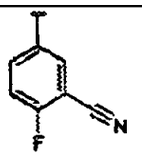
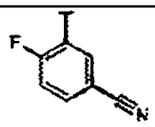
144	4-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato	CH_3CH_2 CH_2SO_3		463	δ 8.77 (d, *J* = 2.01 Hz, 1 H), 8.57 (dd, *J* = 4.77, 1.76 Hz, 1 H), 7.97-7.92 (m, 1 H), 7.79-7.77 (m, 1 H), 7.63-7.57 (m, 3 H), 7.54 (d, *J* = 8.03 Hz, 1 H), 7.51-7.42 (m, 2 H), 7.26 (d, *J* = 8.78 Hz, 2 H), 6.75 (br s, 2 H), 3.49-3.43 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 1.87-1.76 (m, 2 H), 1.01 (t, *J* = 7.40 Hz, 3 H)
145	4-{2-amino-4-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil propano-1-sulfonato	CH_3CH_2 CH_2SO_3		481	δ 8.26-8.22 (m, 1 H), 8.06-7.99 (m, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.61-7.53 (m, 3 H), 7.51-7.43 (m, 3 H), 7.26 (d, *J* = 8.78 Hz, 2 H), 6.75 (br s, 2 H), 3.49-3.43 (m, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 1.87-1.76 (m, 2 H), 1.01 (t, *J* = 7.53 Hz, 3 H)
146	4-{2-amino-4-[3-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil propano-1-sulfonato	CH_3CH_2 CH_2SO_3		515,517	δ 8.31 (dd, *J* = 2.51, 1.51 Hz, 1 H), 8.19 (dd, *J* = 8.53, 2.51 Hz, 1 H), 7.78-7.54 (m, 1 H), 7.61-7.56 (m, 3 H), 7.55-7.51 (m, 1 H), 7.50-7.44 (m, 1 H), 7.26 (d, *J* = 8.78 Hz, 2 H), 6.76 (br s, 2 H), 3.49-3.43 (m, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 1.87-1.77 (m, 2 H), 1.01 (t, *J* = 7.40 Hz, 3 H)

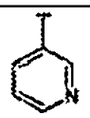
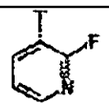
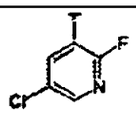
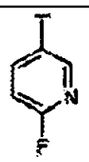
147	4-{2-amino-4-[3-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil propano-1-sulfonato	CH_3CH_2 CH_2SO_3		481	δ 8.41 (d, *J* = 2.01, 1 H), 8.18-8.11 (m, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.62-7.50 (m, 4 H) superpuesto con 7.50-7.42 (m, 1 H), 7.31-7.23 (m, 3 H), 6.75 (br s, 2 H), 3.49-3.43 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 1.87-1.77 (m, 2 H), 1.01 (t, *J* = 7.40 Hz, 3 H)
148	4-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-5-ilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato	CH_3CH_2 CH_2SO_3		N/A	δ 9.19 (s, 1 H), 9.01 (s, 2 H), 7.83-7.81 (m, 1 H), 7.67 (d, *J* = 7.78 Hz, 1 H), 7.63-7.56 (m, 3 H), 7.50 (t, *J* = 7.78 Hz, 1 H), 7.26 (d, *J* = 8.78 Hz, 2 H), 6.75 (br s, 2 H), 3.49-3.43 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 1.87-1.77 (m, 2 H), 1.01 (t, *J* = 7.53 Hz, 3 H)
149	4-{2-amino-4-[3-(2-fluoropiridin-4-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil propano-1-sulfonato	CH_3CH_2 CH_2SO_3		481	δ 8.31 (d, *J* = 5.27 Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.72 (d, *J* = 7.78 Hz, 1 H), 7.63 (d, *J* = 7.78 Hz, 1 H) superpuesto con 7.59 (d, *J* = 8.53 Hz, 2 H), 7.54 (d, *J* = 5.27 Hz, 1 H), 7.49 (t, *J* = 7.78 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.26 (d, *J* = 8.78 Hz, 2 H), 6.77 (br s, 2 H), 3.49-3.43 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 1.87-1.77 (m, 2 H), 1.01 (t, *J* = 7.40 Hz, 3 H)

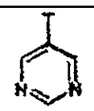
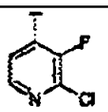
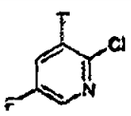
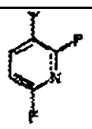
150	4-{2-amino-4-[3-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil propano-1-sulfonato	CH_3CH_2 CH_2SO_3		515,517	δ 8.33 (d, *J* = 5.02 Hz, 1 H), 7.82-7.79 (m, 1 H), 7.65 (d, *J* = 7.78 Hz, 1 H), 7.60-7.44 (m, 5 H), 7.27 (d, *J* = 8.78 Hz, 2 H), 6.77 (br s, 2 H), 3.49-3.43 (m, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 1.87-1.76 (m, 2 H), 1.01 (t, *J* = 7.40 Hz, 3 H)
151	4-{2-amino-4-[3-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil propano-1-sulfonato	CH_3CH_2 CH_2SO_3		N/A	δ 8.49 (d, *J* = 3.01 Hz, 1 H), 7.90 (dd, *J* = 8.53, 3.01 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.61-7.43 (m, 4 H), 7.41-7.36 (m, 1 H), 7.27 (d, *J* = 8.53 Hz, 2 H), 6.80-6.70 (m, 2 H), 3.49-3.43 (m, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 1.87-1.76 (m, 2 H), 1.01 (t, *J* = 7.53 Hz, 3 H)
152	4-{2-amino-4-[3-(2,6-difluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil propano-1-sulfonato	CH_3CH_2 CH_2SO_3		499	δ 8.27-8.19 (m, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.61-7.53 (m, 3 H), 7.49-7.43 (m, 2 H), 7.31-7.23 (m, 3 H), 6.75 (br s, 2 H), 3.49-3.43 (m, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 1.87-1.76 (m, 2 H), 1.01 (t, *J* = 7.53 Hz, 3 H)

153	4-[2-amino-1-metil-4-(3'-nitrobifenil-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato	$CH_3OCH_2CH_2SO_3$		523	δ 8.33-8.29 (m, 1 H), 8.25-8.20 (m, 1 H), 8.03 (d, *J* = 8.28 Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.77 (t, *J* = 8.03 Hz, 1 H), 7.66 (d, *J* = 7.53 Hz, 1 H), 7.62-7.55 (m, 3 H), 7.48 (t, *J* = 7.78 Hz, 1 H), 7.28 (d, *J* = 9.03 Hz, 2 H), 6.77 (br s, 2 H), 3.76 (s, 4 H), 3.27 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H)
154	4-[2-amino-4-(3'-cianobifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato	$CH_3OCH_2CH_2SO_3$		503	δ 8.01 (s, 1 H), 7.92-7.86 (m, 1 H), 7.86-7.82 (m, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.68 (t, *J* = 7.78 Hz, 1 H), 7.64-7.53 (m, 4 H), 7.45 (t, *J* = 7.65 Hz, 1 H), 7.27 (d, *J* = 8.78 Hz, 2 H), 6.75 (br s, 2 H), 3.76 (s, 4 H), 3.27 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H)
155	4-[2-amino-4-(2',5'-dimetoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato	$CH_3OCH_2CH_2SO_3$		538	δ 7.63-7.57 (m, 3 H), 7.40 (br s, 1 H), 7.36-7.31 (m, 2 H), 7.28 (d, *J* = 8.78 Hz, 2 H), 7.01 (d, *J* = 9.03 Hz, 1 H), 6.89 (dd, *J* = 8.78, 3.01 Hz, 1 H), 6.76 (d, *J* = 3.01 Hz, 1 H), 6.69 (br s, 2 H), 3.77 (s, 4 H), 3.72 (s, 3 H), 3.64 (s, 3 H), 3.28 (s, 3 H), 2.98 (s, 3 H)

156	4-[2-amino-4-(3'-etoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato	$CH_3OCH_2CH_2SO_3$		522	δ 7.73 (s, 1 H), 7.58 (d, *J* = 8.78 Hz, 2 H), 7.52 (d, *J* = 7.53 Hz, 1 H), 7.50-7.45 (m, 1 H), 7.42-7.37 (m, 1 H) superpuesto con 7.36 (t, *J* = 7.78 Hz, 1 H), 7.27 (d, *J* = 8.78 Hz, 2 H), 7.08 (d, *J* = 7.78 Hz, 1 H), 7.05-7.02 (m, 1 H), 6.93 (dd, *J* = 8.28, 2.01 Hz, 1 H), 6.73 (br s, 2 H), 4.07 (q, *J* = 7.03 Hz, 2 H), 3.76 (s, 4 H), 3.27 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H), 1.35 (t, *J* = 6.90 Hz, 3 H)
157	4-[2-amino-4-(2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato	$CH_3OCH_2CH_2SO_3$		526	δ 7.65 (s, 1 H), 7.58 (d, *J* = 8.78 Hz, 2 H), 7.52-7.47 (m, 1 H), 7.44-7.36 (m, 2 H), 7.27 (d, *J* = 8.78 Hz, 2 H), 7.25-7.14 (m, 2 H), 6.97-6.91 (m, 1 H), 6.73 (br s, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.76 (s, 4 H), 3.27 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H)
158	4-[2-amino-4-(2'-fluoro-5'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato	$CH_3OCH_2CH_2SO_3$		526	δ 7.67 (s, 1 H), 7.58 (d, *J* = 8.78 Hz, 2 H), 7.53-7.47 (m, 1 H), 7.45-7.40 (m, 2 H), 7.27 (d, *J* = 8.78 Hz, 2 H), 7.25-7.19 (m, 1 H), 6.99-6.90 (m, 2 H), 6.73 (br s, 2 H), 3.77 (s, 3 H) superpuesto con 3.77 (s, 4 H), 3.27 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H)

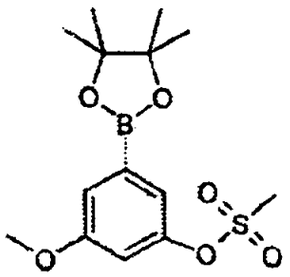
159	4-[2-amino-4-(2',6'-difluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato	$CH_3OCH_2CH_2SO_3$		544	δ 7.59-7.52 (m, 4 H), 7.44 (t, *J* = 7.78 Hz, 1 H), 7.34-7.30 (m, 1 H), 7.27 (d, *J* = 8.78 Hz, 2 H), 7.24-7.17 (m, 1 H), 7.16-7.10 (m, 1 H), 6.73 (br s, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.76 (s, 4 H), 3.27 (s, 3 H), 2.98 (s, 3 H)
160	4-[2-amino-4-(3'-ciano-4'-fluorobifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato	$CH_3OCH_2CH_2SO_3$		521	δ 8.11 (dd, *J* = 6.15, 2.38 Hz, 1 H), 7.93 (ddd, *J* = 8.78, 5.27, 2.51 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.65-7.53 (m, 5 H), 7.44 (t, *J* = 7.65 Hz, 1 H), 7.27 (d, *J* = 8.78 Hz, 2 H), 6.75 (br s, 2 H), 3.77 (s, 4 H), 3.27 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H)
161	4-[2-amino-4-(5'-ciano-2'-fluorobifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato	$CH_3OCH_2CH_2SO_3$		521	δ 8.19-8.15 (m, 0.5 H), 8.12-8.06 (m, 0.5 H), 8.00 (dd, *J* = 7.28, 2.01 Hz, 1 H), 7.97-7.92 (m, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.60-7.56 (m, 3H), 7.49-7.45 (m, 2 H), 7.27 (d, *J* = 8.78 Hz, 2 H), 6.74 (br s, 2 H), 3.76 (s, 4 H), 3.27 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H)

162	4-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato	$CH_3OCH_2CH_2SO_3$		479	δ 8.77 (d, *J* = 1.76 Hz, 1 H), 8.57 (dd, *J* = 4.77, 1.51 Hz, 1 H), 7.96-7.93 (m, 1 H), 7.79-7.77 (m, 1 H), 7.62-7.57 (m, 3 H), 7.56-7.41 (m, 3 H), 7.30-7.25 (m, 2 H), 6.75 (br s, 2 H), 3.76 (s, 4 H), 3.27 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H)
163	4-{2-amino-4-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil 2-metoxietanosulfonato	$CH_3OCH_2CH_2SO_3$		497	δ 8.24 (d, *J* = 4.77 Hz, 1 H), 8.06-7.99 (m, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.61-7.53 (m, 3 H), 7.52-7.43 (m, 3 H), 7.28 (d, *J* = 8.78 Hz, 2 H), 6.75 (br s, 2 H), 3.77 (s, 4 H), 3.27 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H)
164	4-{2-amino-4-[3-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil 2-metoxietanosulfonato	$CH_3OCH_2CH_2SO_3$		531,533	
165	4-{2-amino-4-[3-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil 2-metoxietanosulfonato	$CH_3OCH_2CH_2SO_3$		497	δ 8.42 (d, *J* = 2.26 Hz, 1 H), 8.18-8.11 (m, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.61-7.52 (m, 4 H), 7.45 (t, *J* = 7.65 Hz, 1 H), 7.30-7.24 (m, 3 H), 6.74 (br s, 2 H), 3.77 (s, 4 H), 3.27 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H)

166	4-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-5-ilfenil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato	$CH_3OCH_2CH_2SO_3$		480	δ 9.19 (s, 1 H), 9.01 (s, 2 H), 7.82 (s, 1 H), 7.67 (d, *J* = 7.53 Hz, 1 H), 7.63-7.56 (m, 3 H), 7.49 (t, *J* = 7.78 Hz, 1 H), 7.27 (d, *J* = 9.03 Hz, 2 H), 6.75 (br s, 2 H), 3.77 (s, 4 H), 3.27 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H)
167	4-{2-amino-4-[3-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil 2-metoxietanosulfonato	$CH_3OCH_2CH_2SO_3$		531,533	
168	4-{2-amino-4-[3-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil 2-metoxietanosulfonato	$CH_3OCH_2CH_2SO_3$		531,533	δ 8.49 (d, *J* = 3.01 Hz, 1 H), 7.90 (dd, *J* = 8.66, 2.89 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.60-7.54 (m, 3 H), 7.46 (t, *J* = 7.78 Hz, 1 H), 7.41-7.36 (m, 1 H), 7.28 (d, *J* = 8.78 Hz, 2 H), 6.74 (br s, 2 H), 3.77 (s, 4 H), 3.28 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H)
169	4-{2-amino-4-[3-(2,6-difluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil 2-metoxietanosulfonato	$CH_3OCH_2CH_2SO_3$		515	δ 8.27-8.19 (m, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.61-7.53 (m, 3 H), 7.49-7.43 (m, 2 H), 7.31-7.24 (m, 3 H), 6.75 (br s, 2 H), 3.77 (s, 4 H), 3.28 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H)

Ejemplo 170

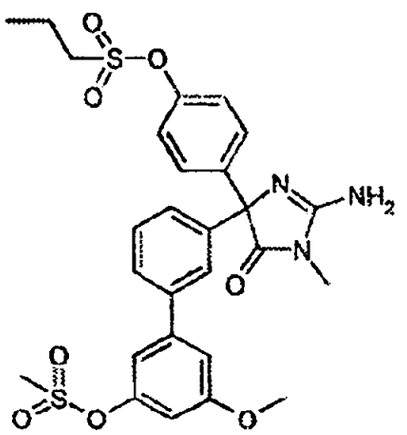
3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil metanosulfonato



A una solución agitada de 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (120 mg, 0.48 mmol) en diclorometano (3 mL) a 0 °C se le agregó trietilamina (58 mg, 0.58 mmol) seguida por cloruro de metanosulfonilo (71 mg, 0.62 mmol). La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó por 18 horas, y la mezcla resultante fue concentrada hasta sequedad *al vacío*. Purificado sobre columna de gel de sílice usando un gradiente de diclorometano/acetonitrilo, (100/0 a 90/10), como el eluyente. RMN-^{1}H ($CDCl_3$): δ 7.30 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3 H), 3.16 (s, 3 H), 1.35 (s, 12 H).

Ejemplo 171

4-(2-amino-4-(3'-metoxi-5'-[(metilsulfonilo)oxi]bifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)fenil propano-1-sulfonato



Una mezcla de 4-[2-amino-4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato (80 mg, 0.17 mmol), 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil metanosulfonato (73 mg, 0.22 mmol), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano aducto (14 mg, 0.017 mmol), carbonato de potasio (142 mg, 1.03 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3 mL) fue irradiada bajo una atmósfera de argón en un microondas a 150 °C por 2 h. Cuando se enfrió hasta temperatura ambiente, la mezcla fue filtrada y se agregó sulfóxido de dimetilo (500 µL). La solución fue concentrada *al vacío* para remover el tetrahidrofurano y se purificó mediante HPLC preparativa para dar 32 mg (32% de rendimiento) del compuesto del título: RMN-^{1}H (DMSO- d_6): δ 7.74 (s, 1 H), 7.61-7.51 (m, 4 H), 7.43 (t, J = 7.78 Hz, 1 H), 7.26 (d, J = 8.78 Hz, 2 H), 7.10-7.04 (m, 2 H), 6.96 (t, J = 2.13 Hz, 1 H), 6.75 (br s, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.49-3.43 (m, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H), 1.87-1.77 (m, 2 H), 1.01 (t, J = 7.40 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z* 588 $[M+1]^+$.

Ejemplos 172 – 175

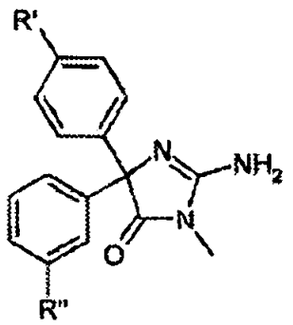
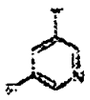
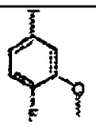
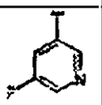
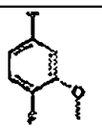


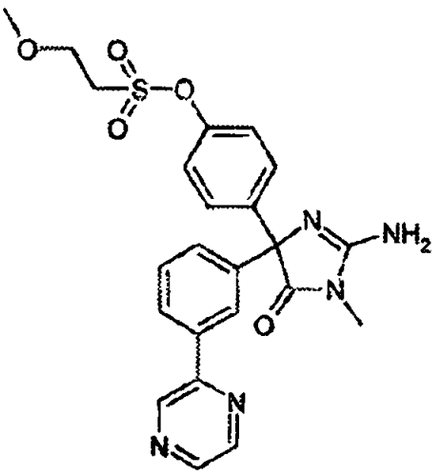
Tabla 2. Ejemplos representativos sintetizados como se describió para el 4-(2-amino-4-{3'-metoxi-5'-[(metilsulfonil)oxi]bifenil-3-il}-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)fenil propano-1-sulfonato

Ej	Nombre Químico	R'	R"	[M-H]⁻ m/z	RMN-^{1}H
172	4-{2-amino-4-[3-(5-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil propano-1-sulfonato	$CH_3CH_2CH_2SO_3$		481	δ 8.65 (s, 1 H), 8.59 (d, *J* = 2.51 Hz, 1 H), 7.94-7.89 (m, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.67-7.55 (m, 4 H), 7.47 (t, *J* = 7.65 Hz, 1 H), 7.26 (d, *J* = 8.53 Hz, 2 H), 6.75 (br s, 2 H), 3.49-3.43 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 1.87-1.76 (m, 2 H), 1.01 (t, *J* = 7.40 Hz, 3 H)
173	4-[2-amino-4-(4'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato	$CH_3CH_2CH_2SO_3$		510	δ 7.70 (s, 1 H), 7.61-7.52 (m, 3 H), 7.50-7.46 (m, 1 H), 7.40 (t, *J* = 7.65 Hz, 1 H), 7.32-7.23 (m, 4 H), 7.07-7.02 (m, 1 H), 6.73 (br s, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.49-3.43 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 1.87-1.76 (m, 2 H), 1.01 (t, *J* = 7.53 Hz, 3 H)
174	4-{2-amino-4-[3-(5-fluoropiridin-3-il)-fenil]1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil 2-metoxietanosulfonato	$CH_3OCH_2CH_2SO_3$		497	δ 8.67-8.64 (m, 1 H), 8.59 (d, *J* = 2.76 Hz, 1 H), 7.95-7.89 (m, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.67-7.55 (m, 4 H), 7.47 (t, *J* = 7.65 Hz, 1 H), 7.27 (d, *J* = 8.78 Hz, 2 H), 6.75 (br s, 2 H), 3.77 (s, 4 H), 3.27 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H)

175	4-[2-amino-4-(4'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato	$CH_3OCH_2CH_2SO_3$		526	δ 7.70 (s, 1 H), 7.61-7.51 (m, 3 H), 7.51-7.45 (m, 1 H), 7.40 (t, *J* = 7.65 Hz, 1 H), 7.32-7.24 (m, 4 H), 7.08-7.02 (m, 1 H), 6.73 (br s, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.76 (s, 4 H), 3.27 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H)

Ejemplo 176

4-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirazin-2-ilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato acetato 0.25

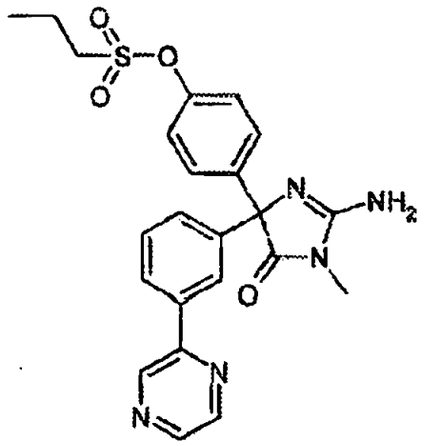


Se agregó tetrahidrofurano anhidro (3 mL) a 4-[2-amino-4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato (75 mg, 0.16 mmol), 2-(tributilestanil)pirazina (86 mg, 0.23 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (5.5 mg, 0.008 mmol), y la mezcla fue irradiada bajo una atmósfera de argón en un microondas a 130 °C por 1 h. Cuando se enfrió hasta temperatura ambiente, la mezcla fue filtrada y el solvente fue evaporado *al vacío*. El producto fue purificado mediante HPLC preparativa para dar 29 mg (31% de rendimiento) del compuesto del título: RMN-^{1}H (DMSO-d_6): δ 9.16 (d, J

= 1.51 Hz, 1 H), 8.73-8.70 (m, 1 H), 8.61 (d, J = 2.51 Hz, 1 H), 8.32-8.29 (m, 1 H), 8.01-7.97 (m, 1 H), 7.64-7.60 (m, 1 H), 7.57 (d, J = 8.78 Hz, 2 H), 7.49 (t, J = 7.78 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 8.78 Hz, 2 H), 6.76 (br s, 2 H), 3.77 (s, 4 H), 3.27 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H), 1.89 (s, 0.85 H); MS (ES) *m/z* 480 $[M-H]^-$.

Ejemplo 177

4-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirazin-2-ilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato acetato 0.25

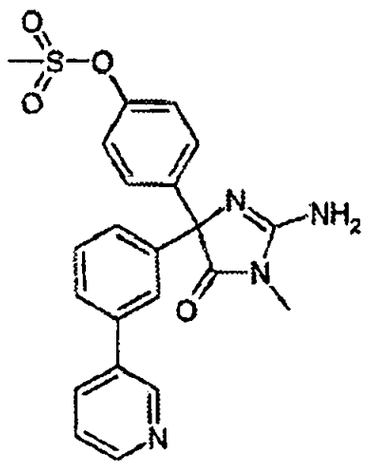


El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 176 en 36% de rendimiento, partiendo de 4-[2-amino-4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato. Purificación por HPLC preparativa: RMN-^{1}H (DMSO- d_6): δ 9.16 (d, J= 1.51 Hz, 1 H), 8.73-8.70 (m, 1 H), 8.61 (d, J = 2.51 Hz, 1 H), 8.33-8.30 (m, 1 H), 8.02-7.97 (m, 1 H), 7.64-7.60 (m, 1 H), 7.60-7.55 (m, 2 H), 7.49 (t, J= 7.78 Hz, 1 H), 7.29-7.24 (m, 2 H), 6.76 (br s, 2 H), 3.49-3.44 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 1.90 (s, 0.86 H), 1.87-1.76 (m, 2 H), 1.01 (t. J= 7.40 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z* 464 $[M-H]^-$.

Ejemplo 178 y 179

(R)- y (S)-4-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato

Separación cromatográfica de los enantiómeros de 4-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato



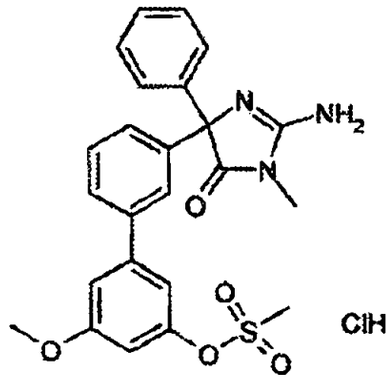
Se disolvió 4-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato (7.5 mg) en isopropanol (2 mL) y la solución resultante fue inyectada en una columna AD Chiralpak AD (21.2 x 250 mm), usando isopropanol:heptano (20:80) como eluyente a una velocidad de flujo de 16 mL/min. La detección fue monitoreada a 254 nm y los dos isómeros fueron recolectados y concentrados *al vacío*.

Isómero 1, ejemplo 178: se recolectaron 2.1 mg con configuración absoluta desconocida: MS (ESI) *m/z* 435 $[M-H]^-$.

Isómero 2, ejemplo 179: se recolectaron 2.1 mg con configuración absoluta desconocida: MS (ESI) *m/z* 435 $[M-H]^-$.

Ejemplo 180

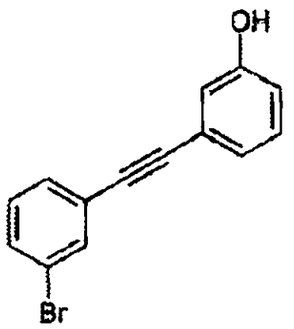
Clorhidrato de 3'-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 5 y la sal de la base se preparó como se describe en el Ejemplo 6 en 14% de rendimiento, partiendo de 2-amino-5-(3-bromo-fenil)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona y 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil metanosulfonato. El producto crudo fue purificado sobre cromatografía flash usando acetonitrilo/trietilamina, (90/10), como eluyente. La sal de clorhidrato formada se precipitó después de la adición de dietil éter. RMN-^{1}H (DMSO- d_6): δ 11.67 (s, 1 H), 9.61 (br s, 1 H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.56 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.49-7.41 (m, 4 H), 7.41-7.35 (m, 2 H), 7.22-7.19 (m, 1 H), 7.17-7.15 (m, 1 H), 6.99 (t, J= 2.1 Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.43 (s, 3 H), 3.20 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 466 $[M+1]^+$.

Ejemplo 181

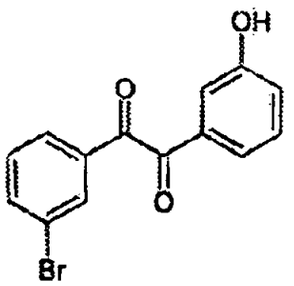
3-[(3-bromofenil)etinil]fenol



Una solución de 1-bromo-3-etinilbenceno (16.5 g, 90.9 mmol, descrito en Wettergren, J., Minidis, A. B. E. *Tetrahedron Letters.* **2003**, *44*, 7611-7612) en tetrahidrofurano anhidro (25 mL) se agregó a una solución de 3-yodofenol (19 g, 86.4 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (383 mg, 0.55 mmol), yoduro de cobre (I) (104 mg, 0.55 mmol) y trietilamina (75 mL, 538 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (125 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla se agitó por 10 minutos a 0 °C, se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Los solventes fueron evaporados *al vacío* y el residuo se dividió entre diclorometano (100 mL) y agua (100 mL). La fase orgánica fue lavada con agua (2x150 mL), salmuera (100 mL), secada sobre sulfato de magnesio y concentrada *al vacío*. La purificación mediante cromatografía de columna, usando 50 % de diclorometano en heptano como el eluyente, seguida por recristralización en diclorometano produjo 17.16 g (69 % de rendimiento) del compuesto del título: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 9.72 (s, 1 H), 7.77 - 7.74 (m, 1 H), 7.64 - 7.60 (m, 1 H), 7.57 - 7.54 (m, 1 H), 7.41 - 7.36 (m, 1 H), 7.26 - 7.20 (m, 1 H), 7.01 - 6.96 (m, 1 H), 6.94 - 6.91 (m, 1 H), 6.84 (ddd, J= 8.28, 2.51, 1.00 Hz, 1 H); MS (ES) *m/z* 271,273 $[M-H]^-$.

Ejemplo 182

1-(3-bromofenil)-2-(3-hidroxifenil)etan-1,2-diona

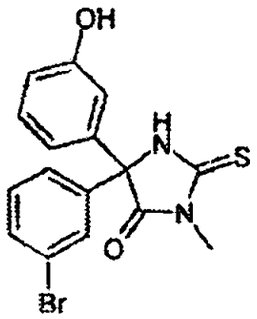


Una solución de 3-[(3-bromofenil)etinil]fenol (17.16 g, 62.83 mmol) y bicloruro de paladio(II) (1.11 g, 6.28 mmol) en sulfóxido de dimetilo (300 mL) se agitó a 140 °C por 5 h. Cuando se enfrió hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (900 mL) y se extrajo con dietil éter (3x200 mL). Los orgánicos

combinados fueron lavados con agua (400 mL) y salmuera (400 miL), secados sobre sulfato de magnesio y concentrados para dar 19.4 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título: MS (ES) *m/z* 303,305 $[M-H]^-$.

Ejemplo 183

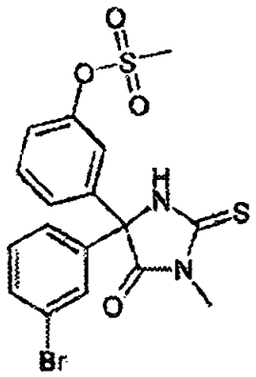
5-(3-bromofenil)-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona



Se agregó *N*-metiltioúrea (11.2 g, 124 mmol) a una solución de 1-(3-bromofenil)-2-(3-hidroxifenil)etan-1,2-diona (19.4 g, 62 mmol) en sulfóxido de dimetilo (62 mL) y se calentó hasta 100 °C. Se añadió lentamente una solución acuosa de hidróxido de potasio (1.5 M, 58 mL, 86.6 mmol) y la solución resultante se agitó a 100 °C por 10 min. Cuando se enfrió hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (300 mL), se agregó ácido clorhídrico 6M (50 mL) y la fase acuosa se extrajo con cloroformo (3x150 mL). Los orgánicos combinados fueron lavados con agua (250 mL), salmuera (250 mL), secados sobre sulfato de sodio y concentrados *al vacío*. La purificación mediante cromatografía de columna, usando 25 % de acetato de etilo en heptano como el eluyente, produjo 16.33 g (70% de rendimiento) del compuesto del título: MS (ES) *m/z* 375,377 $[M-H]^-$.

Ejemplo 184

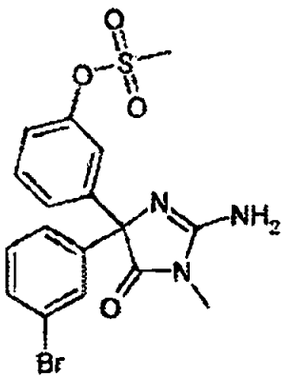
3-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil metanosulfonato



Se agregó cloruro de metanosulfonil (0.39 mL, 4.97 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de 5-(3-bromofenil)-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona (1.25 g, 3.31 mmol) y trietilamina (1.4 mL, 9.94 mmol) en diclorometano anhidro (30 mL) bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó por 1.5 h. Los solventes fueron evaporados *al vacío* y el residuo se disolvió en acetato de etilo que produjo la precipitación de la sal de trietilamina. La sal fue filtrada y el filtrado fue concentrado y purificado mediante cromatografía de columna, usando 5-40 % de acetato de etilo en heptano como el eluyente, para dar 940 mg (62% de rendimiento) del compuesto del título: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 11.72 (s, 1 H), 7.65 - 7.61 (m, 1 H), 7.58 (t, J= 8.03 Hz, 1 H), 7.50 (m, 1 H), 7.45 - 7.39 (m, 2 H), 7.39 - 7.33 (m, 2 H), 7.30 - 7.26 (m, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 3.18 (s, 3 H); MS (ES) *m/z* 453, 455 [M-H]$^-$.

Ejemplo 185

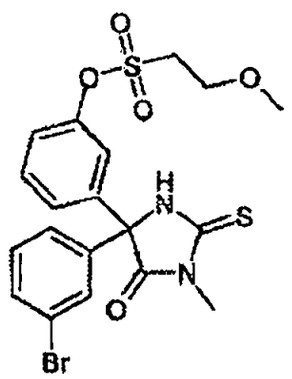
3-[2-amino-4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato



Una solución acuosa (70%) de hidroperóxido de t-butilo (3 mL, 31 mmol) se agregó a una solución de 3-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil metanosulfonato (940 mg, 2.06 mmol) en metanol (30 mL) y 33% de amoníaco (6 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 6 h. El metanol fue removido *al vacío*, el residuo se diluyó con agua (75 mL) y se extrajo con cloroformo (3x50 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (75 mL), secadas sobre sulfato de sodio y concentradas *al vacío* para dar 890 mg (99%) del compuesto del título: MS (ES) *m/z* 438, 440 $[M+H]^+$.

Ejemplo 186

3-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il] fenil 2-metoxietanosulfonato

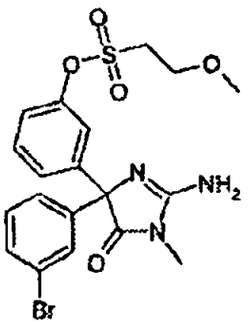


El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 184 en 71% de rendimiento, partiendo de 5-(3-bromofenil)-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-

2-tioxoimidazolidin-4-ona (y cloruro de 2-metoxietanosulfonilo (descrito en: Matlack A. S. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 729-731) excepto que la reacción se agitó por 1h: MS (ES) *m/z* 497,499 $[M-H]^-$.

Ejemplo 187

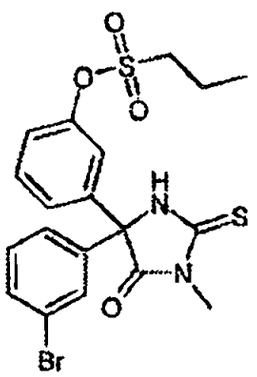
3-[2-amino-4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 185 en 77% de rendimiento, a partir de 3-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato, 33% de amoníaco e hidroperóixido de t-butilo: MS (ES) *m/z* 482, 484 $[M+H]^+$.

Ejemplo 188

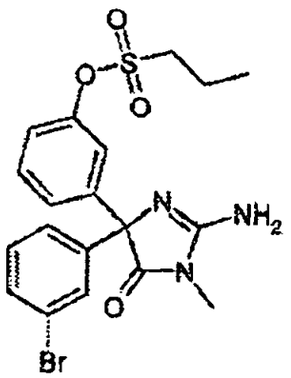
3-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil propano-1-sulfonato



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 184 en 94% de rendimiento, a partir de 5-(3- bromofenil)-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona y cloruro de propano-1-sulfonilo: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 11.73 (s, 1 H), 7.71 (m, 1 H), 7.66 - 7.55 (m, 2 H), 7.51 - 7.31 (m, 4 H), 7.27 - 7.22 (m, 1 H), 3.56 - 3.44 (m, 2 H), 3.18 (s, 3 H), 1.89 - 1.75 (m, 2 H), 1.05 - 0.95 (m, 3 H); MS (ES) *m/z* 481,483 $[M-H]^-$.

Ejemplo 189

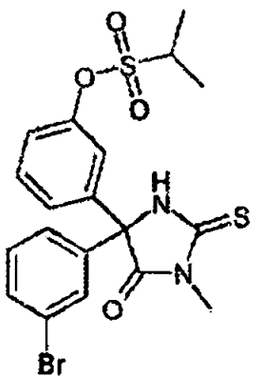
3-[2-amino-4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 185 en 94% de rendimiento, partiendo de 3-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil propano-1-sulfonato, 33% de amoníaco y t-butilhidroperóxido: MS (ES) *m/z* 466, 468 $[M+H]^+$.

Ejemplo 190

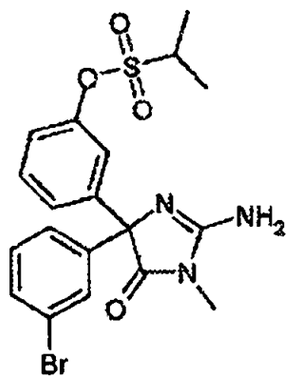
3-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil propano-2-sulfonato



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 184 en 55% de rendimiento, partiendo de 5-(3-bromofenil)-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona y cloruro de propano-2-sulfonilo, excepto que la mezcla de reacción se agitó por 3 h: MS (ES) *m/z* 481,483 $[M-H]^-$.

Ejemplo 191

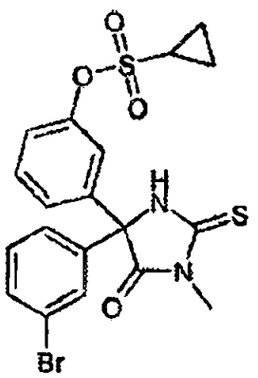
3-[2-amino-4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil propano-2-sulfonato



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 185 en 84% de rendimiento, partiendo de 3-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil propano-2-sulfonato, 33% de amoniaco e hidroperóxido de t-butilo: MS (ES) *m/z* 466, 468 $[M+H]^+$.

Ejemplo 192

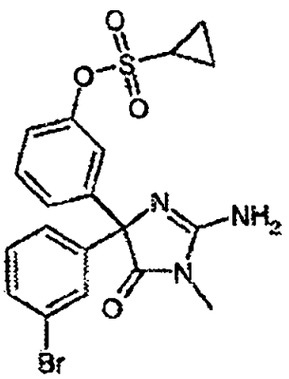
3-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil ciclopropanosulfonato



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 184 en 60% de rendimiento, partiendo de 5-(3-bromofenil)-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona (y cloruro de ciclopropanosulfonilo, excepto que la mezcla de reacción se agitó por 23 h: MS (ES) *m/z* 479, 481 $[M-H]^-$.

Ejemplo 193

3-[2-amino-4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil ciclopropanosulfonato

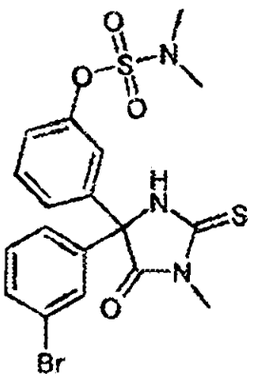


El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 185 en 93% de rendimiento, partiendo de 3-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-

tioxoimidazolidin-4-il]fenil ciclopropanosulfonato, 33% de amoníaco e hidroperóxido de t-butilo: MS (ES) *m/z* 462, 464 $[M+H]^+$.

Ejemplo 194

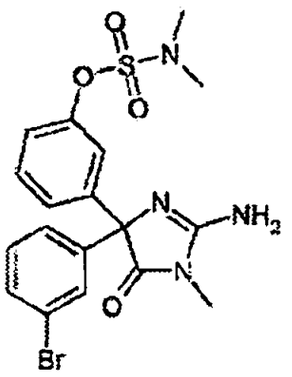
3-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil dimetilsulfamato



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 184 en 72% de rendimiento, partiendo de 5-(3-bromofenil)-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona y cloruro de dimetilsulfamoilo, excepto que la mezcla de reacción se agitó durante el fin de semana: MS (ES) *m/z* 482, 484 $[M-H]^-$.

Ejemplo 195

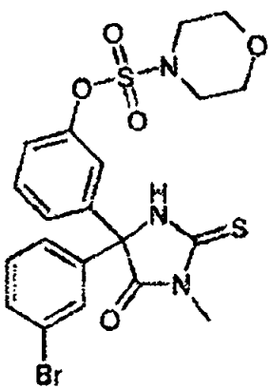
3-[2-amino-4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil dimetilsulfamato



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 185 en 93% de rendimiento, partiendo de 3-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil dimetilsulfamato, 33% de amoníaco e hidroperóxido de t-butilo: MS (ES) *m/z* 467, 469 $[M+H]^+$.

Ejemplo 196

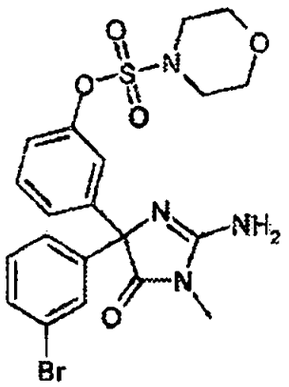
3-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil morfolin-4-sulfonato



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 184 en 34% de rendimiento, partiendo de 5-(3-bromofenil)-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona y cloruro de morfolin-4-sulfonilo, excepto que la mezcla de reacción se agitó durante la noche: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 11.75 (s, 1 H), 7.65 - 7.54 (m, 2 H), 7.54 - 7.47 (m, 1 H), 7.45 - 7.33 (m, 4 H), 7.32 - 7.26 (m, 1 H), 3.64 - 3.57 (m, 4 H), 3.27 - 3.22 (m, 4 H), 3.18 (s, 3 H); MS (ES) *m/z* 524, 526 $[M-H]^-$.

Ejemplo 197

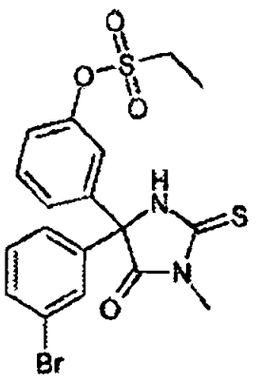
3-[2-amino-4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil morfolin-4-sulfonato



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 185 en 85% de rendimiento, partiendo de 3-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil morfolin-4-sulfonato, 33% de amoníaco e hidroperóxido de t-butilo: MS (ES) *m/z* 509, 511 $[M+H]^+$.

Ejemplo 198

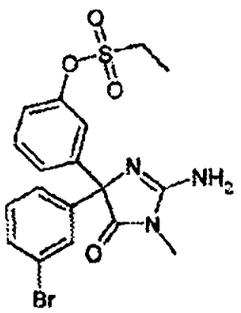
3-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil etanosulfonato



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 184 en 88% de rendimiento, partiendo de 5-(3-bromofenil)-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona y cloruro de etanosulfonilo: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 11.73 (s, 1 H), 7.64 - 7.61 (m, 1 H), 7.57 (t, J= 8.03 Hz, 1 H), 7.50 - 7.48 (m, 1 H), 7.48 - 7.44 (m, 1 H), 7.42 - 7.32 (m, 3 H), 7.26 (t, J= 2.01 Hz, 1 H), 3.58 - 3.50 (m, 2 H), 3.18 (s, 3 H), 1.37 - 1.29 (m, 3 H); MS (ES) *m/z* 467, 469 $[M-H]^-$.

Ejemplo 199

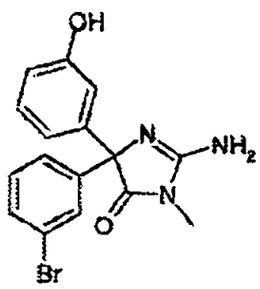
3-[2-amino-4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil etanosulfonato



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 185 en 87% de rendimiento, partiendo de 3-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil etanosulfonato, 33% de amoníaco y t-butilhidroperóxido. Purificado mediante cromatografía de columna, usando una mezcla de amoníaco al 10% 0.1 M en metanol y 90% de diclorometano como el eluyente: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 7.62 - 7.58 (m, 1 H), 7.50 - 7.42 (m, 4 H), 7.42 - 7.38 (m, 1 H), 7.32 - 7.27 (m, 1 H), 7.25 - 7.20 (m, 1 H), 6.83 (br. s., 2 H), 3.50 (q, J= 7.28 Hz, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 1.37 - 1.31 (m, 3 H); MS (ES) *m/z* 450, 452 $[M-H]^-$.

Ejemplo 200

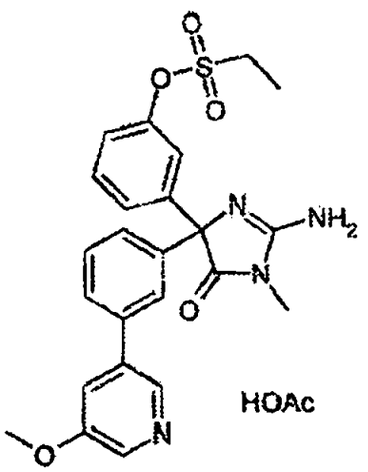
2-amino-5-(3-bromofenil)-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 185 en 57% de rendimiento, partiendo de 5-(3-bromofenil)-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona, 33% de amoníaco y t-butilhidroperóxido. Purificada mediante cromatografía de columna, usando una mezcla de amoniaco al 10% 0.1 M en metanol y 90% de diclorometano como el eluyente: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 9.33 (br. s., 1 H), 7.62 - 7.59 (m, 1 H), 7.49 - 7.39 (m, 2 H), 7.28 (m, 1 H), 7.07 (m, 1 H), 6.86 - 6.81 (m, 2 H), 6.69 (br. s, 2 H), 6.63 - 6.58 (m, 1 H), 2.98 (s, 3 H); MS (ES) *m/z* 360, 362 $[M+H]^+$.

Ejemplo 201

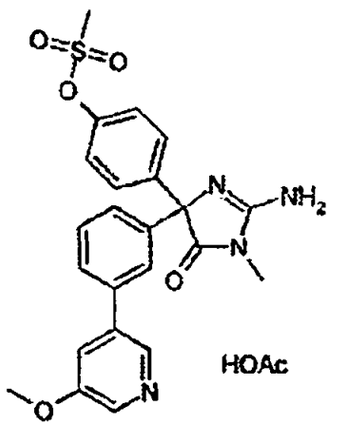
3-{2-amino-4-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil etanosulfonato acetato 0.75



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 171 en 14% de rendimiento, partiendo de 2-amino-5-(3-bromofenil)-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona. Purificado por HPLC preparativa y liofilizado: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 8.34 (d, J= 1.76 Hz, 1 H), 8.30 (d, J= 2.76 Hz, 1 H), 7.71 - 7.74 (m, 1 H), 7.61 (d, J= 7.53 Hz, 1 H), 7.50 - 7.56 (m, 2 H), 7.42 - 7.48 (m, 4 H), 7.19 - 7.25 (m, 1 H), 6.82 (br. s., 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.46 - 3.53 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 1.91 (s, 1H), 1.34 (t, J= 7.28 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z* 479 $[M-H]^-$.

Ejemplo 202

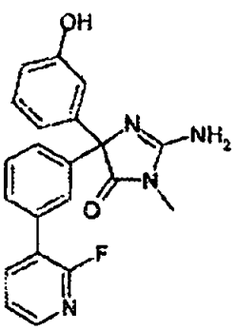
4-{2-amino-4-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato ácido acético



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 171 en 16% de rendimiento, partiendo de 4-[2-amino-4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato. Purificado mediante HPLC preparativa y liofilizado: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 8.34 (d, J= 2.01 Hz, 1 H), 8.30 (d, J= 2.76 Hz, 1 H), 7.79 - 7.76 (m, 1 H), 7.63 - 7.58 (m, 3 H), 7.56 - 7.52 (m, 1 H), 7.49 - 7.42 (m, 2 H), 7.31 - 7.27 (m, 2 H), 6.77 (br. s., 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.35 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H), 1.91 (s, 3 H); MS (ES) *m/z* 465 $[M-H]^-$.

Ejemplo 203

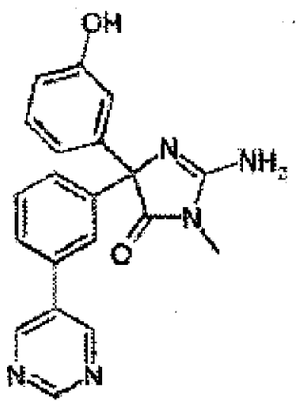
2-amino-5-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 171 en 67% de rendimiento, partiendo de 2-amino-5-(3-bromofenil)-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona. Purificado mediante cromatografía de columna, usando una mezcla de amoníaco al 10% 0.1 M en metanol y 90% de diclorometano como el eluyente: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 9.33 (s, 1 H), 8.28 - 8.23 (m, 1 H), 8.04 - 7.98 (m, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.58 - 7.39 (m, 4 H), 7.13 - 7.05 (m, 1 H), 6.93 - 6.82 (m, 2 H), 6.65 - 6.59 (m, 1 H), 2.99 (s, 3 H); MS (ES) *m/z* 377 $[M+H]^+$.

Ejemplo 204

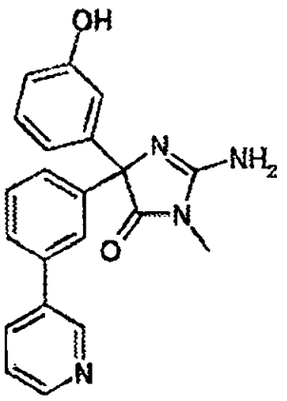
2-amino-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-5-(3-pirimidin-5-ilfenil)-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 171 en 39% de rendimiento, partiendo de 2-amino-5-(3-bromofenil)-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona. Purificado mediante cromatografía de columna, usando una mezcla de amoníaco al 10% 0.1 M en metanol y 90% de diclorometano como el eluyente: MS (ES) *m/z* 360 $[M+H]^+$.

Ejemplo 205

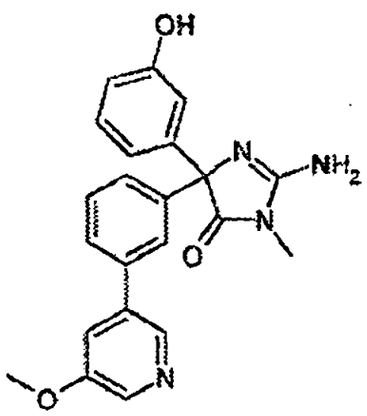
2-amino-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-5-(3-piridin-3-ilfenil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 171 en 38% de rendimiento, partiendo de 2-amino-5-(3-bromofenil)-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona. Purificado mediante cromatografía de columna, usando una mezcla de amoniaco al 10% 0.1 M en metanol y 90% de diclorometano como el eluyente: MS (ES) *m/z* 359 $[M+H]^+$.

Ejemplo 206

2-amino-5-(3-hidroxifenil)-5-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona

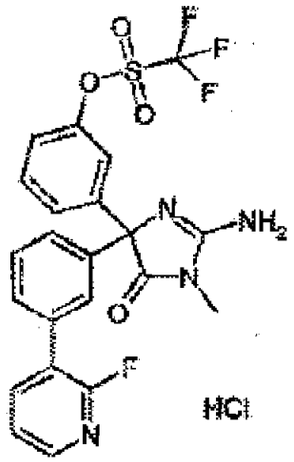


El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 171 en 19% de rendimiento, partiendo de 2-amino-5-(3-bromofenil)-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona. Purificado mediante

cromatografía de columna, usando una mezcla de amoníaco al 10% 0.1 M en metanol y 90% de diclorometano como el eluyente: MS (ES) *m/z* 389 $[M+H]^+$.

Ejemplo 207

Clorhidrato de 3-{2-amino-4-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil trifluorometanosulfonato

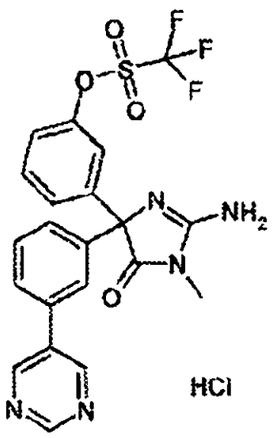


Una mezcla de 2-amino-5-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona (140 mg, 0.37 mmol), *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (133 mg, 0.37mmol), carbonato de potasio anhidro (310 mg, 2.22 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (4 mL) fue irradiada en un microondas a 120 °C por 7 min. La mezcla fue filtrada, el solvente fue evaporado y el residuo purificado mediante HPLC preparativa, para dar 32 mg de la base: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 8.29 - 8.19 (m, 2 H), 8.03 - 7.98 (m, 1 H), 7.70 - 7.67 (m, 2 H), 7.56 - 7.45 (m, 5 H), 7.40 (dd, J = 8.03, 2.01 Hz, 1 H), 6.85 (br s, 2 H), 3.01 -2.98 (m, 3 H).

La base se disolvió en diclorometano anhidro (3 mL) y se agregó ácido clorhídrico (1 M en dietil éter, 0.1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 min y el solvente fue evaporado para dar 91 mg (45% de rendimiento) del compuesto del título: MS (ES) *m/z* 509 $[M+H]^+$.

Ejemplo 208

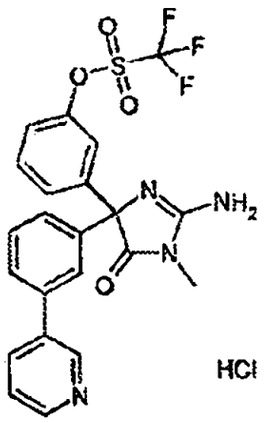
Clorhidrato de 3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-5-ilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil trifluorometanosulfonato



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 207 en 30% de rendimiento, partiendo de 2-amino-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-5-(3-pirimidin-5-ilfenil)-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona: RMN ^{1}H de base libre (DMSO-d_6) δ 9.19 (s, 1 H), 9.00 (s, 2 H), 7.77 - 7.75 (m, 1 H), 7.73 - 7.66 (m, 2 H), 7.60 - 7.57 (m, 1 H), 7.57 - 7.48 (m, 3 H), 7.43 - 7.39 (m, 1 H), 6.86 (br. s., 2 H), 3.01 (s, 3 H); MS (ES) *m/z* 492 $[M+H]^+$.

Ejemplo 209

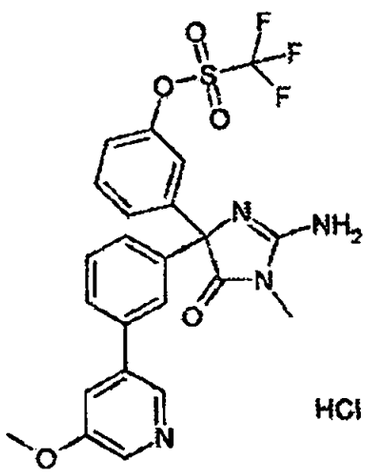
Clorhidrato de 3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il] fenil trifluorometanosulfonato



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 207 en 31% de rendimiento, partiendo de 2-amino-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-5-(3-piridin-3-ilfenil)-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona: RMN ^{1}H de la base libre (DMSO-d_6) δ 8.69 (d, J= 2.01 Hz, 1 H), 8.51 (dd, J = 4.77, 1.51 Hz, 1 H), 7.92 - 7.83 (m, 1 H), 7.69 - 7.60 (m, 2 H), 7.58 - 7.32 (m, 7 H), 6.83 (br. s., 2 H), 2.95 (s, 3 H); MS (ES) *m/z* 491 $[M+H]^+$.

Ejemplo 210

Clorhidrato de 3-{2-amino-4-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil trifluorometanosulfonato

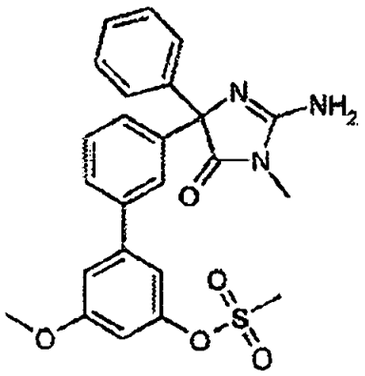


El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el Ejemplo 207 en 34% de rendimiento, partiendo de 2-amino-5-(3-hidroxifenil)-5-[3-(5-metoxipiridin-3 -il)fenil]-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona: RMN ^{1}H de base libre (DMSO-d_6) δ 8.32 (d, J= 15.66 Hz, 2 H), 7.73 - 7.61 (m, 3 H), 7.61 - 7.51 (m, 3 H), 7.51 - 7.41 (m, 3 H), 7.04 (br s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.03 (s, 3 H); MS (ES) *m/z* 521 $[M+H]^+$.

Ejemplos 211 y 212

Clorhidrato de (R)- y (S)-3'-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato

Separación cromatográfica de los enantiómeros de 3'-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-fenil-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il)-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato.



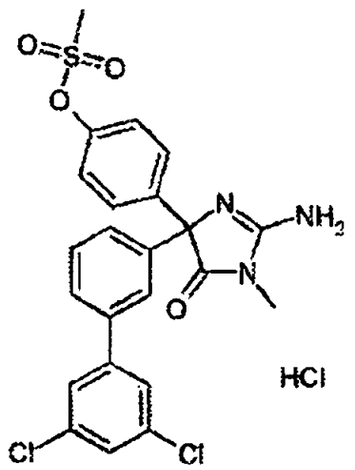
La base libre de 3'-(2-amino-1-metilo-5-oxo-4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato (1.02 g) se disolvió en metanol (50 mL) y la solución resultante fue inyectada (5 inyecciones separadas) en una columna OJ Chiralcel (4.6 x 250 mm), usando metanol como eluyente a una velocidad de flujo de 0.8 mL/min. La detección fue monitoreada a 254, 220 y 280 nm y los dos isómeros fueron recolectados y concentrados *al vacío*. El residuo se disolvió en se agregó diclorometano anhidro (4 mL) y ácido clorhídrico (1 M en dietil éter, 1 mL). La mezcla resultante se agitó por 5 min y se concentró mediante soplado de nitrógeno al vacío durante la noche.

Isómero 1, Ejemplo 211: se recolectaron 307 mg co configuración absoluta desconocida: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 11.73 (br s, 1 H), 9.61 (br s, 2 H), 7.76 (d, J= 7.78 Hz, 1 H), 7.72 - 7.69 (m, 1 H), 7.56 (t, J= 7.78 Hz5 1 H), 7.48 - 7.38 (m, 6 H), 7.22 - 7.20 (m, 1 H), 7.18 - 7.16 (m, 1 H), 7.00 - 6.97 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.43 (s, 3 H), 3.21 (s, 3 H).

Isómero 2, Ejemplo 212: se recolectaron 404 mg con configuración absoluta desconocida: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 11.75 (br. s., 1 H), 9.63 (br. s., 2 H), 7.76 (d, J= 7.78 Hz, 1 H), 7.72 - 7.69 (m, 1 H), 7.56 (t, J= 7.78 Hz, 1 H), 7.48 - 7.38 (m, 6 H), 7.22 - 7.20 (m, 1 H), 7.18 - 7.16 (m, 1 H), 6.99 (t, J= 2.26 Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.43 (s, 3 H), 3.21 (s, 3 H).

Ejemplo 213

Clorhidrato 4-[2-amino-4-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato

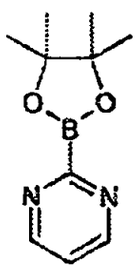


Una mezcla de 4-[2-amino-4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato (100 mg, 0.23 mmol), 2-(3,5-diclorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (81 mg, 0.3 mmol; descrito en: Jian-Yang; Tse. et al. *Science* **2002**, *295* (5553), 305-308), cloruro de [1,1'-

bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano aducto (19 mg, 0.02 mmol), carbonato de potasio (189 mg, 1.37 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3 mL) fue irradiada bajo una atmósfera de argón en un microondas a 130 °C por 2 h. Cuando se enfrió hasta temperatura ambiente, se agregó otro 2-(3,5-diclorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (50 mg, 0.18 mmol) y la mezcla de reacción se irradió bajo una atmósfera de argón en un microondas a 130 °C por 3 h. Cuando se enfrió hasta temperatura ambiente, la mezcla fue filtrada y purificada mediante HPLC preparativa para dar la sal de ácido acético: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 7.82 - 7.76 (m, 1 H), 7.65 - 7.55 (m, 7 H), 7.48 - 7.41 (m, 1 H), 7.33 - 7.26 (m, 2 H), 6.79 (br. s., 2 H), 3.35 (s, 3 H, oscurecido por H_2O), 3.00 (s, 3 H), 1.91 (s, 3 H). La sal de ácido acético se disolvió en diclorometano anhidro (1 mL) y se agregó ácido clorhídrico (1 M en dietil éter, 35 µL). La mezcla resultante fue concentrada mediante soplado de nitrógeno seguido por horno al vacío durante la noche para dar 18 mg (14% de rendimiento) del compuesto del título: MS (ES) *m/z* 504, 506 $[M+H]^+$.

Ejemplo 214

2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina



Una mezcla de 2-bromopirimidina (760 mg, 4.78 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (1.46 g, 5.74 mmol), diclorometano [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano aducto (114 mg, 0.14 mmol), acetato de potasio (1.41 g, 14.3 mmol) en 1,2-dimetoxietano (16 mL) y agua (1 mL) fue irradiada en un microondas a 150 °C por 15 min. Cuando se enfrió hasta temperatura ambiente, la mezcla fue evaporada *al vacío*,

suspendida en acetato de etilo, filtrada a través de celita, pasada a través de un tapón de sílice y se concentró *al vacío* para dar 660 mg (67% de rendimiento) del compuesto del título: MS (EI) *m/z* 207 $[M+1]^+$.

Ejemplos 215 – 246

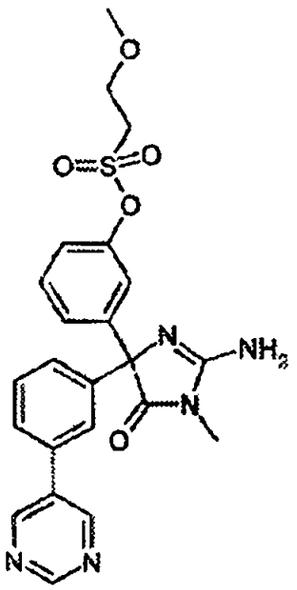
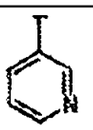
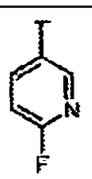
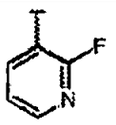
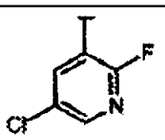
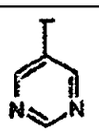
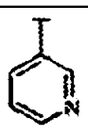
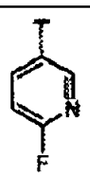
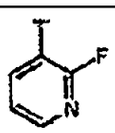
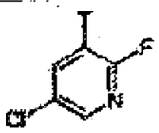
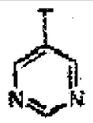
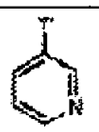
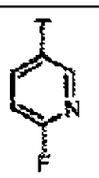


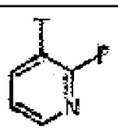
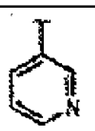
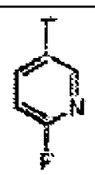
Tabla 3: Ejemplos representativos sintetizados como se describió para los ejemplos sintetizados como se describió para el 4-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato acetato 0.25.

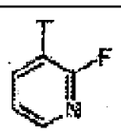
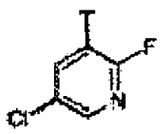
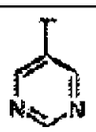
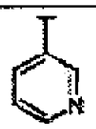
Ej	Nombre Químico	R''	R'''	[M-H] m/z	RMN-^{1}H
215	3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato		CH_3SO_3	N/A	8.79 - 8.74 (m, 1 H), 8.59 - 8.55 (m, 1 H), 7.97 - 7.91 (m, 1 H), 7.76 - 7.72 (m, 1 H), 7.62 - 7.39 (m, 7 H), 7.27 - 7.22 (m, 1 H), 6.79 (br. s., 2 H), 3.35 (s, 3 H, oscurecido por H_2O), 3.03 – 2.96 (s, 3 H)

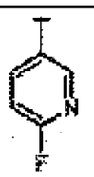
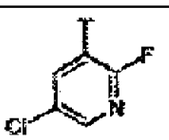
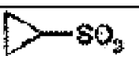
216	3-{2-amino-4-[3-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato		CH_3SO_3	455 $[M+H]^+$	8.43 - 8.38 (m, 1 H), 8.17 - 8.10 (m, 1 H), 7.73 - 7.69 (m, 1 H), 7.60 - 7.40 (m, 5 H), 7.30 - 7.22 (m, 3 H), 6.78 (br. s., 2 H), 3.35 (s, 3 H, oscurecido por H_2O), 3.03 – 2.96 (s, 3 H)
217	3-{2-amino-4-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato		CH_3SO_3	453	8.24 (d, J = 4.77 Hz, 1 H), 8.05 – 7.97 (m, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.56 - 7.51 (m, 2 H), 7.50 - 7.41 (m, 5 H), 7.27 - 7.22 (m, 1 H), 6.79 (br. s., 2 H), 3.35 (s, 3 H, oscurecido por H_2O), 2.99 (s, 3 H)
218	3-{2-amino-4-[3-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato		CH_3SO_3	487	8.33 - 8.29 (m, 1 H), 8.19 - 8.15 (m, 1 H), 7.74 - 7.70 (m, 1 H), 7.59 - 7.50 (m, 3 H), 7.49 - 7.40 (m, 3 H), 7.27 - 7.22 (m, 1 H), 6.79 (br. s., 2 H), 3.35 (s, 3 H, oscurecido por H_2O), 2.99 (s, 3 H)
219	3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-5-ilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato		CH_3SO_3	436	9.21 - 9.17 (m, 1 H), 9.02 – 8.99 (m, 1 H), 7.81 - 7.75 (m, 1 H), 7.70 - 7.65 (m, 1 H), 7.59 - 7.53 (m, 2 H), 7.53 - 7.41 (m, 3 H), 7.28 - 7.21 (m, 1 H), 6.79 (br. s., 2 H), 3.35 (s, 3 H, oscurecido por H_2O), 3.00 (s, 3 H)

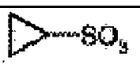
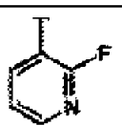
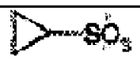
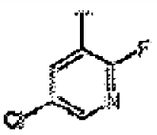
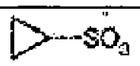
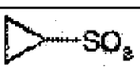
220	3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato		$CH_3CH_2CH_2SO_3$	463	8.77 - 8.73 (m, 1 H), 8.57 (dd, *J* = 4.77, 1.76 Hz, 1 H), 7.96 - 7.91 (m, 1 H), 7.76 - 7.71 (m, 1 H), 7.59 (d, *J* = 7.53 Hz, 1 H), 7.56 - 7.49 (m, 2 H), 7.49 - 7.41 (m, 4 H), 7.24 - 7.17 (m, 1 H), 6.78 (br. s., 2 H), 3.48 - 3.41 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 1.83 - 1.77 (m, 2 H), 0.98 (t, *J* = 7.53 Hz, 3 H)
221	3-{2-amino-4-[3-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil propano-1-sulfonato		$CH_3CH_2CH_2SO_3$	481	8.43 - 8.38 (m, 1 H), 8.17 - 8.10 (m, 1 H), 7.74 - 7.68 (m, 1 H), 7.60 - 7.50 (m, 3 H), 7.47 - 7.41 (m, 3 H), 7.30 - 7.25 (m, 1 H), 7.23 - 7.18 (m, 1 H), 6.79 (br. s., 2 H), 3.48 - 3.42 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 1.85 - 1.75 (m, 2 H), 1.01 - 0.96 (m, 3 H)
222	3-{2-amino-4-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil propano-1-sulfonato		$CH_3CH_2CH_2SO_3$	483 $[M+H]^+$	8.32 - 8.15 (m, 1 H), 8.11 - 7.95 (m, 1 H), 7.76 - 7.65 (m, 1 H), 7.59 - 7.51 (m, 2 H), 7.51 - 7.40 (m, 5 H), 7.27 - 7.15 (m, 1 H), 6.79 (br. s., 2 H), 3.48 - 3.42 (m, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 1.83 - 1.75 (m, 2 H), 1.00 - 0.96 (m, 3 H)

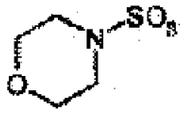
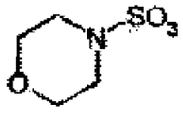
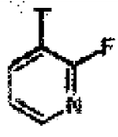
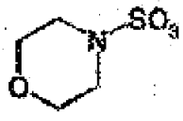
223	3-{2-amino-4-[3-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil propano-1-sulfonato		$CH_3CH_2CH_2SO_3$	515	8.33 - 8.29 (m, 1 H), 8.20 - 8.14 (m, 1 H), 7.74 - 7.70 (m, 1 H), 7.58 - 7.51 (m, 3 H), 7.49 - 7.41 (m, 3 H), 7.24 - 7.18 (m, 1 H), 6.80 (br. s., 2 H), 3.47 - 3.41 (m, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 1.85 - 1.76 (m, 2 H), 1.01 - 0.96 (m, 3 H)
224	3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-5-ilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato		$CH_3CH_2CH_2SO_3$	466 $[M+H]^+$	δ ppm 9.20 - 9.17 (s, 1 H), 9.00 (s, 2 H), 7.79 - 7.76 (m, 1 H), 7.70 - 7.65 (m, 1 H), 7.58 - 7.53 (m, 2 H), 7.52 - 7.41 (m, 3 H), 7.24 - 7.18 (m, 1 H), 6.80 (br. s., 2 H), 3.48 - 3.43 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 1.85 - 1.76 (m, 2 H), 1.01 - 0.96 (m, 3 H)
225	3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil propano-2-sulfonato		$(CH_3)_2CHSO_3$	463	δ ppm 8.79 - 8.74 (m, 1 H), 8.60 - 8.55 (m, 1 H), 7.97 - 7.91 (m, 1 H), 7.76 - 7.71 (m, 1 H), 7.62 - 7.57 (m, 1 H), 7.51 - 7.44 (m, 6 H), 7.22 - 7.16 (m, 1 H), 6.80 (br. s., 2 H), 3.73 - 3.64 (m, 1 H), 3.00 (s, 3 H), 1.41 - 1.38 (m, 6 H)
226	3-{2-amino-4-[3-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil propano-2-sulfonato		$(CH_3)_2CHSO_3$	483 $[M+H]^+$	δ ppm 8.42 - 8.38 (m, 1 H), 8.17 - 8.10 (m, 1 H), 7.72 - 7.68 (m, 1 H), 7.59 - 7.49 (m, 4 H), 7.47 - 7.42 (m, 2 H), 7.30 - 7.25 (m, 1 H), 7.22 - 7.16 (m, 1 H), 6.79 (br. s., 2 H), 3.73 - 3.64 (m, 1 H), 3.00 (s, 3 H), 1.41 - 1.38 (m, 6 H)

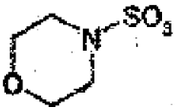
227	3-(2-amino-4-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)fenil propano-2-sulfonato		$(CH_3)_2CHSO_3$	481	8.25 - 8.23 (m, 1 H), 8.04 - 7.99 (m, 1 H), 7.71 - 7.67 (m, 1 H), 7.55 - 7.51 (m, 2 H), 7.49 - 7.40 (m, 5 H), 7.21 - 7.17 (m, 1 H), 6.79 (br. s., 2 H), 3.72 - 3.64 (m, 1 H), 2.99 (s, 3 H), 1.41 - 1.37 (m, 6 H)
228	3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-5-ilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil propano-2-sulfonato		$(CH_3)_2CHSO_3$	466 $[M+H]^+$	9.20 - 9.17 (s, 1 H), 9.00 (s, 2 H), 7.79 - 7.74 (m, 1 H), 7.70 - 7.65 (m, 1 H), 7.57 - 7.53 (m, 2 H), 7.52 - 7.47 (m, 2 H), 7.46 - 7.39 (m, 1 H), 7.22 - 7.17 (m, 1 H), 6.80 (br. s., 2 H), 3.74 - 3.65 (m, 1 H), 3.00 (s, 3 H), 1.42 - 1.38 (m, 6 H)
229	3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato		$CH_3OCH_2CH_2SO_3$	479	8.77 - 8.75 (m, 1 H), 8.58 - 8.56 (m, 1 H), 7.96 - 7.92 (m, 1 H), 7.76 - 7.74 (m, 1 H), 7.61 - 7.57 (m, 1 H), 7.55 - 7.50 (m, 2 H), 7.50 - 7.46 (m, 2 H), 7.40 - 7.46 (m, 2 H), 7.24 - 7.19 (m, 1 H), 6.78 (br. s., 2 H), 3.76 (s, 4 H), 3.25 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H)
230	3-(2-amino-4-[3-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)fenil 2-metoxietanosulfonato		$CH_3OCH_2CH_2SO_3$	499 $[M+H]^+$	8.43 - 8.39 (m, 1 H), 8.17 - 8.10 (m, 1 H), 7.74 - 7.70 (m, 1 H), 7.60 - 7.56 (m, 1 H), 7.54 - 7.50 (m, 2 H), 7.49 - 7.40 (m, 3 H), 7.30 - 7.26 (m, 1 H), 7.24 - 7.19 (m, 1 H), 6.78 (br. s., 2 H), 3.76 (s, 4 H), 3.25 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H)

231	3-{2-amino-4-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil 2-metoxietanosulfonato		$CH_3OCH_2CH_2SO_3$	497	8.26 - 8.21 (m, 1 H), 8.05 – 7.97 (m, 1 H), 7.72 - 7.67 (m, 1 H), 7.55 - 7.44 (m, 7 H), 7.25 - 7.18 (m, 1 H), 6.78 (br. s., 2 H), 3.75 (s, 4 H), 3.25 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H)
232	3-{2-amino-4-[3-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil 2-metoxietanosulfonato acetato		$CH_3OCH_2CH_2SO_3$	533 $[M+H]^+$	8.29 - 8.33 (m, 1 H), 8.14 - 8.19 (m, 1 H), 7.70 - 7.74 (m, 1 H), 7.48 - 7.58 (m, 3 H), 7.39 - 7.48 (m, 2 H), 7.19 - 7.24 (m, 1 H), 6.75 - 6.87 (m, 1 H), 3.75 (s, 4 H), 3.25 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H), 1.90 (s, 3 H)
233	3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-5-ilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato		$CH_3OCH_2CH_2SO_3$	480	9.19 (s, 1 H), 9.00 (s, 2 H), 7.80 - 7.76 (m, 1 H), 7.70 - 7.65 (m, 1 H), 7.58 - 7.47 (m, 4 H), 7.46 - 7.40 (m, 1 H), 7.24 - 7.19 (m, 1 H), 6.79 (br. s., 2 H), 3.76 (s, 4 H), 3.25 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H)
234	3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil dimetilsulfamato		$(CH_3)_2NSO_3$	464	8.77 - 8.73 (m, 1 H), 8.58 - 8.55 (m, 1 H), 7.95 - 7.91 (m, 1 H), 7.74 - 7.71 (m, 1 H), 7.62 - 7.57 (m, 1 H), 7.53 - 7.42 (m, 6 H), 7.22 - 7.17 (m, 1 H), 6.79 (br. s., 2 H), 3.00 (s, 3 H), 2.82 (s, 6 H)

235	3-{2-amino-4-[3-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil dimetilsulfamato		$(CH_3)_2NSO_3$	482	8.42 - 8.38 (m, 1 H), 8.16 - 8.09 (m, 1 H), 7.72 - 7.68 (m, 1 H), 7.60 - 7.56 (m, 1 H), 7.54 - 7.50 (m, 2 H), 7.47 - 7.39 (m, 3 H), 7.31 - 7.25 (m, 1 H), 7.22 - 7.17 (m, 1 H), 6.79 (br. s., 2 H), 3.00 (s, 3 H), 2.82 (s, 6 H)
336	3-{2-amino-4-[3-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil dimetilsulfamato		$(CH_3)_2NSO_3$	518 $[M+H]^+$	8.33 - 8.30 (m, 1 H), 8.18 - 8.14 (m, 1 H), 7.73 - 7.70 (m, 1 H), 7.57 - 7.47 (m, 5 H), 7.45 - 7.41 (m, 1 H), 7.22 - 7.17 (m, 1 H), 6.80 (br. s., 2 H), 2.99 (s, 3 H), 2.82 (s, 6 H)
337	3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-5-ilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil dimetilsulfamato		$(CH_3)_2NSO_3$	465	9.19 (s, 1 H), 8.99 (s, 2 H), 7.78 - 7.75 (m, 1 H), 7.69 - 7.65 (m, 1 H), 7.57 - 7.47 (m, 4 H), 7.42 (t, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.23 - 7.17 (m, 1 H), 6.80 (br. s., 2 H), 3.01 (s, 3 H), 2.85 (s, 6 H)
238	3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil ciclopropanosulfonato			461	8.77 - 8.74 (m, 1 H), 8.57 (dd, J = 4.77, 1.76 Hz, 1 H), 7.96 - 7.91 (m, 1 H), 7.75 - 7.70 (m, 1 H), 7.62 - 7.58 (m, 1 H), 7.53 - 7.43 (m, 6 H), 7.25 - 7.21 (m, 1 H), 6.78 (br. s., 2 H) 3.00 (s, 3 H), 2.99 (s, 1 H), 1.11 - 1.03 (m, 2 H), 0.98 - 0.90 (m, 2 H)

239	3-{2-amino-4-[3-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil ciclopropanosulfonato			481 [M+H]$^+$	8.42 - 8.38 (m, 1 H), 8.16 - 8.09 (m, 1 H), 7.72 - 7.68 (m, 1 H), 7.61 - 7.55 (m, 1 H), 7.55 - 7.49 (m, 3 H), 7.47 - 7.40 (m, 2 H), 7.30 - 7.25 (m, 1 H), 7.25 - 7.20 (m, 1 H), 6.78 (br. s., 2 H), 3.00 (s, 3 H), 2.99 (s, 1 H), 1.09 - 1.05 (m, 2 H), 0.95 - 0.91 (m, 2 H)
240	3-{2-amino-4-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil ciclopropanosulfonato			479	8.26 - 8.21 (m, 1 H), 8.04 - 7.97 (m, 1 H), 7.70 - 7.66 (m, 1 H), 7.55 - 7.50 (m, 2 H), 7.50 - 7.41 (m, 5 H), 7.25 - 7.21 (m, 1 H), 6.78 (br. s., 2 H), 3.00 (s, 3 H), 2.99 (s, 1 H), 1.10 - 1.04 (m, 2 H), 0.95 - 0.90 (m, 2 H),
241	3-{2-amino-4-[3-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil ciclopropanosulfonato			N/A	8.33 - 8.30 (m, 1 H), 8.16 (dd, *J* = 8.53, 2.51 Hz, 1 H), 7.73 - 7.69 (m, 1 H), 7.58 - 7.46 (m, 5 H), 7.46 - 7.40 (m, 1 H), 7.25 - 7.21 (m, 1 H), 6.79 (br. s., 2 H), 3.00 (s, 3 H), 2.99 (s, 1 H), 1.11 - 1.05 (m, 2 H), 0.95 - 0.91 (m, 2 H)
242	3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-5-ilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil ciclopropanosulfonato			462	9.21 - 9.17 (s, 1 H), 9.08 (s, 2 H), 7.78 - 7.75 (m, 1 H), 7.70 - 7.65 (m, 1 H), 7.56 - 7.49 (m, 3 H), 7.47 - 7.42 (m, 2 H), 7.32 - 7.21 (m, 1 H), 6.84 - 6.75 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 2.99 (s, 1 H), 1.12 - 1.05 (m, 2 H), 0.97 - 0.90 (m, 2 H)

243	3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil morfolin-4-sulfonato			506	8.77 - 8.74 (m, 1 H), 8.57 (dd, *J* = 4.77, 1.51 Hz, 1 H), 7.96 - 7.91 (m, 1 H), 7.76 - 7.71 (m, 1 H), 7.62 - 7.56 (m, 1 H), 7.55 - 7.43 (m, 6 H), 7.25 - 7.18 (m, 1 H), 6.80 (br. s., 2 H), 3.58 - 3.54 (m, 4 H), 3.22 - 3.19 (m, 4 H), 3.00 (s, 3 H)
244	3-{2-amino-4-[3-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil morfolin-4-sulfonato			524	8.42 - 8.38 (m, 1 H), 8.16 - 8.10 (m, 1 H), 7.73 - 7.69 (m, 1 H), 7.60 - 7.56 (m, 1 H), 7.54 - 7.50 (m, 2 H), 7.49 - 7.43 (m, 3 H), 7.30 - 7.25 (m, 1 H), 7.24 - 7.19 (m, 1 H), 6.79 (br. s., 2 H), 3.58 - 3.55 (m, 4 H), 3.22 - 3.19 (m, 4 H), 3.00 (s, 3 H)
245	3-{2-amino-4-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil morfolin-4-sulfonato			524	8.25 - 8.21 (m, 1 H), 8.01 (ddd, *J* = 10.29, 7.53, 2.01 Hz, 1 H), 7.71 - 7.68 (m, 1 H), 7.55 - 7.50 (m, 2 H), 7.49 - 7.41 (m, 5 H), 7.24 - 7.19 (m, 1 H), 6.79 (br. s., 2 H), 3.58 - 3.55 (m, 4 H), 3.23 - 3.19 (m, 4 H), 3.00 (s, 3 H)

246	3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-5-ilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil morfolin-4-sulfonato			507	9.19 (s, 1 H), 9.00 (s, 2 H), 7.80 - 7.76 (m, 1 H), 7.70 - 7.65 (m, 1 H), 7.57 - 7.53 (m, 2 H), 7.52 - 7.47 (m, 2 H), 7.46 - 7.40 (m, 1 H), 7.25 - 7.19 (m, 1 H), 6.80 (br. s., 2 H), 3.58 - 3.55 (m, 4 H), 3.23 - 3.19 (m, 4 H), 3.01 (s, 3 H)

Ejemplos 247 – 257

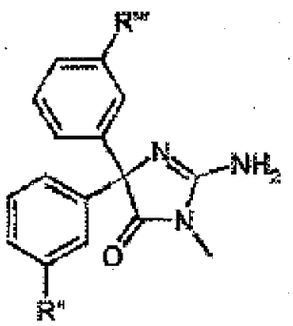
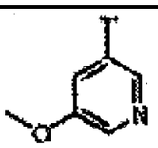
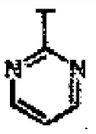
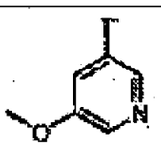
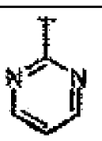
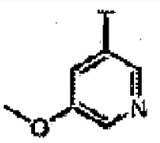
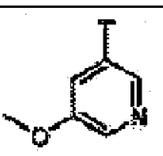
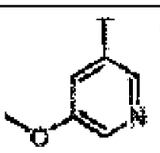
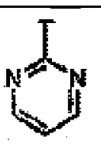
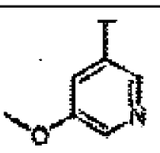
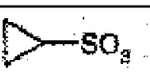
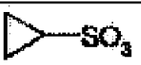


Tabla 4: Ejemplos representativos sintetizados como se describió para los ejemplos, se sintetizaron como se describió para el 4-(2-amino-4-{3'-metoxi-5'-[(metilsulfonil)oxi]bifenil-3-il}-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)fenil propano-1-sulfonato.

Ej	Nombre Químico	R''	R'''	[M-H]⁻ m/z	RMN-^{1}H
247	3-{2-amino-4-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato		CH_3SO_3	465	8.36 - 8.32 (m, 1 H), 8.30 - 8.27 (m, 1 H), 7.75 - 7.72 (m, 1 H), 7.63 - 7.58 (m, 1 H), 7.57 - 7.50 (m, 2 H), 7.49 - 7.39 (m, 4 H), 7.26 - 7.22 (m, 1 H), 6.78 (br. s., 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.35 (s, 3 H, oscurecido por H_2O), 3.00 (s, 3 H)
248	3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-2-ilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato		CH_3SO_3	437 $[M+H]^+$	7.62 - 7.59 (m, 1 H), 7.50 - 7.43 (m, 5 H), 7.42 - 7.39 (m, 1 H), 7.33 - 7.30 (m, 1 H), 7.29 - 7.24 (m, 1 H), 6.82 (br. s., 2 H), 3.36 (s, 3 H, oscurecido por H_2O), 2.99 (s, 3 H) 2 H faltante
249	3-{2-amino-4-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil propano-1-sulfonato		$CH_3CH_2CH_2SO_3$	493	8.35 - 8.31 (m, 1 H), 8.30 - 8.27 (m, 1 H), 7.75 - 7.70 (m, 1 H), 7.64 - 7.58 (m, 1 H), 7.56 - 7.49 (m, 1 H), 7.48 - 7.39 (m, 4 H), 7.33 - 7.26 (m, 1 H), 7.16 - 7.26 (m, 1 H), 6.78 (br. s., 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.48 - 3.41 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 1.84 - 1.75 (m, 2 H), 1.02 - 0.97 (m, 3 H)

250	3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-2-ilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato		$CH_3CH_2CH_2SO_3$	465	δ ppm 7.61 - 7.58 (m, 1 H), 7.48 - 7.41 (m, 5 H), 7.40 - 7.36 (m, 1 H), 7.32 - 7.26 (m, 1 H), 7.24 - 7.19 (m, 1 H), 6.83 (br. s., 2 H), 3.48 - 3.43 (m, 2 H, oscurecido por H_2O), 2.99 (s, 3 H), 1.84 - 1.73 (m, 2 H), 1.03 - 0.98 (m, 3 H) 2 H faltante
251	3-{2-amino-4-[3-(5-metoxipridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil propano-2-sulfonato		$(CH_3)_2CHSO_3$	494	8.34 - 8.32 (m, 1 H), 8.30 - 8.28 (m, 1 H), 7.74 - 7.70 (m, 1 H), 7.63 - 7.58 (m, 1 H), 7.55 - 7.44 (m, 3 H), 7.43 - 7.39 (m, 2 H), 7.33 - 7.27 (m, 1 H), 7.25 - 7.16 (m, 1 H), 6.80 (br. s., 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.72 - 3.64 (m, 1 H), 3.00 (s, 3 H), 1.41 – 1.38 (m, 6 H)
252	3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-2-ilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil propano-2-sulfonato		$(CH_3)_2CHSO_3$	464	7.61 - 7.58 (m, 1 H), 7.49 - 7.38 (m, 6 H), 7.32 - 7.27 (m, 1 H), 7.22 - 7.17 (m, 1 H), 6.83 (br. s., 2 H), 3.73 - 3.65 (m, 1 H), 2.99 (s, 3 H), 1.42 - 1.39 (m, 6 H) 2 H faltante

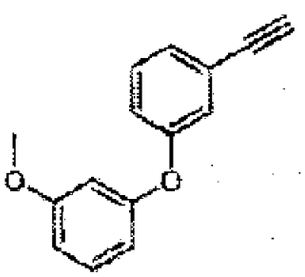
253	3-{2-amino-4-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil 2-metoxietanosulfonato		$CH_3OCH_2CH_2SO_3$	509	8.35 - 8.32 (m, 1 H), 8.31 - 8.27 (m, 1 H), 7.76 - 7.71 (m, 1 H), 7.63 - 7.57 (m, 1 H), 7.54 - 7.51 (m, 1 H), 7.49 - 7.40 (m, 4 H), 7.33 - 7.26 (m, 1 H), 7.25 - 7.18 (m, 1 H), 6.78 (br. s., 2 H), 3.90 - 3.88 (m, 3 H), 3.77 - 3.75 (m, 4 H), 3.26 - 3.24 (m, 3 H), 3.00 (s, 3 H)
254	3-{2-amino-4-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil dimetilsulfamato		$(CH_3)_2NSO_3$	496 $[M+H]^+$	8.34 - 8.28 (m, 1 H), 7.74 - 7.69 (m, 1 H), 7.63 - 7.58 (m, 1 H), 7.54 - 7.49 (m, 1 H), 7.48 - 7.38 (m, 5 H), 7.34 - 7.27 (m, 1 H), 7.25 - 7.17 (m, 1 H), 6.83 - 6.69 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H), 2.82 (s, 6 H)
255	3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-2-ilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil dimetilsulfamato		$(CH_3)_2NSO_3$	465	7.60 - 7.58 (m, 1 H), 7.48 - 7.43 (m, 4 H), 7.42 - 7.38 (m, 2 H), 7.32 - 7.27 (m, 1 H), 7.22 - 7.18 (m, 1 H), 6.83 (br. s., 2 H), 2.99 (s, 3 H), 2.83 (s, 6 H) **faltante 2H**

256	3-{2-amino-4-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil ciclopropanosulfonato			491	8.35 - 8.27 (m, 1 H), 7.74 - 7.69 (m, 1 H), 7.64 - 7.58 (m, 1 H), 7.55 - 7.49 (m, 2 H), 7.48 - 7.39 (m, 4 H), 7.33 - 7.26 (m, 1 H), 7.25 - 7.20 (m, 1 H), 6.78 (br. s., 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H), 2.99 (s, 1 H), 1.11 - 1.05 (m, 2 H), 0.96 - 0.91 (m, 2 H)
257	3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-2-ilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil ciclopropanosulfonato			462	7.61 - 7.57 (m, 1 H), 7.48 - 7.41 (m, 6 H), 7.32 – 7.27 (m, 1 H), 7.25 - 7.22 (m, 1 H), 6.82 (br. s., 2 H), 2.99 (s, 3 H), 2.99 (s, 1 H), 1.13 - 1.08 (m, 2 H), 0.97 - 0.92 (m, 2 H), faltante 2H

Debido al rápido Xtiempo, 5.2 s, las señales aromáticas mostrarán intensidades menores a las esperadas.

Ejemplo 258

1-etinil-3-(3-metoxifenoxi)benceno

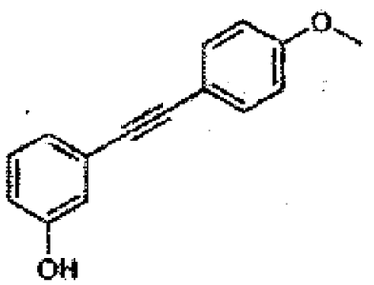


3-hidroxifenilacetileno (0.2 g, 1.7 mmol), 3-metoxi-2-(trimetilsilil)fenil trifluorometanosulfonato (0.54 g, 1.65 mmol; descrito en: Pena, D.; Perez, D.; Guitian, E.; Castedo, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5827-5828) y fluoruro de

cesio (0.78 g, 5.1 mmol) en acetonitrilo (25 mL) se agitaron por 48 h. El solvente fue removido *al vacío* y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con carbonato de sodio acuoso saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar 0.32 g (87% de rendimiento) del compuesto del título: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 7.39 (t, J= 7.91 Hz, 1 H), 7.31 (t, J= 8.16 Hz, 1 H), 7.23 - 7.25 (m, 1 H), 7.03 - 7.08 (m, 2 H), 6.75 - 6.78 (m, 1 H), 6.62 (t, J= 2.38 Hz, 1 H) 6.56 - 6.59 (m, 1 H), 4.23 (s, 1H), 3.74 (s, 3 H).

Ejemplo 259

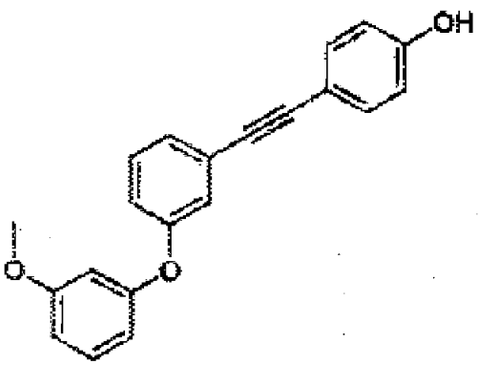
3-[(4-metoxifenil)etinil]fenol



Se agregó trietilamina (10 mL) a una solución de 3-yodofenol (1.83 g, 8.3 mmol), 4-etinanisol (1.08 g, 8.18 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (29 mg, 0.04 mmol) y yoduro de cobre(I) (8 mg, 0.04 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con ácido clorhídrico (0.5 M) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La purificación mediante cromatografía de columna, usando 0 - 15 % acetato de etilo en *n*-heptano como el eluyente, produjo 0.78 g (43% de rendimiento) del compuesto del título: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 9.64 (s, 1 H), 7.46 - 7.49 (m, 2 H), 7.19 (t, J= 7.91 Hz, 1 H), 6.96 - 6.99 (m, 2 H), 6.92 - 6.95 (m, 1 H), 6.86 - 6.88 (m, 1 H), 6.77 - 6.81 (m, J= 8.28, 2.51, 1.00 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H).

Ejemplo 260

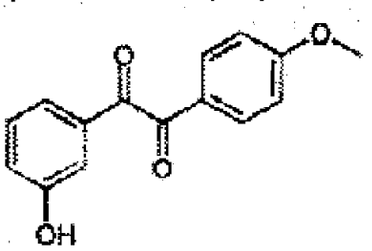
4-{[3-(3-metoxifenoxi)fenil]etinil}fenol



1-etinil-3-(3-metoxifenoxi)benceno (0.32 g, 1.44 mmol), 4-yodofenol (1.5 mmol, 0.33 g), yoduro de cobre (I) (1.5 mg, 0.007 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (5 mg, 0.007 mmol) se agitaron en tetrahidrofurano seco (10 mL) y trietilamina (3 mL) por 16 h y luego se concentraron. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con ácido clorhídrico (0.5 M) y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio y concentrada. La purificación mediante cromatografía de columna, usando 0 - 15 % de acetato de etilo en *n*-heptano como el eluyente, produjo 0.09 g (19% de rendimiento) del compuesto del título: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 9.92 (s, 1 H), 7.40 - 7.43 (m, 1 H), 7.29 - 7.39 (m, 3 H), 7.23 - 7.27 (m, 1 H), 7.02 - 7.06 (m, 2 H), 6.75 - 6.80 (m, 3 H), 6.63 (t, J= 2.38 Hz, 1 H) 6.57 - 6.61 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H).

Ejemplo 261

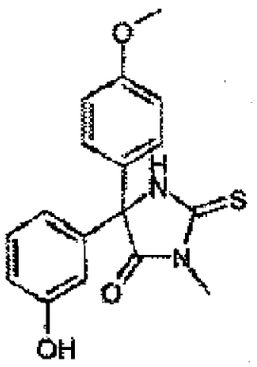
1-(3-hidroxifenil)-2-(4-metoxifenil)etan-1,2-diona



3-[(4-metoxifenil)etinil]fenol (0.78 g, 3.47 mmol) y cloruro de paladio (61 mg, 0.35 mmol) en sulfóxido de dimetilo (35 mL) se calentó a 130 °C por 5 h. Al enfriamiento hasta temperatura ambiente, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar 0.9 g (100% de rendimiento) del compuesto del título: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1 H), 8.35 - 8.39 (m, 2 H), 7.92 (t, J= 7.65 Hz, 1 H), 7.77 - 7.81 (m, 2 H), 7.64 7.68 (m, 3 H), 4.39 (s, 3 H).

Ejemplo 262

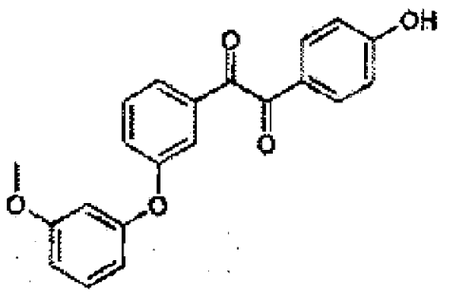
5-(3-hidroxifenil)-5-(4-metoxifenil)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona



1-(3-hidroxifenil)-2-(4-metoxifenil)etan-1,2-diona (0.9 g, 3.5 mmol) y *N*-metiltioúrea (0.63 g, 7 mmol) en sulfóxido de dimetilo (25 mL) se calentó hasta 100 °C. Se agregó hidróxido de potasio (1.2 M en agua, 5.8 mL, 7 mmol) y la mezcla se mantuvo a 100 °C por 30min. Se adicionó agua y el pH se ajustó hasta ~4 con ácido clorhídrico (2 M). La mezcla se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio y concentradas. La purificación mediante cromatografía de columna, usando 20 - 30 % de acetato de etilo en *n*-heptano como eluyente, produjo 1.04 g (90% de rendimiento) del compuesto del título: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 11.50 (s, 1 H), 9.57 (s, 1 H), 7.22 - 7.26 (m, 2 H), 7.19 (t, J= 7.78 Hz, 1 H), 6.97 (d, J= 8.78 Hz, 2 H), 6.68 - 6.75 (m, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.16 (s, 3 H).

Ejemplo 263

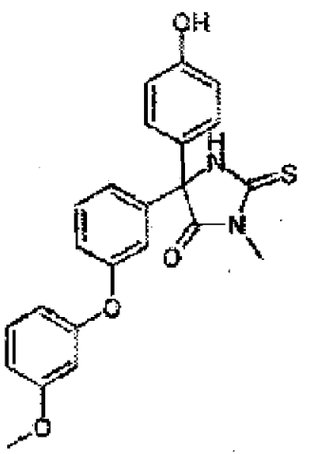
1-(4-hidroxifenil)-2-[3-(3-metoxifenoxi)fenil]etan-1,2-diona



4-{[3-(3-metoxifenoxi)fenil]etinil}fenol (88 mg, 0.27 mmol) y bicloruro de paladio (II) (5 mg, 0.03 mmol) en sulfóxido de dimetilo (3 mL) se calentó a 130 °C por 5 h. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas para dar 0.07 g (76% de rendimiento) del compuesto del título: RMN ^{1}H (DMSO-d6) δ 10.90 (s, 1 H), 7.75 - 7.79 (m, 2 H), 7.55 - 7.63 (m, 2 H), 7.41 - 7.44 (m, 2 H), 7.33 (t, J= 8.16 Hz, 1 H), 6.91 - 6.95 (m, 2 H), 6.80 (dd, J= 8.28, 2.51 Hz, 1 H), 6.68 (t, J= 2.26 Hz, 1 H), 6.62 - 6.65 (m, J= 8.16, 2.13 Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H).

Ejemplo 264

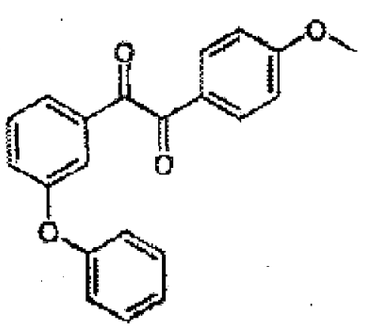
5-(4-hidroxifenil)-5-[3-(3-metoxifenoxi)fenil]-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona



1-(4-hidroxifenil)-2-[3-(3-metoxifenoxi)fenil]etan-1,2-diona (71 mg, 0.2 mmol) y *N*-metiltioúrea (0.04 g, 0.4 mmol) en sulfóxido de dimetilo (5 mL) se calentó hasta 100 °C. Se agregó hidróxido de potasio (solución 1.2 M en agua, 0.3 mL, 0.4 mmol) y la mezcla se mantuvo a 100 °C por 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron para dar 0.085g (100% de rendimiento) del compuesto del título: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 7.43 (t, J= 8.03 Hz, 1 H), 7.27 (t, J= 8.16 Hz, 1 H), 7.12 - 7.15 (m, 1 H), 7.01 - 7.08 (m, 3 H), 6.96 - 7.00 (m, 1 H), 6.74 - 6.78 (m, 2 H), 6.70 - 6.73 (m, 1 H), 6.52 - 6.57 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.15 (s, 3 H).

Ejemplo 265

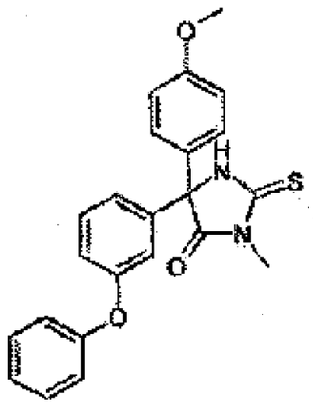
1-(4-metoxifenil)-2-(3-fenoxifenil)etan-1,2-diona



Se disolvieron 1-(3-hidroxifenil)-2-(4-metoxifenil)etan-1,2-diona (0.27 g, 1.05 mmol) y fluoruro de cesio (0.48 g, 3.15 mmol) en acetonitrilo (15 mL). Se agregó 2-(trimetilsilil)fenil trifluorometanosulfonato (0.38 mL, 1.58 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. Se adicionó acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La cromatografía de silice usando 0 - 15 % de acetato de etilo en *n*-heptano como eluyentes produjo el compuesto del título 0.225 g (64 % de rendimiento.): RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 7.86 - 7.89 (m, 2 H), 7.56 - 7.64 (m, 2 H), 7.42 - 7.47 (m, 4 H), 7.21 - 7.25 (m, 1 H), 7.09 - 7.16 (m, 4 H), 3.88 (s, 3 H).

Ejemplo 266

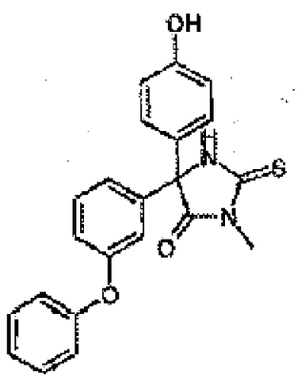
5-(4-metoxifenil)-3-metil-5-(3-fenoxifenil)-2-tioxoimidazolidin-4-ona



Se calentaron 1-(4-metoxifenil)-2-(3-fenoxifenil)etan-1,2-diona (0.22 g, 0.66 mmol) y *N*-metiltioúrea (0.12g, 1.32 mmol) a 100 °C en sulfóxido de dimetilo (8 mL). Se agregó hidróxido de potasio (solución 1.2 M en agua, 1.1 mL, 1.32 mmol) y la mezcla se mantuvo a 100 °C por 30 min. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y salmuera, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas para dar 0.245g (91 % de rendimiento) del compuesto del título: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 11.57 (s, 1 H), 7.36 - 7.44 (m, 3 H), 7.19 - 7.23 (m, 2 H), 7.11 - 7.17 (m, 2 H), 6.94 - 7.02 (m, 6 H), 3.74 (s, 3 H), 3.16 (s, 3 H).

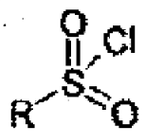
Ejemplo 267

5-(4-hidroxifenil)-3-metil-5-(3-fenoxifenil)-2-tioxoimidazolidin-4-ona



Se disolvió 5-(4-metoxifenil)-3-metil-5-(3-fenoxifenil)-2-tioxoimidazolidin-4-ona (0.245 g, 0.6 mmol) en diclorometano (10 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se agregó tribromuro de boro (0.08 mL, 0.8 mmol) y la mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Se adicionó tribromuro de boro adicional (0.08 mL, 0.8mmol) y la mezcla se agitó por 6 h. Se añadieron salmuera y acetato de etilo, la fase orgánica fue recolectada, secada sobre sulfato de sodio y concentrada para dar 0.24 g (102% de rendimiento) del producto del título: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 11.52 (s, 1 H), 9.67 (s, 1 H), 7.38 - 7.43 (m, 2 H), 7.11 - 7.15 (m, 2 H), 7.06 - 7.08 (m, 2 H), 6.94 - 7.03 (m, 5 H), 6.75 - 6.78 (m, 2 H), 3.15 (s, 3 H).

Método General para la preparación de cloruros de sulfonilo



Ejemplo 268

Cloruro de 3-metoxipropano-1-sulfonilo

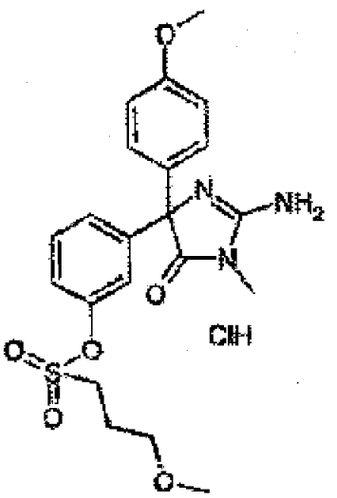


Una mezcla de 1-bromo-3-metoxipropano (2.5 g, 16.34 mmol) y sulfito de sodio (2.06 g, 16.34 mmol) en agua (25 mL) se calentó a reflujo por 24 h. El solvente fue evaporado y el sólido formado fue lavado con una mezcla de dietil éter/tolueno (8:2) y se secó *al vacío*. Se agregó el sólido en porciones a oxicloruro de fósforo (25 mL) y se calentó a 80 °C por 5 h y luego a 100 °C por 2 h. La mezcla fue enfriada hasta temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se filtró. El filtrado fue concentrado, se agregó acetato de etilo seguido por hielo. El hielo se dejó fundir y la fase orgánica fue recolectada, lavada con agua y salmuera, secada sobre sulfato de sodio y concentrada para

dar 2.8 g (100% de rendimiento) del compuesto del título: 3.35 (t, J= 6.53 Hz, 2 H), 3.20 (s, 3 H), 2.44 - 2.49 (m, 2 H), 1.74 - 1.81 (m, 2 H).

Ejemplo 269

Clorhidrato de 3-[2-amino-4-(4-metoxifenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil 3-metoxipropano-1-sulfonato



Una solución de 5-(3-hidroxifenil)-5-(4-metoxifenil)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona (45 mg, 0.14 mmol), trietilamina (28 µL, 0.2 mmol) y cloruro de 3-metoxipropano-1-sulfonilo (35 mg 0.2 mmol) en diclorometano (5 mL) se agitó durante la noche. El solvente fue evaporado y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico (0.1 M), hidróxido de sodio acuoso (0.1 M) y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, concentrada y el residuo resultante se disolvió en metanol (2 mL). Se agregó hidróxido de amonio acuoso (conc. 1 mL) junto con hidroperóxido de t-butilo (0.15 mL, 70% en agua, 1.5 mmol). La mezcla fue calentada a 35 °C por 4 h y el producto fue aislado mediante HPLC preparativa. Las fracciones fueron recolectadas y el acetonitrilo evaporado, se añadió carbonato de sodio acuoso (sat.) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, concentrada y el residuo resultante se disolvió en diclorometano. Se agregó ácido clorhídrico (0.5 mL, 1 M en dietil éter) y los

solventes fueron evaporados para dar 28 mg (41 % de rendimiento) del compuesto del título. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 7.55 - 7.61 (m, 1 H), 7.39 - 7.43 (m, 2 H), 7.30 - 7.32 (m, 1 H), 7.21 - 7.25 (m, 2 H), 6.98 - 7.02 (m, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.52 - 3.57 (m, 2 H), 3.41 - 3.45 (m, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 3.18 (s, 3 H), 1.99 - 2.06 (m, 2 H).

Ejemplos 270 – 273

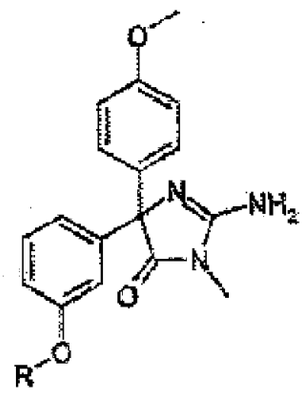
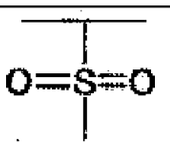
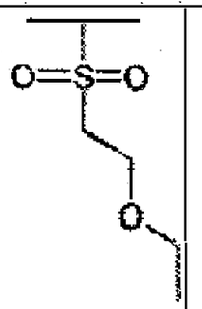
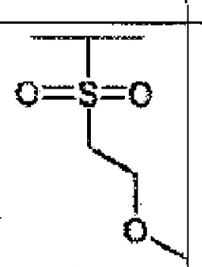


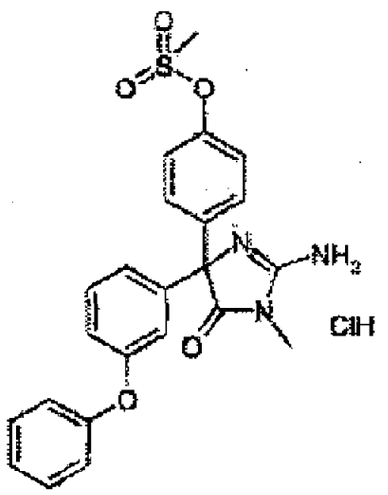
Tabla 5: Ejemplos representativos sintetizados como se describió para el clorhidrato de 3-[2-amino-4-(4-metoxifenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 3-metoxipropano-1-sulfonato

Ej	Nombre Químico	R	[M+1]$^+$ m/z	RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ
270	Clorhidrato de 3-[2-amino-4-(4-metoxifenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato		388	11.60 (br. s, 1 H), 9.63 (s, 1 H), 7.58 (t, *J* = 7.91 Hz, 1 H), 7.39 - 7.45 (m, 2 H), 7.35 (s, 1 H), 7.22 - 7.27 (m, 2 H), 6.97 - 7.02 (m, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.41 (s, 3 H), 3.19 (s, 3 H).

271	Clorhidrato de 3-[2-amino-4-(4-metoxifenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil 2-etoxietanosulfonato		448	7.57 (t, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.39 - 7.43 (m, 2 H), 7.32 - 7.33 (m, J = 2.01, 2.01 Hz, 1 H), 7.21 - 7.25 (m, 2 H), 6.98 - 7.02 (m, 2 H), 3.79 - 3.82 (m, 4 H), 3.76 (s, 3 H), 3.45 (q, J = 7.03 Hz, 2 H), 3.18 (s, 3 H), 1.07 (t, J = 7.03 Hz, 3 H).
272	Clorhidrato de 3-[2-amino-4-(4-metoxifenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato		432	11.68 (br. s, 1 H), 9.68 (br. s, 2 H), 7.57 (t, J = 8.08 Hz, 1 H), 7.38 - 7.43 (m, 2 H), 7.33 - 7.36 (m, 1 H), 7.23 - 7.28 (m, 2 H), 6.98 - 7.02 (m, 2 H), 3.77 - 3.84 (m, 4 H), 3.76 (s, 3 H), 3.26 (s, 3 H), 3.20 (s, 3 H).

Ejemplo 273

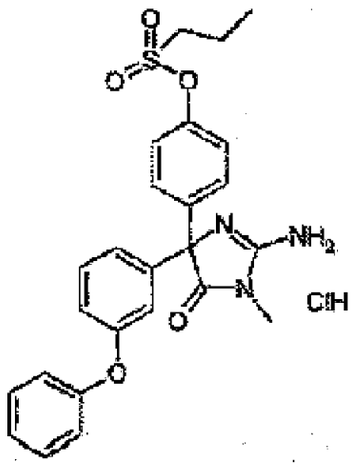
Clorhidrato de 4-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-fenoxifenil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el ejemplo 269 en 39% de rendimiento, partiendo de 5-(4-hidroxifenil)-3-metil-5-(3-fenoxifenil)-2-tioxoimidazolidin-4-ona: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 11.79 (br. s, 1 H), 9.75 (br. s, 2 H), 7.48 - 7.51 (m, 2 H), 7.37 - 7.46 (m, 5 H), 7.14 - 7.19 (m, 2 H), 7.10 (t, J= 1.89 Hz, 1 H), 6.98 - 7.03 (m, 3 H), 3.41 (s, 3 H), 3.19 (s, 3 H); MS (ES) *m/z* 450 [M-1]$^-$

Ejemplo 274

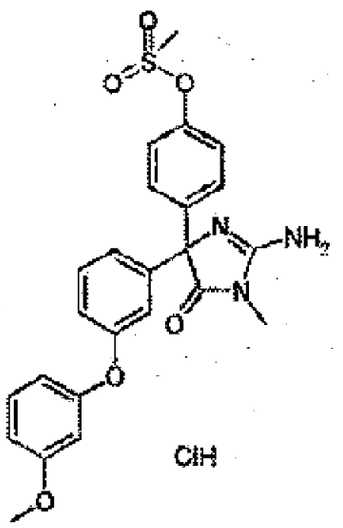
Clorhidrato de 4-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-fenoxifenil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el ejemplo 269 en 39% de rendimiento, partiendo de 5-(4-hidroxifenil)-3-metil-5-(3-fenoxifenil)-2-tioxoimidazolidin-4-ona: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 7.37 - 7.49 (m, 7 H), 7.14 - 7.18 (m, 2 H), 7.09 (t, J= 2.02 Hz, 1 H), 6.98 - 7.03 (m, 3 H), 3.50 - 3.55 (m, 2 H), 3.17 (s, 3 H), 1.80 - 1.89 (m, 2 H), 1.03 (t, J= 7.45 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z* 478 [M-1]$^-$.

Ejemplo 275

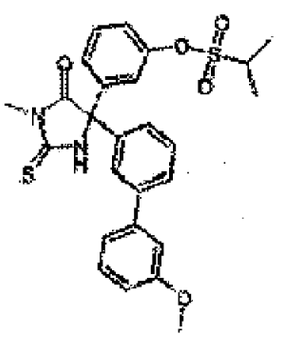
Clorhidrato de 4-(2-amino-4-[3-(3-metoxifenoxi)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)fenil metanosulfonato



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el ejemplo 269 en 14% de rendimiento, partiendo de 5-(4-hidroxifenil)-5-[3-(3-metoxifenoxi)fenil]-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 7.42 - 7.50 (m, 5 H), 7.28 (t, J= 8.16 Hz, 1 H), 7.15 - 7.18 (m, 1 H), 7.08 (t, J= 2.13 Hz, 1 H), 7.02 - 7.06 (m, 1 H), 6.72 - 6.75 (m, 1 H), 6.53 - 6.58 (m, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.41 (s, 3 H), 3.18 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 480 [M-1]$^-$.

Ejemplo 276

3-[4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-methil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil propano-2-sulfonato

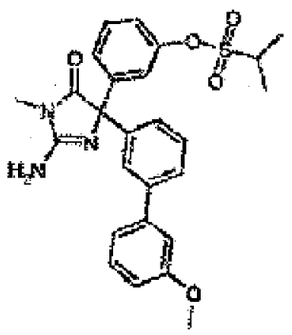


El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el ejemplo 170 en 19% de rendimiento, partiendo de 5-(3-hidroxifenil)-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-3-

metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona y cloruro de propano-2-sulfonilo. Purificado mediante cromatografía de columna, usando diclorometano/acetonitrilo (95/5), como el eluyente: RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.24 (s, 1 H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz5 1 H), 7.49 (t, J= 1.8 Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 2 H), 7.38-7.27 (m, 5 H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.06-7.02 (m, 1 H), 6.90 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.48-3.39 (m, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 1.51 (dd, J = 6.8, 1.3 Hz, 6 H) ; MS (ES) *m/z* 511 $[M+1]^+$.

Ejemplo 277

Clorhidrato de 3-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil propano-2-sulfonato

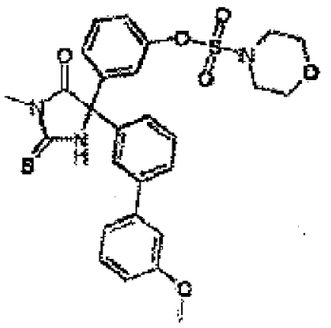


Se agregó t-butilhidroperóxido al 70% en agua (0.06 mL, 0.06 mmol) a una solución de 3-[4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil propano-2-sulfonato (0.030 g, 0.059 mmol) en etanol/hidróxido de amonio acuoso (33% (2:1, 3.8 mL). La mezcla resultante se agitó a 35 °C durante la noche. Los solventes fueron evaporados y el residuo fue vertido en agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio, y el solvente fue removido *al vacío* para dar 30 mg. La purificación mediante cromatografía de columna, usando un gradiente de acetonitrilo/trietilamina, (100/0 a 90/10) como el eluyente, produjo 35 mg de la base. La base se disolvió en diclorometano y se trató con ácido clorhídrico (4 M, en dietil éter), se añadió dietil éter (30 mL) adicional. Los solventes fueron evaporados y el residuo secado a 45 °C en un gabinete al vacío durante la

noche para dar 45 mg (27% de rendimiento) del compuesto del título: RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11.79 (br s, 1 H), 9.73 (br s, 2 H), 7.74 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.63-7.58 (m, 3 H), 7.56-7.52 (m, 2 H), 7.42-7.34 (m, 2 H), 7.19-7.13 (m, 2 H), 6.97 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.20 (s, 3 H); MS (ES) *m/z* 518 [M-1]$^-$.

Ejemplo 278

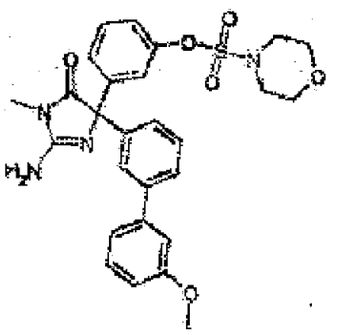
3-[4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil morfolin-4-sulfonato



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el ejemplo 170 en 47% de rendimiento, partiendo de 5-(3-hidroxifenil)-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona y cloruro de morfolin-4-sulfonilo. El producto crudo fue vertido en agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados fueron evaporados *al vacío*. Purificación mediante cromatografía de columna, usando diclorometano/acetonitrilo (95/5) como el eluyente. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.45 (s, 1 H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.50 (t, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.48-7.40 (m, 2 H), 7.38-7.28 (m, 5 H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.05-7.02 (m, 1 H), 6.89 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.73-3.68 (m, 4 H), 3.37-3.31 (m, 7 H); MS (ES) *m/z* 552 [M-1]$^-$.

Ejemplo 279

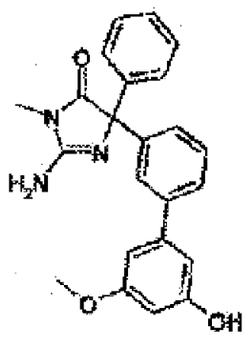
Clorhidrato de 3-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil morfolin-4-sulfonato



El compuesto del titulo fue sintetizado como se describe para el ejemplo 277 en 41% de rendimiento, partiendo de 3-[4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil morfolin-4-sulfonato. Purificación mediante cromatografía de columna, usando acetonitrilo/trietilamina (95/5) como el eluyente: RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11.71 (s, 1 H), 9.67 (s, 2 H), 7.72 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.63-7.51 (m, 3 H), 7.49-7.34 (m, 5 H), 7.20-7.12 (m, 2 H), 6.97 (d, J= 7.8 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.60-3.55 (m, 4 H), 3.26-3.21 (m, 4 H), 3.20 (s, 3 H); MS (ES) *m/z* 537 $[M+1]^+$.

Ejemplo 280

2-amino-5-(3'-hidroxi-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona

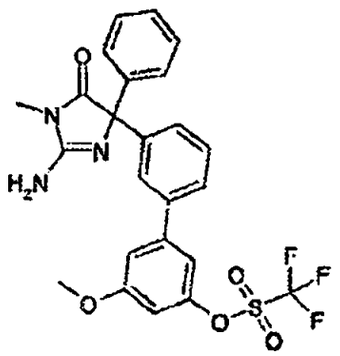


El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el ejemplo 5 en 33% de rendimiento, partiendo de 2-amino-5-(3-bromo-fenil)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona y 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol. Purificado mediante cromatografía de columna, usando acetato de

etilo/metanol/hidróxido de amonio acuoso (33%), (94/5/1), como el eluyente: RMN-^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.56 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.49- 7.42 (m, 4 H), 7.38-7.27 (m, 3 H), 7.25-7.19 (m, 1 H), 6.66 (br s, 2 H), 6.53-6.48 (m, 2 H), 6.33 (t, J = 2.1 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H); MS (ES) *m/z* 388 $[M+1]^+$.

Ejemplo 281

Clorhidrato de 3'-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-5-metoxibifenil-3-il trifluorometanosulfonato

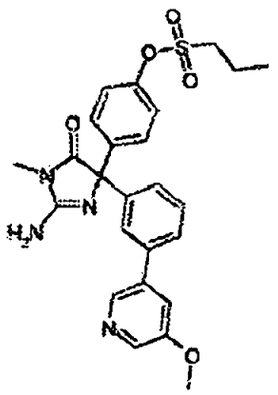


Una mezcla de 2-amino-5-(3'-hidroxi-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona (0.050 g, 0.13 mmol), 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-[(trifluorometil)sulfonil]metanosulfonamida (0.046 g, 0.13 mmol), carbonato de potasio (0.110 g, 0.81 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3 mL) fue iiradiada en un microondas a 120 °C por 6 min. Se agregó 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-[(trifluorometil)sulfonil]metanosulfonamida adicional (0.020 g, 0.05 mmol) y la reacción se irradió por 6 min adicionales a 120 °C en un microondas. La mezcla fue filtrada y el filtrado fue concentrado *al vacío*, purificado mediante cromatografía de columna, usando acetonitrilo/trietilamina, (95/5), como el eluyente. El producto crudo fue entonces vertido en agua y se extrajo con diclorometano, los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de sodio, y el solvente fue evaporado *al vacío*. La base se disolvió en diclorometano y se trató con ácido clorhídrico 4 M en dietil éter, se agregó dietil éter adicional (20 mL). La mezcla fue evaporada y el residuo fue secado a

temperatura ambiente en un gabinete al vacío durante la noche para producir 18 mg (25% de rendimiento) del compuesto del titulo: RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11.63 (br s, 1 H), 9.59 (br s, 2 H), 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.50-7.36 (m, 6 H), 7.32 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.16-7.12 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.20 (s, 3 H); MS (ES) *m/z* 520 $[M+1]^+$.

Ejemplo 282

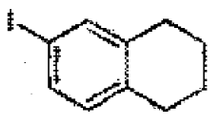
Clorhidrato de 4-{2-amino-4-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil propano-1-sulfonato



El compuesto del título fue sintetizado como se describe para el ejemplo 5 en 12% de rendimiento, partiendo de 4-[2-amino-4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato y 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina. Purificación mediante cromatografía de columna, usando acetato de etilo/metanol/hidróxido de amonio acuoso (33%) (94/5/1) como el eluyente: RMN-^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11.92 (s, 1 H), 9.67 (s, 2 H), 8.59 (s, 1 H), 8.43 (d, J= 2.5 Hz, 1 H), 7.89-7.82 (m, 3 H), 7.61 (t, J= 7.8 Hz, 1 H), 7.56-7.51 (m, 2 H), 7.47 (d, J= 8.0, 1 H), 7.44-7.39 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.55-3.49 (m, 2 H) oscurecido por H_2O, 3.20 (s, 3 H), 1.90-1.78 (m, 2 H), 1.02 (t, J = 7.4 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z* 494 $[M+1]^+$.

Ejemplo 283

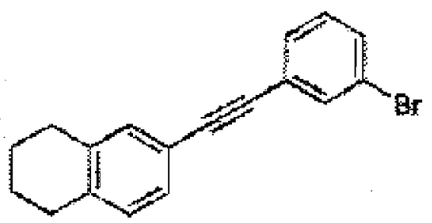
6-yodo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno



1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (6.10 g, 46.14 mmol), nitrato de plata (7.84 g, 46.14 mmol) y yoduro (11.71 g, 46.14 mmol) se agregaron en porciones a diclorometano (500 mL) enfriado hasta 0 °C, y la reacción se agitó por 70 h a temperatura ambiente. El precipitado resultante fue filtrado y el filtrado fue lavado con tiosulfato de sodio acuoso (1 M) e hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado. El solvente fue evaporado y el producto fue evaporado mediante cromatografía de columna, usando 0 a 5% de acetato de etilo en *n*-heptano como el eluyente, para dar 5.0 g (42% de rendimiento) del compuesto del título: RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.42 -7.36 (m, 2 H), 6.79 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 2.68 - 2.64 (m, 4 H), 1.82 - 1.72 (m, 4 H); MS (EI) *m/z* 258 [M^+]

Ejemplo 284

6-[(3-bromofenil)etinilo]-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno

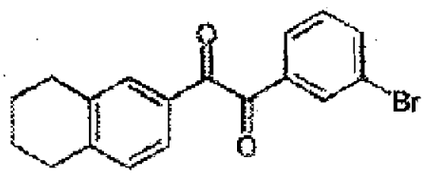


Se agregó 1-bromo-3-etinilbenceno (2.11 g, 11.63 mmol) a una solución de 6-yodo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (3.0 g, 11.63 mmol), yoduro de cobre (41 mg, 0.058 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (11 mg, 0.058 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 mL) y trietilamina (15 mL), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó ácido clorhídrico (30 mL, 2 M) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (x3). Las fases orgánicas combinadas fueron evaporadas y el producto fue purificado mediante cromatografía de columna, usando 0 a 5% de acetato de etilo en *n*-heptano como el eluyente para dar 3.0 g (83% de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.68 (m, 1 H), 7.50 - 7.410 (m, 2 H), 7.28 - 7.19 (m, 3 H), 7.05 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 2.78 (m, 4 H), 1.81 (m, 4 H); MS (EI) *m/z* 310, 312 $[M]^+$.

Ejemplo 285

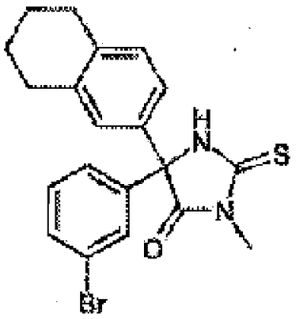
1-(3-bromofenil)-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etan-1,2-diona



Una solución de 6-[(3-bromofenil)etinil]-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (3.0 g, 9.60 mmol) y cloruro de paladio (170 mg, 0.96 mmol en sulfóxido de dimetilo anhidro (30 mL) se calentó a 150 °C por 4 h. Se agregó agua y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (x3). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y concentradas *al vacío*. Purificación mediante cromatografía de columna, usando 0-20% de acetato de etilo en *n*-heptano como el eluyente, para dar 2.24 g (68% de rendimiento) del compuesto del título: RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.68 (dt, J=3.28, 1.64 Hz, 1 H), 7.50 - 7.41 (m, 2 H), 7.28 - 7.19 (m, 3 H), 7.05 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 2.78 (d, J=5.81 Hz, 4 H), 1.81 (ddd, J=6.44, 3.41, 3.28 Hz, 4 H); MS (ES) *m/z* 341, 343 $[M-1]^-$.

Ejemplo 286

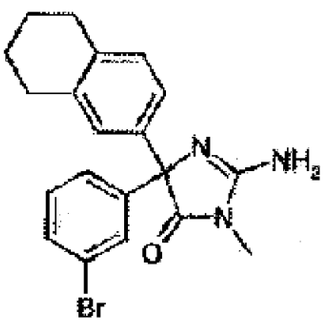
5-(3-bromofenil)-3-metil-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-2-tioxoimidazolidin-4-ona



Una solución de 1-(3-bromofenil)-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etlan-1,2-diona (2.24 g, 5.68 mmol) y *N*-metiltioùrea (1.02 g, 11.36 mmol) en sulfóxido de dimetilo (40 mL) se calentó hasta 100 °C, y se agregó hidróxido de potasio (9.70 ml, 1.2 M) por gotas. Después de la adición, la reacción se agitó a 100 °C por 5 min y entonces se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La solución se diluyó con agua y se hizo ácida usando ácido clorhídrico concentrado seguido por extracción con diclorometano (3x). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y concentradas *al vacío* para dar 2.77 g (117% de rendimiento) del compuesto del título; MS (ES) *m/z* 415, 417 $[M+1]^+$

Ejemplo 287

2-amino-5-(3-bromofenil)-3-metil-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)imidazolidin-4-ona

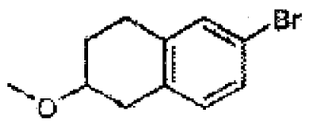


Se agregó hidroperóxido de *ter*-butilo (9.0g, 100 mmol) a una solución de 5-(3-bromofenil)-3-metil-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-2-tioxoimidazolidin-4-ona (2.77g , 6.67 mmol) en metanol/hidróxido de amonio (3:1, 60 mL). La mezcla se

agitó a temperatura ambiente durante la noche y entonces fue concentrada hasta que proximadamente 50% del volumen permaneció. Se agregó agua y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (x3). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y concentradas *al vacío*. Purificación mediante cromatografía de columna, usando 0-10% de hidróxido de amonio/metanol (1:9) en diclorometano como el eluyente, para dar 1.16 g (44% de rendimiento) del compuesto del título: RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.69 (t, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.18 (t, J=7.96 Hz, 1 H), 7.13 - 7.10 (m, 2 H), 7.01 (d, 1 H), 3.11 (s, 3 H), 2.76 - 2.69 (m, 4 H), 1.79 - 1.74 (m, 4 H); MS (ES) *m/z* 398, 400 $[M+1]^+$

Ejemplo 288

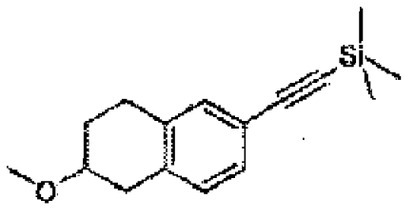
6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilo metil éter



Se agregó 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (4.99 g, 21.98 mmol; descrito en Tschaen, D. et al. *J Org. Chem.* **1995**, *60*(14), 4324-4330) a una suspensión agitada de hidróxido de potasio (4.93 g, 87.93 mmol) en sulfóxido de dimetilo anhidro (30 mL). La mezcla se agitó por 5 min y se adicionó yodometano (6.24 g, 43.96 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con salmuera y se extrajo con diclorometano (x3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (x3) y se concentraron *al vacío*. Purificación mediante cromatografía de columna, usando 0-100% de acetato de etilo en *n*-heptano como el eluyente, para dar 3.79 g (72% de rendimiento) del compuesto del título: RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.251 - 7.21 (m, 2 H), 6.95 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 3.73 - 3.63 (m, 1 H), 3.43 (s, 3 H), 2.99 - 2.87 (m, 2 H), 2.79 - 2.70 (m, 2 H), 2.08 - 1.99 (m, 1 H), 1.90 - 1.80 (m, 1 H); MS (EI) *m/z* 240, 242 $[M]^+$.

Ejemplo 289

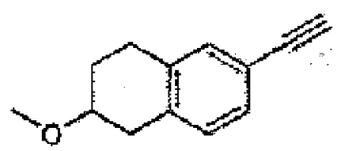
[(6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etinil](trimetil)silano



Se agregaron tri-*ter*-butilfosfina (190 mg, 0.94 mmol), isopropilamina (1.91 g, 18.7 mmol) y (trimetilsilil)acetilen (1.73 g, 19.65 mmol) a una solución de cloruro de bis(benzonitrilo)paladio (II) (180 mg, 0.47 mmol) y yoduro de cobre (59 mg, 0.31 mmol) en metanol (40 mL) bajo una atmósfera de argón. Se adicionó una solución de 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il metil éter (3.79 g, 15.72 mmol), en dioxano anhidro (10 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue filtrada a través de un tapón de sílice corto y se concentró *al vacío*. Purificación mediante cromatografía de columna, usando 0-20% de acetato de etilo en *n*-heptano como el eluyente, para dar 3.93 g (93% de rendimiento) del compuesto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.22 (t, J=7.58 Hz, 2 H), 7.03 - 6.94 (m, 1 H), 3.66 (ddd, J=10.99, 4.67, 2.78 Hz, 1 H), 3.42 (s, 3 H), 3.10 - 2.96 (m, 1 H), 2.96 - 2.84 (m, 1 H), 2.81 - 2.70 (m, 1 H), 2.11 - 1.99 (m, 1 H), 1.90 - 1.78 (m, 1 H), 0.27 - 0.18 (s, 9 H); MS (EI) *m/z* 258 $[M]^+$

Ejemplo 290

6-etinil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il metil éter

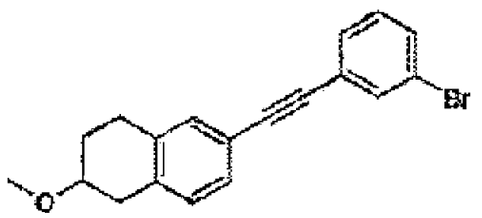


Una solución de [(6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etinil](trimetil)silano (3.93 g, 15.2 mmol) y carbonato de potasio (8.09 g, 58.55 mmol) en metanol (40 mL) se calentó a reflujo por 2 h y luego se enfrió hasta temperatura

ambiente. La mezcla fue filtrada y el metanol fue evaporado *al vacío*. El residuo resulatnte se diluyó con cloroformo, se lavó con salmuera (x3) y filtró a través de un tapón de celita. Purificación mediante cromatografía de columna, usando 0-100% de acetato de etilo en *n*-heptano como el eluyente, para dar 1.75 g (80% de rendimiento) del compuesto del título; MS (EI) *m/z* 186 $[M]^+$.

Ejemplo 291

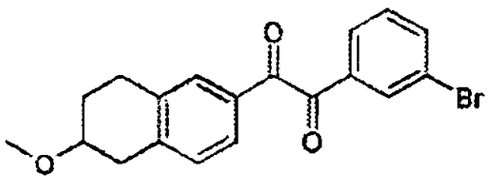
6-[(3-bromofenil)etinil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il metil éter



Una solución de 6-etinil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il metil éter (1.75 g, 6.95 mmol, 74% de pureza HPLC) en tetrahidrofurano anhidro (5 mL) se agregó a una solución de 1-bromo-5-yodo-benceno (1.97 g, 6.95 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (25 mg, 0.035 mmol) y yoduro de cobre (7 mg, 0.035 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 mL) y trietilamina (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla se acidificó usando ácido clorhídrico 2 M y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (x3). Purificación mediante cromatografía de columna, usando 0 a 20% de acetato de etilo en *n*-heptano como el eluyente, para dar 1.68 g (71% de rendimiento) del compuesto del título; MS (EI) *m/z* 340, 342 $[M]^+$

Ejemplo 292

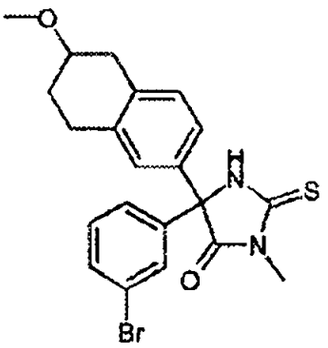
1-(3-bromofenil)-2-(6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etan-1,2-diona



El compuesto del título se preparó como se describió para el Ejemplo 285 en 11% de rendimiento, partiendo de 6-[(3-bromofenil)etinil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il metil éter; MS (ES) *m/z* 371, 373 [M-1]$^-$

Ejemplo 293

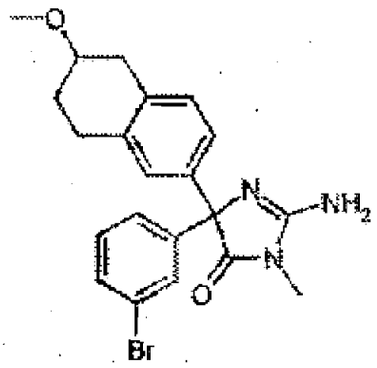
5-(3-bromofenil)-5-(6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona



El compuesto del título se preparó como se describió para el Ejemplo 286 en 104% de rendimiento, partiendo de 1-(3-bromofenil)-2-(6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etan-1,2-diona; MS (ES) *m/z* 443, 445 [M-1]$^-$

Ejemplo 294

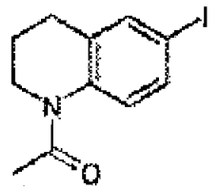
2-amino-5-(3-bromofenil)-5-(6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona



El compuesto del título se preparó como se describió para el Ejemplo 287 en 61% de rendimiento, partiendo de 5-(3-bromofenil)-5-(6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona; MS (ES) *m/z* 428, 430 $[M+1]^+$

Ejemplo 295

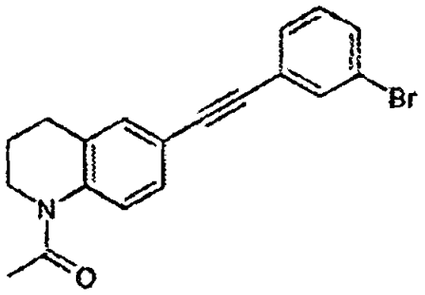
1-acetil-6-yodo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina



El compuesto del título se preparó como se describió para el Ejemplo 283 en 77% de rendimiento, partiendo de 1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (descrita en: Heyde C. et al. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *19*, 3273 - 3278): RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.56 - 7.47 (m, 2 H), 7.25 - 6.85 (m, 1 H), 3.82 - 3.73 (m, 2 H), 2.72 (dq, J=6.69, 6.44 Hz, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.01 - 1.91 (m, 2 H); MS (EI) m/z 301 $[M]^+$

Ejemplo 296

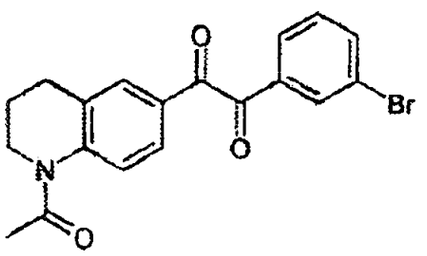
1-acetil-6-[(3-bromofenil)etinilo]-1,2,3,4-tetrahidroquinolina



El compuesto del título se preparó como se describió para el Ejemplo 284 en 107% de rendimiento, partiendo de 1-acetil-6-yodo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.68 (t, J=1.77 Hz, 1 H), 7.51 - 7.40 (m, 2 H), 7.39 - 7.30 (m, 2 H), 7.23 (t, J=7.83 Hz, 1 H), 7.02-6.91 (m, 1 H), 3.81 (t, J=6.44 Hz, 2 H), 2.75 (t, J=6.57 Hz, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.05 - 1.95 (m, 2 H); MS (ES) *m/z* 354, 356 $[M+1]^+$

Ejemplo 297

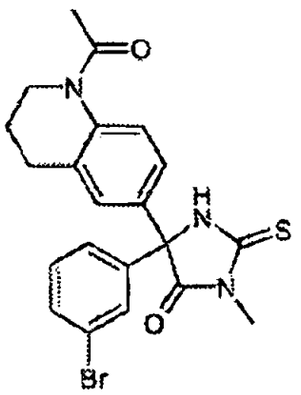
1-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2-(3-bromofenil)etan-1,2-diona



El compuesto del título se preparó como se describió para el Ejemplo 285 en 95% de rendimiento, partiendo de 1-acetil-6-[(3-bromofenil)etinil]-1,2,3,4-tetrahidroquinoline: RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8.13 (t, J=1.77 Hz, 1 H), 7.90 (dt, J=7.83, 1.26 Hz, 1 H), 7.82 - 7.75 (m, 2 H), 7.55 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7.41 (t, J=7.83 Hz, 1 H), 7.22 - 7.08 (m, 1 H), 3.86 - 3.78 (m, 2 H), 2.81 (t, J=6.57 Hz, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.05 -1.96 (m, 2 H); MS (ES) *m/z* 386, 388 $[M+1]^+$

Ejemplo 298

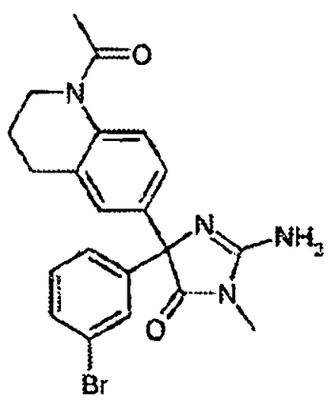
5-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5-(3-bromofenil)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona



El compuesto del título se preparó como se describió para el Ejemplo 286 en 83% de rendimiento, partiendo de 1-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2-(3-bromofenil)etan-1,2-diona; MS (ES) *m/z* 458, 460 $[M+1]^+$

Ejemplo 299

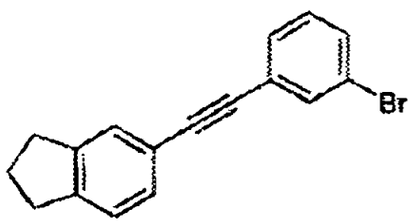
5-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2-amino-5-(3-bromofenil)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona



El compuesto del título se preparó como se describió para el Ejemplo 287 en 50% de rendimiento, partiendo de 5-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5-(3-bromofenil)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona; MS (ES) *m/z* 441, 443 $[M+1]^+$

Ejemplo 300

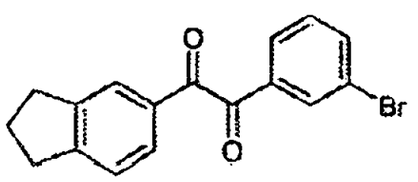
5-[(3-bromofenil)etinil]indano



El compuesto del título se preparó como se describió para el Ejemplo 284 en 93% de rendimiento, partiendo de 5-yodoindano (descrito en: Walser, A. et al. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*(4), 1440-1446): RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 7.68 (t, J=1.64 Hz, 1 H), 7.45 (dt, J=7.89, 1.86 Hz, 2 H), 7.40 (s, 1 H), 7.32 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.25 - 7.17 (m, 2 H), 2.92 (ddd, J=11.49, 7.71, 4.29 Hz, 4 H), 2.15 - 2.04 (m, 2 H); MS (EI) *m/z* 296, 298 $[M]^+$

Ejemplo 301

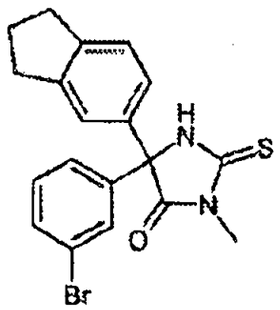
1-(3-bromofenil)-2-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)etan-1,2-diona



El compuesto del título se preparó como se describió para el Ejemplo 285 en 101% de rendimiento, partiendo de 5-[(3-bromofenil)etinil]indano: RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 8.13 (t, J=1.77 Hz, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.83 -7.73 (m, 3 H), 7.42 - 7.34 (m, 2 H), 3.02 - 2.92 (m, 4 H), 2.19 - 2.09 (m, 2 H); MS (ES) *m/z* 327, 329 $[M-1]^-$

Ejemplo 302

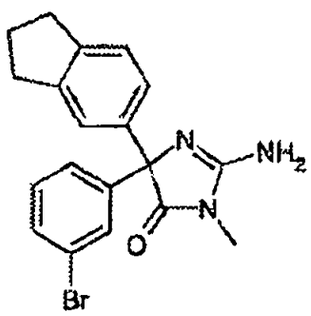
5-(3-bromofenil)-5-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona



El compuesto del título se preparó como se describió para el Ejemplo 286 en 115% de rendimiento, partiendo de 1-(3-bromofenil)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)etan-1,2-diona; MS (ES) *m/z* 401, 403 $[M+1]^+$

Ejemplo 303

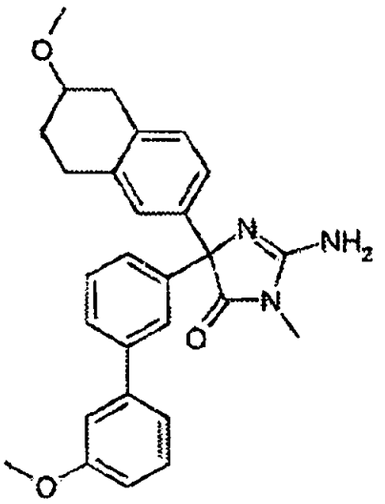
2-amino-5-(3-bromofenil)-5-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)-3-metilimidazolidin-4-ona



El compuesto del título se preparó como se describió para el Ejemplo 287 en 43% de rendimiento, partiendo de 5-(3-bromofenil)-5-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona: MS (ES) *m/z* 384, 386 $[M+1]^+$

Ejemplo 304

2-amino-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-5-(6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona acetato 0.25



2-amino-5-(3-bromofenil)-5-(6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona (50 mg, 0.117 mmol), ácido (3-metoxifenil)borónico (23 mg, 0.152 mmol), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano aducto (10 mg, 0.012 mmol), carbonato de potasio (102 mg, 0.738 mmol), 100 µL de agua en tetrahidrofurano anhidro (3 mL) fueron irradiados en un microondas a 150 °C por 15 minutos. Cuando se enfrió hasta temperatura ambiente, la mezcla fue filtrada y se agregó sulfóxido de dimetilo (500 µL). La solución fue concentrada *al vacío* para remover el tetrahidrofurano y purificada mediante HPLC preparativa para dar 12 mg (22% de rendimiento) del compuesto del título: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 7.72 (s, 1 H), 7.52 (d, J=7.53 Hz, 1 H), 7.44 - 7.48 (m, 1 H), 7.36 - 7.42 (m, 2 H), 7.16 - 7.21 (m, 2 H), 7.11 (d, J=7.78 Hz, 1 H), 7.05 - 7.08 (m, J=2.26 Hz, 1 H), 6.93 - 7.02 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.57 - 3.65 (m, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 2.90 - 3.01 (m, 4 H), 2.71 - 2.80 (m, 1 H), 2.60 - 2.69 (m, 2 H), 1.89 - 1.97 (m, 1 H), 1.67 - 1.76 (m, 1 H); MS (ES) *m/z* 456 $[M+1]^+$

Ejemplos 305 – 325

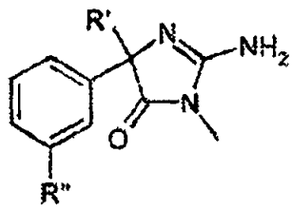
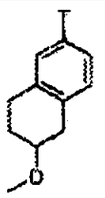
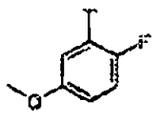
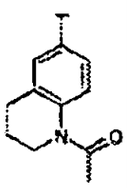
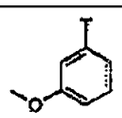
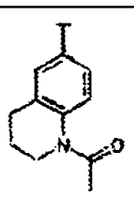
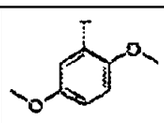
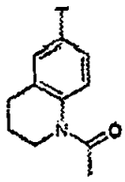
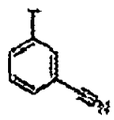
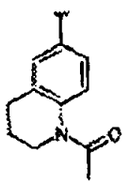
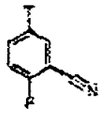
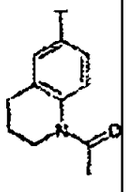
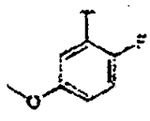
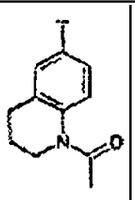
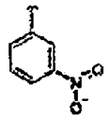
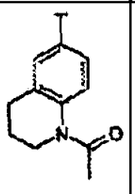
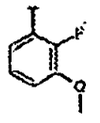
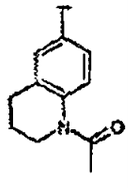
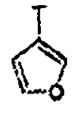
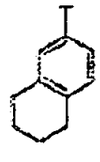
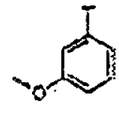
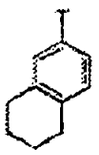
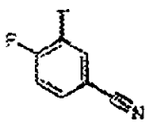
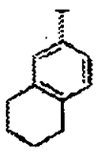
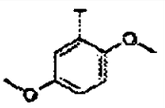
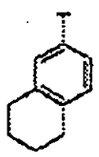
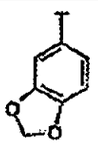
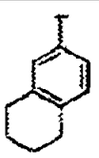
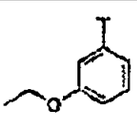


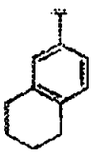
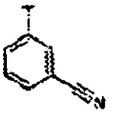
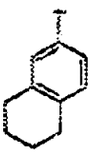
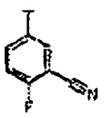
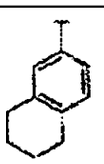
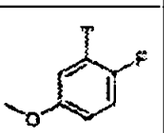
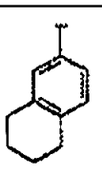
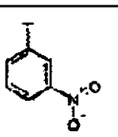
Tabla 6: Ejemplos Representativos sintetizados como se describió para el 2-amino-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-5-(6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona acetato 0.25

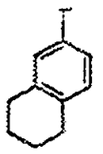
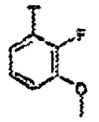
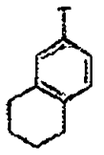
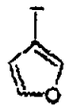
Ej	Nombre Químico	R''	R'''	$[M-H]^-$ m/z	RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ
305	2-amino-5-(2'-fluoro-5'-metoxibifenil-3-il)-5-(6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-il)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona			474	7.66 (s, 1 H) 7.46 - 7.52 (m, 1 H) 7.38 - 7.44 (m, 2 H) 7.13 - 7.34 (m, 3 H) 6.89 - 7.08 (m, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 3.56 - 3.66 (m, 1 H) 3.26 - 3.29 (m, 3 H) 2.90 - 3.02 (m, 4 H) 2.70 - 2.80 (m, 1 H) 2.58 - 2.70 (m, 2 H) 1.89 - 2.00 (m, 1 H) 1.64 - 1.78 (m, 1 H)
306	5-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2-amino-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona			469	7.75 (s, 1 H) 7.51 (dd, *J*=12.80 Hz, 2 H) 7.36 - 7.43 (m, 3 H) 7.25 - 7.31 (m, 2 H) 7.11 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H) 7.05 - 7.08 (m, *J*=2.26 Hz, 1 H) 6.96 (dd, *J*=2.26 Hz, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 3.64 (t, *J*=6.27 Hz, 2 H) 3.00 (s, 3 H) 2.66 (t, *J*=6.65 Hz, 2 H) 2.13 (s, 3 H) 1.79 - 1.87 (m, 2 H)

307	5-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2-amino-5-(2',5'-dimetoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25			499	7.62 (s, 1 H) 7.27 - 7.44 (m, 6 H) 7.03 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 6.91 (dd, *J*=3.14 Hz, 1 H) 6.77 (d, *J*=3.01 Hz, 1 H) 3.74 (s, 3 H) 3.62 - 3.68 (m, 5 H) 2.99 (s, 3 H) 2.67 (t, *J*=6.40 Hz, 2 H) 2.14 (s, 3 H) 1.91 (s, 0.6 H) 1.80 - 1.88 (m, 2 H)
308	3'-[4-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2-amino-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]bifenil-3-carbonitrilo			464	8.02 (s, 1 H) 7.90 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H) 7.80 - 7.87 (m, 2 H) 7.70 (t, *J*=7.78 Hz, 1 H) 7.55 - 7.64 (m, *J*=7.65 Hz, 3 H) 7.46 (t, 1 H) 7.24 - 7.30 (m, 2 H) 3.64 (t, *J*=6.27 Hz, 2 H) 3.00 (s, 3 H) 2.67 (t, *J*=6.65 Hz, 2 H) 2.13 (s, 3 H) 1.81 - 1.87 (m, 2 H)
309	3'-[4-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2-amino-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]-4-fluorobifenil-3-carbonitrilo			482	8.11 (dd, *J*=2.13 Hz, 1 H) 7.91 - 7.96 (m, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.53 - 7.65 (m, 4 H) 7.43 (t, *J*=7.65 Hz, 1 H) 7.23 - 7.29 (m, 2 H) 3.63 (t, *J*=6.27 Hz, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 2.65 (t, *J*=6.53 Hz, 2 H) 2.12 (s, 3 H) 1.79 - 1.86 (m, 2 H)
310	5-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2-amino-5-(2'-fluoro-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona acetato 0.25			487	7.69 (s, 1 H) 7.50 - 7.55 (m, 1 H) 7.20 - 7.45 (m, 6 H) 6.91 - 6.99 (m, 2 H) 3.79 (s, 3 H) 3.65 (t, *J*=6.40 Hz, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 2.66 (t, *J*=6.65 Hz, 2 H) 2.14 (s, 3 H) 1.91 (s, 0.6 H) 1.80 - 1.88 (m, 2 H)

311	5-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2-amino-3-metil-5-(3'-nitrobifenil-3-il)-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona acetato 0.25			484	8.30 (s, 1 H) 8.23 (dd, *J*=1.51 Hz, 1 H) 8.04 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H) 7.84 (s, 1 H) 7.77 (t, *J*=7.91 Hz, 1 H) 7.65 (d, *J*=7.53 Hz, 1 H) 7.60 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H) 7.31 - 7.50 (m, *J*=7.65 Hz, 2 H) 7.22 - 7.29 (m, 2 H) 3.63 (t, *J*=6.27 Hz, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 2.65 (t, *J*=6.65 Hz, 2 H) 2.12 (s, 3 H) 1.91 (s, 0.6 H) 1.78 - 1.86 (m, 2 H)
312	5-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2-amino-5-(2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona			487	7.67 (s, 1 H) 7.52 (d, *J*=7.03 Hz, 1 H) 7.36 - 7.45 (m, 3 H) 7.15 - 7.31 (m, 4 H) 6.93 - 6.98 (m, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 3.64 (t, *J*=6.27 Hz, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 2.66 (t, *J*=6.65 Hz, 2 H) 2.13 (s, 3 H) 1.79 - 1.88 (m, 2 H)
313	5-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2-amino-5-[3-(3-furil)fenil]-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona			429	8.04 (s, 1 H) 7.73 (t, *J*=1.63 Hz, 1 H) 7.63 (s, 1 H) 7.19 - 7.49 (m, 6 H) 6.79 (s, 1 H) 3.63 (t, *J*=6.27 Hz, 2 H) 2.98 (s, 3 H) 2.65 (t, *J*=6.65 Hz, 2 H) 2.12 (s, 3 H) 1.79 - 1.85 (m, 2 H)
314	2-amino-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-il)-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona			426	7.70 (s, 1 H) 7.50 (d, *J*=7.53 Hz, 1 H) 7.45 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H) 7.33 - 7.41 (m, 2 H) 7.02 - 7.23 (m, 4 H) 6.92 - 6.99 (m, 2 H) 3.80 (s, 3 H) 2.98 (s, 3 H) 2.60 - 2.68 (m, 4 H) 1.68 (s, 4 H)

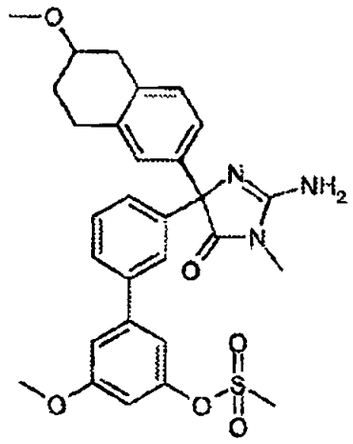
315	3'-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-il)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]-6-fluorobifenil-3-carbonitrilo			439	7.98 (dd, *J*=2.13 Hz, 1 H) 7.91 - 7.96 (m, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 7.38 - 7.63 (m, 4 H) 7.07 - 7.18 (m, 2 H) 6.93 - 6.99 (m, *J*=8.53 Hz, 1 H) 2.92 - 3.01 (m, 3 H) 2.59 - 2.69 (m, 4 H) 1.69 (s, 4 H)
316	2-amino-5-(2',5'-dimetoxibifenil-3-il)-3-metil-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-il)-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona			456	7.59 (s, 1 H) 7.28 - 7.42 (m, 3 H) 7.17 - 7.22 (m, 2 H) 6.95 - 7.04 (m, 2 H) 6.91 (dd, *J*=3.14 Hz, 1 H) 6.76 (d, *J*=3.01 Hz, 1 H) 3.73 - 3.75 (m, 3 H) 3.66 (s, 3 H) 2.98 (s, 3 H) 2.62 - 2.70 (m, 4 H) 1.67 - 1.75 (m, 4 H)
317	2-amino-5-[3-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]-3-metil-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-il)-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona acetato 0.25			440	7.65 (s, 1 H) 7.40 (dd, *J*=1.64 Hz, 2 H) 7.28 - 7.36 (m, *J*=7.58 Hz, 1 H) 7.12 - 7.18 (m, 2 H) 7.08 (s, 1 H) 6.92 - 7.01 (m, 3 H) 6.05 (s, 2 H) 2.97 (s, 3 H) 2.59 - 2.67 (m, 4 H) 1.91 (s, 1 H) 1.65 - 1.73 (m, 4 H)
318	2-amino-5-[3'-etoxibifenil-3-il)-3-metil-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-il)-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona			440	7.71 (s, 1 H) 7.43 - 7.54 (m, 2 H) 7.34 - 7.41 (m, 2 H) 7.12 - 7.21 (m, 2 H) 7.09 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H) 7.02 - 7.06 (m, 1 H) 6.90 - 7.00 (m, 2 H) 4.09 (q, *J*=6.94 Hz, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 2.60 - 2.70 (m, 4 H) 1.64 - 1.75 (m, 4 H) 1.36 (t, *J*=7.03 Hz, 3 H)

319	3'-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-il)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]bifenil-3-carbonitrilo			421	7.94 - 8.01 (m, *J*=19.71 Hz, 1 H) 7.81 - 7.90 (m, *J*=7.83 Hz, 2 H) 7.75 - 7.78 (m, 1 H) 7.69 (t, 1 H) 7.39 - 7.61 (m, 3 H) 7.06 - 7.19 (m, 2 H) 6.94 - 7.00 (m, *J*=8.34 Hz, 1 H) 2.98 (s, 3 H) 2.60 - 2.67 (m, 4 H) 1.64 - 1.72 (m, 4 H)
320	3'-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-il)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]-4-fluorobifenil-3-carbonitrilo			439	8.10 (dd, *J*=2.38 Hz, 1 H) 7.90 - 7.95 (m, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.37 - 7.67 (m, 4 H) 7.10 - 7.18 (m, 2 H) 6.92 - 6.99 (m, *J*=8.03 Hz, 1 H) 2.98 (s, 3 H) 2.59 - 2.69 (m, 4 H) 1.64 - 1.72 (m, 4 H)
321	2-amino-5-(2'-fluoro-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-il)-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona			444	7.66 (s, 1 H) 7.46 - 7.51 (m, 1 H) 7.36 - 7.45 (m, 2 H) 7.11 - 7.28 (m, 3 H) 6.89 - 7.04 (m, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 2.98 (s, 3 H) 2.59 - 2.71 (m, 4 H) 1.70 (s, 4 H)
322	2-amino-3-metil-5-(3'-nitrobifenil-3-il)-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-il)-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona			441	8.31 (s, 1 H) 8.24 (dd, *J*=1.38 Hz, 1 H) 8.04 (d, *J*=7.78 Hz, 1 H) 7.73 - 7.86 (m, 2 H) 7.65 (d, *J*=7.53 Hz, 1 H) 7.59 (d, *J*=7.78 Hz, 1 H) 7.47 (t, *J*=7.65 Hz, 1 H) 7.13 - 7.20 (m, 2 H) 6.94 - 7.00 (m, *J*=8.53 Hz, 1 H) 3.00 (s, 3 H) 2.59 - 2.72 (m, 4 H) 1.64 - 1.73 (m, 4 H)

323	2-amino-5-(2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-il)-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona			444	7.62 (s, 1 H) 7.43 - 7.54 (m, *J*=5.52 Hz, 1 H) 7.34 - 7.41 (m, 2 H) 7.12 - 7.25 (m, 4 H) 6.90 - 6.98 (m, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 2.96 (s, 3 H) 2.59 - 2.69 (m, 4 H) 1.64 - 1.73 (m, 4 H)
324	2-amino-5-[3-(3-furil)fenil]-3-metil-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-il)-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona			386	8.05 (s, 1 H) 7.74 (t, *J*=1.76 Hz, 1 H) 7.62 (s, 1 H) 7.46 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 7.27 - 7.41 (m, 2 H) 7.11 - 7.16 (m, 2 H) 6.96 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H) 6.79 (s, 1 H) 2.99 (s, 3 H) 2.62 - 2.69 (m, 4 H) 1.66 - 1.74 (m, 4 H)

Ejemplo 326

3'-[2-amino-4-(6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-il]-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato



2-amino-5-(3-bromofenil)-5-(6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona (50 mg, 0.117 mmol), 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil metanosulfonato (50 mg, 0.152 mmol), cloruro de

[1,1'- bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano aducto (10 mg, 0.012 mmol), carbonato de potasio (102 mg, 0.738 mmol) y en tetrahidrofurano anhidro (3 mL) se irradiaron en un microondas a 130 °C por 2 h. Cuando se enfrió hasta temperatura ambiente, la mezcla fue filtrada y se agregó sulfóxido de dimetilo (500 µL). La solución fue concentrada *al vacío* para remover el tetrahidrofurano y purificada mediante HPLC preparativa para dar 12 mg (22% de rendimiento) del compuesto del título: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 7.72 (s, 1 H) 7.47 - 7.62 (m, 2 H) 7.42 (t, J=7.65 Hz, 1 H) 7.16 - 7.21 (m, 2 H) 7.08 - 7.11 (m, 1 H) 7.05 - 7.07 (m, 1 H) 6.95 - 7.02 (m, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 3.56 - 3.64 (m, 1 H) 3.43 (s, 3 H) 3.28 (s, 3 H) 2.88 - 3.04 (m, 4 H) 2.58 - 2.81 (m, 3 H) 1.87 - 1.98 (m, 1 H) 1.66 - 1.76 (m, 1 H); MS (ES) *m/z* 550 $[M+1]^+$

Ejemplos 327 – 329

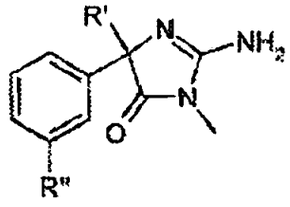
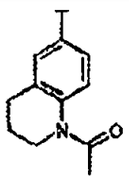
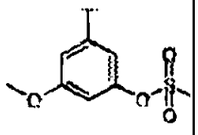
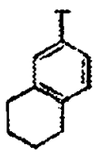
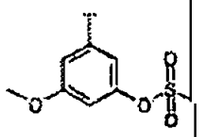
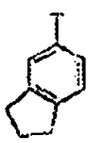
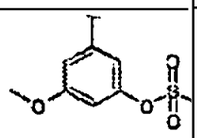
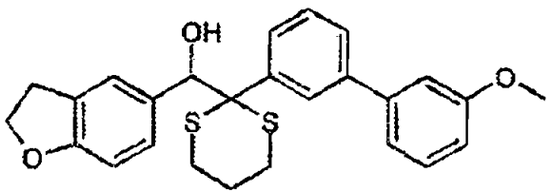


Tabla 7: Ejemplos representativos sintetizados como se describió para el 3'-[2-amino-4-(6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato

Ej	Nombre Químico	R'	R''	[M-H]⁻ m/z	RMN-¹H (DMSO-d_6) δ
327	3'-[4-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2-amino-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato			563	7.73 (s, 1 H) 7.51 - 7.58 (m, 2 H) 7.36 - 7.47 (m, 2 H) 7.27 (s, 2 H) 7.07 - 7.10 (m, 1 H) 7.03 - 7.06 (m, 1 H) 6.96 (t, *J*=2.26 Hz, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 3.63 (t, *J*=6.27 Hz, 2 H) 3.42 (s, 3 H) 2.99 (s, 3 H) 2.65 (t, *J*=6.53 Hz, 2 H) 2.12 (s, 3 H) 1.79 - 1.86 (m, 2 H)
328	3'-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-il)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato			520	7.72 (s, 1 H) 7.50 - 7.58 (m, 2 H) 7.42 (t, *J*=7.78 Hz, 1 H) 7.13 - 7.18 (m, 2 H) 7.07 - 7.10 (m, *J*=2.01 Hz, 1 H) 7.05 - 7.07 (m, *J*=1.76 Hz, 1 H) 6.95 - 6.98 (m, *J*=2.13 Hz, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 3.43 (s, 3 H) 2.99 (s, 3 H) 2.61 - 2.70 (m, 4 H) 1.70 (s, 4 H)
329	3'-[2-amino-4-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato			506	7.73 (s, 1 H) 7.50 - 7.58 (m, 2 H) 7.39 - 7.45 (m, *J*=7.78 Hz, 1 H) 7.19 - 7.31 (m, 3 H) 7.02 - 7.17 (m, 2 H) 6.96 - 7.00 (m, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 3.43 (s, 3 H) 3.00 (s, 3 H) 2.74 - 2.86 (m, 4 H) 1.90 - 2.04 (m, 2 H)

Ejemplo 330

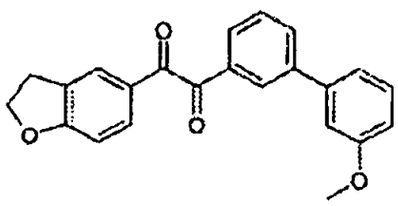
2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il[2-(3'-metoxibifenil-3-il)-1,3-ditian-2-il]metanol



Se agregó *n*-butil litio (0.94 mL, 2.5 M) por gotas a una solución enfriada (-78 °C) de 2-(3'-metoxibifenil-3-il)-1,3-ditiano (327.4 mg, 2.21 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 mL) bajo una atmósfera de argón. La solución se agitó a -78 °C por 20 min y entonces se trató con 4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-carbaldehído (500 mg, 2.82 mmol). La reacción se agitó por otros 20 min y luego se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Se agregó gel de sílice y el solvente fue evaporado y el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando un gradiente de 0 a 30% de acetato de etilo en *n*-heptano como el eluyente, para dar 426 mg (43% de rendimiento) del compuesto del título: RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.88 - 7.79 (m, 2 H) 7.55 - 7.49 (m, 1 H) 7.43 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.34 (t, J=7.96 Hz, 1 H) 7.03 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 6.99 - 6.93 (m, 1 H) 6.89 (dd, J=7.83, 2.27 Hz, 1 H) 6.70 (dd, J=8.34, 1.52 Hz, 1 H) 6.64 (s, 1 H) 6.59 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 4.98 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 4.49 (t, J=8.72 Hz, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 3.02 (t, J=8.59 Hz, 2 H) 2.88 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 2.77 - 2.67 (m, 4 H); MS (ES) *m/z* 433 [M-agua]$^+$

Ejemplo 331

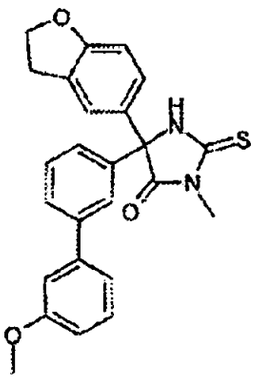
1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-(3'-metoxibifenil-3-il)etan-1,2-diona



Se agregó peryodinado de Dess-Martin (903 mg, 2.13 mmol) a una solución de 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il[2-(3'-metoxibifenil-3-il)-1,3-ditian-2-il]metanol (460mg, 0.95 mmol) y *ter*-butanol (246 mg, 3.33 mmol) en diclorometano (20 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante la noche. Se agregó tiosulfato de sodio (1 M, 10 mL) y solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio (10 mL) seguida por la adición de diclorometano. Las fases fueron separadas y la fase orgánica concentrada *al vacío*. Purificación mediante cromatografía de columna, usando un gradiente con 0 a 100% de acetato de etilo en *n*-heptano como el eluyente, para dar 377 mg (111% de rendimiento) del compuesto del título: RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8.20 (t, J=1.64 Hz, 1 H) 8.00 - 7.81 (m, 4 H) 7.58 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.38 (t, J=7.96 Hz, 1 H) 7.23 - 7.16 (m, 1 H) 7.15 - 7.09 (m, 1 H) 6.94 (dd, J=6.95, 1.39 Hz, 1 H) 6.86 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 4.71 (t, J=8.84 Hz, 2 H) 3.88 (s, 3H) 3.27 (t, J=8.84 Hz, 2 H); MS (ES) *m/z* 359 $[M+1]^+$

Ejemplo 332

5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona

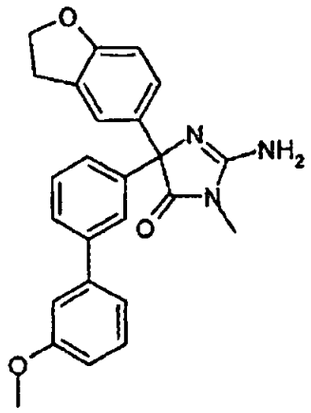


Una solución de 1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-(3'-metoxibifenil-3-il)etan-1,2-diona (377 mg, 1.05 mmol) y *N*-metiltioúrea (189 mg, 2.10 mmol) en sulfóxido de dimetilo (20 mL) se calentó hasta 100 °C. Se agregó hidróxido de potasio (1.80 mL, 1.2 M) por gotas y la reacción se agitó a 100 °C por cinco

minutos, y entonces se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La solución se diluyó con 30 mL de agua y se acidificó cuidadosamente hasta pH 5 con ácido clorhídrico concentrado, y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con dos veces con agua y luego se concentraron *al vacío* para dar 540 mg (100% de rendimiento) del compuesto del título; MS (ES) *m/z* 431 $[M+1]^+$

Ejemplo 333

Clorhidrato de 2-amino-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona

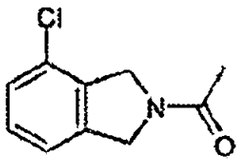


Se agregó hidroperóxido de *ter*-butilo (1.43 g, 70 %, 15.9 mmol) a una mezcla de 5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona (455 mg, 1.06 mmol) en metanol/hidróxido de amonio (3:1, 40 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se redujo *al vacío* hasta que aproximadamente 50% del volumen permaneció. La mezcla se diluyó con agua (30 mL) y diclorometano (40 mL). Las fases fueron separadas y la fase orgánica fue concentrada *al vacío*. Purificación mediante HPLC preparativa. La base se trató con ácido clorhídrico (1 M, en dietil éter) para dar 110 mg (23% de rendimiento) del compuesto del título: RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 7.72 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 7.54 (t, J=7.83 Hz, 1 H), 7.48 - 7.36 (m, 2 H), 7.25 - 7.14 (m, 3 H), 7.07 - 6.96 (m, 2 H), 6.82 (d,

J=8.59 Hz, 1 H), 4.55 (t, J=8.72 Hz, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.33 (s, 3 H), 3.25 - 3.14 (t, 2 H); MS (ES) *m/z* 414 $[M+1]^+$

Ejemplo 334

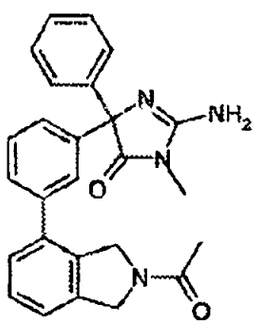
2-acetil-4-cloroisoindolina



Se agregó anhídrido acético (115 mg, 1.13 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de 4-cloroisoindolina (136 mg, 0.89 mmol, descrita en: Clark, R. et al. J. *Med. Chem.* **1990**, *33*(2), 596-600.), dimetil-amino-piridina (14 mg, 0.113 mmol) y trietilamina (228 mg, 2.26 mmol) en diclorometano anhidro (20 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó hidróxido de sodio (40 mL, 2 M) y las fases se separaron. La fase orgánica fue concentrada *al vacío* y el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando un 0 a 30% de hidróxido de amonio/metanol (1:9) en diclorometano para dar 126 mg (73% de rendimiento) del compuesto del título; MS (ES) *m/z* 196, 198 $[M+1]^+$

Ejemplo 335

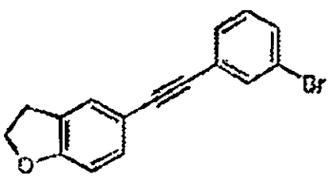
5-[3-(2-acetil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)fenil]-2-amino-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona acetato



Una solución de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (17 mg, 0.019 mmol) y triciclohexilfosfina (25 mg, 0.090 mmol) en 1,2-dimetoxietano (3 mL) bajo una atmósfera de argón se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Se agregaron 2-acetilo-4-cloroisoindolina (126 mg, 0.644 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (180 mg, 0.71 mmol) y acetato de potasio (95 mg, 0.966 mmol) y la reacción se irradió en un microondfas a 150 °C por 1.5 h. La mezcla de reacción se diluyó con hidróxido de sodio (20 mL, 0.5 M) y se extrajo con diclorometano (2x30 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron evaporadas y el residuo se disolvió en 1,2-dimetoxietano/agua/etanol (6:3:1, 4 mL) y se agregaron 2-amino-5-(3-bromofenil)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona (58 mg, 0.17 mmol), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (83 mg, 0.254 mmol) y carbonato de cesio (5mg, 0.006 mmol). La mezcla fue irradiada en un microondas a 150 °C por 15 min. La reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con diclorometano (3x30 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron concentradas *al vacío* y el producto fue purificado mediante HPLC preparativa para dar 4 mg (1% de rendimiento) del compuesto del título: RMN ^{1}H (CD_3OD) δ 7.49 - 7.33 (m, 12 H), 3.20 - 3.17 (m, 4 H), 2.18 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H); MS (ES) *m/z* 425 $[M+1]^+$

Ejemplo 336

5-[(3-bromofenil)etinil]-2,3-dihidro-1-benzofurano

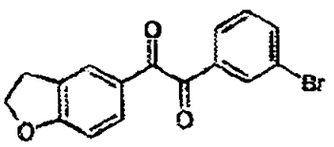


A una mezcla de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (154 mg, 0.219 mmol) y yoduro de cobre (42 mg, 0.219 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 mL) y bajo una atmósfera de argón se le agregó secuencialmente trietilamina (15 mL), una solución de 5-etinil-2,3-dihidro-1-benzofurano (3.151 g, 21.86 mmol;

descrito en: Walser A. et. al. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1440-46) en tetrahidrofurano anhidro (10 mL) y finalmente 1-bromo-3-yodobenceno (6.18 g, 21.86 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 20 h. La mezcla cruda se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencial mente con ácido clorhídrico 1M, agua y solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente fue evaporado para dar un material sólido que fue suspendido en hexano, el sólido fue filtrado, lavado con hexano y secado *al vacío* para dar el producto del título (5.30 g, 81% de rendimiento). RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.66 (m, 1 H), 7.43 (m, 2 H), 7.37 (m, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 7.20 (t, J= 7.83 Hz, 1 H), 6.77 (d, J= 8.34, 1 H), 4.62 (t, J= 8.72 Hz, 2 H), 3.23 (t, J= 8.72 Hz, 2 H); MS (EI) *m/z* 298, 300 $[M+1]^+$.

Ejemplo 337

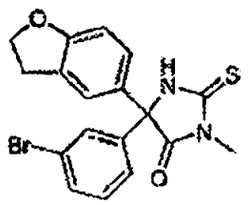
1-(3-bromofenil)-2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)etan-1,2-diona



5-[(3-bromofenil)etinil]-2,3-dihidro-1-benzofurano (5.30 g, 17.71 mmol) y bicloruro de paladio(II) (314 mg, 1.77 mmol) en sulfóxido de dimetilo (75 mL) se calentaron a 150 °C bajo una atmósfera de argón por 6 h. Se adicionó agua después del enfriamiento hasta temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos combinados se lavaron secuencialmente con ácido clorhídrico 1M, agua y solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía de columna, usando 0-30% de acetato de etilo en hexano como el eluyente, produjo 4.37 g (74% de rendimiento) del compuesto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) 8.13 (m, 1 H), 7.89 (m, 1 H), 7.85 (m, 1 H), 7.76 - 7.81 (m, 2 H), 7.39 (t, J= 7.96 Hz, 1 H), 6.87 (d, J= 8.59 Hz, 1 H), 4.71 (t, J= 8.84 Hz, 2 H), 3.28 (t, J= 8.72 Hz, 2 H); MS (ES) *m/z* 331.2, 333.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 338

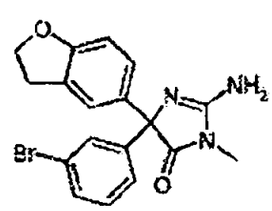
5-(3-bromofenil)-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona



Se agregó *N*-metiltioúrea (2.36 g, 26.21 mmol) a una solución de 1-(3-bromofenil)-2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)etan-1,2-diona (4.34 g, 13.11 mmol) en sulfóxido de dimetilo (50 mL). La solución se calentó a 100 °C por 5 min y se adicionó hidróxido de potasio 1.2 M acuoso (22.4 mL, 26.82 mmol) por gotas durante 6-7 min. La mezcla se calentó por otros 10 min y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó agua y el pH se ajustó hasta 5 mediante la adición de ácido clorhídrico 1M. La mezcla se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos combinados se lavaron con agua (x2), se secaron sobre sulfato de sodio y evaporaron para dar 5.48 g (100% de rendimiento) del compuesto del título; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.72 (br. s., 1 H), 7.49 - 7.53 (m, 2 H), 7.29 - 7.33 (m, 1 H), 7.24 -7.28 (m, 1 H), 7.07 - 7.09 (m, 1 H), 6.97 - 7.01 (m, 1 H), 6.76 (d, J= 8.34 Hz, 1 H), 4.60 (t, J= 8.72 Hz, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 3.20 (t, J= 8.72 Hz, 2 H); MS (ES) *m/z* 401, 403 $[M+H]^+$.

Ejemplo 339

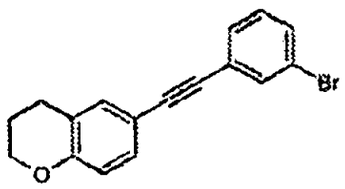
2-amino-5-(3-bromofenil)-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona



A una solución de 5-(3-bromofenil)-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona (5.48 g, 13.59 mmol) en metanol (100 mL) se le agregó *ter*-butilhidroperóxido al 70% acuoso (28 mL, 204 mmol) y amoníaco al 33 % acuoso (50 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 16 h. El metanol fue evaporado y el residuo acuoso se extrajo con 3 alícuotas de diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y evaporaron. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando 0-10% de metanol en diclorometano y al final sustituyendo el metanol por amoníaco 0.1 M en metanol como el eluyente, produjo 2.29 g (44% de rendimiento) del compuesto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.66 (t, J= 1.77 Hz, 1 H), 7.38 - 7.43 (m, 2 H), 7.21 - 7.23 (m, 1 H), 7.14 - 7.20 (m, 2 H), 6.71 (d, J= 8.34 Hz, 1 H), 4.55 (t, J= 8.72 Hz, 2 H), 3.15 (t, J= 8.08 Hz, 2 H), 3.11 (s, 3 H); MS (ES) *m/z* 386.2, 388.2 $[M+H]^+$, 384.4, 386.4 $[M-H]^-$.

Ejemplo 340

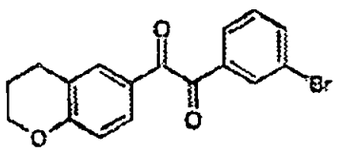
6-[(3-bromofenil)etinil]cromano



El compuesto del título se preparó como se describió para el Ejemplo 336 en 92% de rendimiento, partiendo de 6-yodocromano (descrito en: Togo H. et.al. *J Chem. Soc. Perkin Trans.* 1, **1997**, 787-793). Purificación mediante cromatografía de columna, usando 0-30% de acetato de etilo en *n*-heptano como el eluyente. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.66 (t, J= 1.77 Hz, 1 H) 7.40 - 7.45 (m, 2 H) 7.23 - 7.27 (m, 2 H) 7.20 (t, J= 7.96 Hz, 1 H) 6.77 (d, J= 8.34 Hz, 1 H) 4.20 - 4.24 (m, 2 H) 2.79 (t, J = 6.57 Hz, 2 H) 1.99 - 2.06 (m, 2 H); MS (EI) *m/z* 312, 314 $[M+H]^+$.

Ejemplo 341

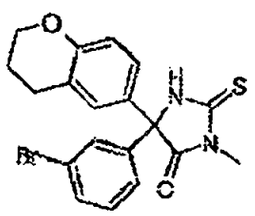
1-(3-bromofenil)-2-(3,4-dihidro-2*H*-cromen-6-il)etan-1,2-diona



El compuesto del título se preparó como se describió para el Ejemplo 337 en 73% de rendimiento, partiendo de 6-[(3-bromofenil)etinil]cromano: RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8.12 (t, J= 1.64 Hz, 1 H), 7.89 (m, 1 H), 7.77 (m, 1 H), 7.73 (dd, J= 8.59, 2.27 Hz, 1 H), 7.69 (m, 1 H), 7.39 (t, J= 7.83 Hz, 1 H), 6.88 (d, J= 8.59 Hz, 1 H), 4.29 (m, 2 H), 2.83 (t, J= 6.44 Hz, 2 H), 2.05 (m, 2 H); MS (ES) *m/z* 345.2, 347.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 342

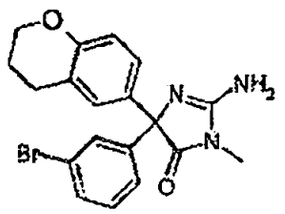
5-(3-bromofenil)-5-(3,4-dihidro-2*H*-cromen-6-il)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona



El compuesto del título se preparó como se describió para el Ejemplo 338 en 100% de rendimiento, partiendo de 1-(3-bromofenil)-2-(3,4-dihidro-2*H*-cromen-6-il)etan-1,2-diona; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.62 (br s, 1 H), 7.49 - 7.53 (m, 2 H), 7.28 - 7.32 (m, 1 H), 7.26 (t, J= 7.96 Hz, 1 H), 6.91 - 6.95 (m, 2 H), 6.76 - 6.80 (m, 1 H), 4.17 - 4.21 (m, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 2.75 (t, J=6.44 Hz, 2 H), 1.97 - 2.04 (m, 2 H); MS (ES) *m/z* 415.3, 417.3 $[M-H]^-$.

Ejemplo 343

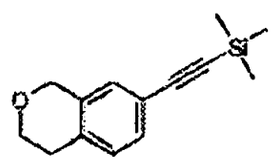
2-amino-5-(3-bromofenil)-5-(3,4-dihidro-2*H*-cromen-6-il)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona



El compuesto del título se preparó como se describió para el Ejemplo 339 en 75% de rendimiento, partiendo de 5-(3-bromofenil)-5-(3,4-dihidro-2*H*-cromen-6-il)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.66 (t, J= 1.89 Hz, 1 H), 7.38 - 7.44 (m, 2 H), 7.18 (t, J= 7.96 Hz, 1 H), 7.06 - 7.12 (m, 2 H), 6.73 (d, J= 8.34 Hz, 1 H), 4.14 - 4.18 (m, 2 H), 3.11 (s, 3 H), 2.73 (t, J= 6.57 Hz, 2 H), 1.94 - 2.01 (m, 2 H); MS (ES) *m/z* 400.2, 402.2 $[M+H]^+$, 398.4, 400.4 $[M-H]^-$.

Ejemplo 344

(3,4-dihidro-1*H*-isocromen-7-iletinil)(trimetil)silano

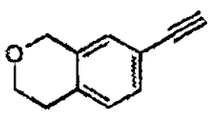


Se agregaron dicloruro de bis(benzonitrilo)paladio(II) (100 mg, 0.260 mmol) y yoduro de cobre(I) (33 mg, 0.174 mmol) a un frasco de fondo redondo seco lavado con argón y equipado con una barra agitadora magnética y un tabique de caucho. Se agregaron secuencialmente 1,4-dioxano anhidro (20 mL), tri-*ter*-butilfosfina (105 mg, 0.521 mmol) como una solución al 10 % en peso en hexano, diisopropilamina (1.48 mL, 10.42 mmol), trimetilsililacetileno (1.066 g, 10.85 mmol) y 7-bromo-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno (1.850 g, 8.682 mmo, descrito en: Unterhalt B. y Jostingmeier R., *Pharmazie* **1996**, *51*, 641-644) mediante jeringa. La solución oscura resultante se agitó por 18 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido

clorhídrico 1M, agua y solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio acuoso y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la remoción de los solventes, el material crudo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando 0-15% de acetato de etilo en *n*-heptano como el eluyente. Se aislaron 1.67 g (84% de rendimiento) del compuesto del título; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.26 (m, 1 H) 7.12 (m, 1 H) 7.05 (d, J= 7.83 Hz, 1 H) 4.73 (s, 2 H) 3.97 (t, J=5.68 Hz, 2 H) 2.85 (t, J= 5.68 Hz, 2 H); MS (EI) *m/z* 230 $[M+H]^+$.

Ejemplo 345

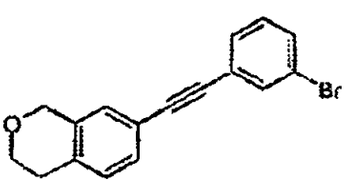
7-etinil-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno



Una mezcla de (3,4-dihidro-1*H*-isocromen-7-iletinil)(trimetil)silano y carbonato de potasio en polvo (5.01 g, 36.25 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano y metanol (1:2, 60 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla fue filtrada y concentrada. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Después de secado sobre sulfato de sodio y remoción de solventes, el producto crudo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando 0-10% de acetato de etilo en *n*-heptano como el eluyente, para producir 0.93 g, (81% de rendimiento) del compuesto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.28 - 7.32 (m, 1 H), 7.14 (br. s., 1 H), 7.08 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 4.74 (s, 2 H), 3.94 - 4.00 (m, 2 H), 3.03 (s, 1 H), 2.78 - 2.89 (m, 2 H); MS (EI) *m/z* 158 $[M+H]^+$.

Ejemplo 346

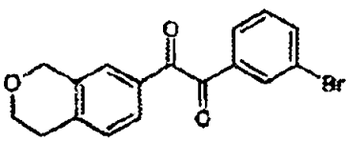
7-[(3-bromofenil)etinil]-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno



El compuesto del título se preparó como se describió para el Ejemplo 336 en 65% de rendimiento partiendo de 7-etinil-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno. Purificación mediante cromatografía de columna, usando 0-30% de acetato de etilo en *n*-heptano. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.68 (dd, J= 2.02, 1.52 Hz, 1 H), 7.42 - 7.48 (m, 2 H), 7.31 - 7.35 (m, 1 H), 7.22 (t, J= 7.96 Hz, 1 H), 7.17 (br s, 1 H), 7.12 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 4.77 (s, 2 H), 3.99 (t, J= 5.81 Hz, 2 H), 2.88 (t, J= 5.68 Hz, 2 H); MS (EI) *m/z* 312, 314 $[M+H]^+$.

Ejemplo 347

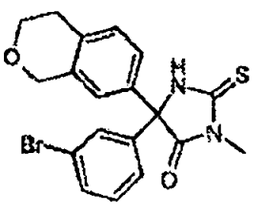
1-(3-bromofenil)-2-(3,4-dihidro-1*H*-isocromen-7-il)etan-1,2-diona



El compuesto del título se preparó como se describió para el Ejemplo 337 en 100% de rendimiento partiendo de 7-[(3-bromofenil)etinil]-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno. El producto se usó en la siguiente reacción sin purificación cromaográfica; MS (ESI) *m/z* 343.4, 345.5 $[M-H]^-$.

Ejemplo 348

5-(3-bromofenil)-5-(3,4-dihidro-1*H*-isocromen-7-il)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona



El compuesto del título se preparó como se describió para el Ejemplo 338 en 95% de rendimiento partiendo de 1-(3-bromofenil)-2-(3,4-dihidro-1*H*-isocromen-7-il)etan-1,2-diona; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.78 (br s, 1 H), 7.48 - 7.54 (m, 2 H), 7.24 - 7.30 (m, 2 H), 7.13 - 7.17 (m, 1 H), 7.04 - 7.08 (m, 1 H), 6.89 - 6.91 (m,

diclorometano aducto (13 mg, 0.015 mmol), carbonato de cesio (151 mg, 0.465 mmol) en 1,2-dimetoxietano, agua y etanol (6:3:1, 3 mL) se irradiaron bajo una atmósfera de argón en un microondas a 130 °C por 15 min. Cuando se enfrió hasta temperatura ambiente, la mezcla fue filtrada y se agregó sulfóxido de dimetilo (500 µL). La solución fue concentrada *al vacío* para remover los solventes de reacción y purificada mediante HPLC preparativa para dar 20.8 mg (31% de rendimiento) del compuesto del título. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 7.69 - 7.71 (m, 1 H), 7.48 - 7.52 (m, 1 H), 7.43 - 7.46 (m, 1 H), 7.33 - 7.39 (m, 2 H), 7.27 - 7.30 (m, 1 H), 7.15 - 7.19 (m, 1 H), 7.06 - 7.10 (m, 1 H), 7.02 - 7.04 (m, 1 H), 6.90 - 6.94 (m, 1 H), 6.66 (d, J= 8.28 Hz, 1 H), 4.47 (t, J= 8.66 Hz, 2 H), 4.08 (q, J= 7.03 Hz, 2 H), 3.11 (t, J= 8.78 Hz, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 1.91 (s, 0.6 H), 1.35 (t, J= 6.90 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z* 428.1 $[M+H]^+$.

Ejemplos 351 – 376

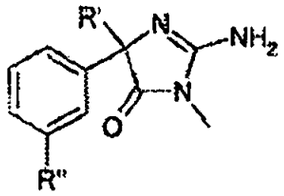
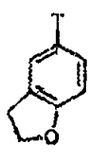
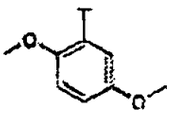
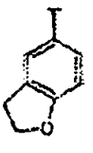
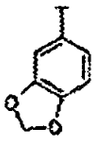
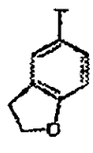
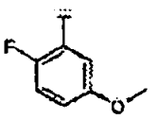
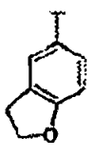
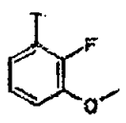
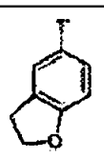
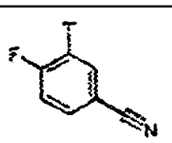
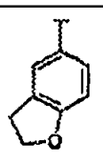
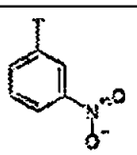
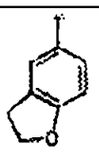
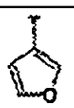
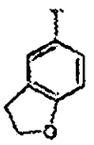
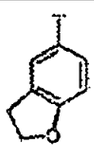
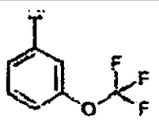
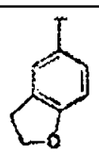
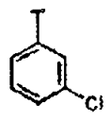
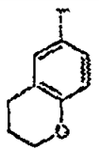
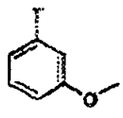
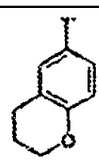
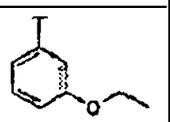


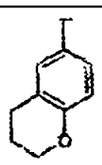
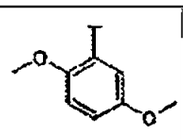
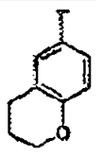
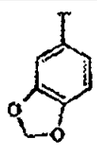
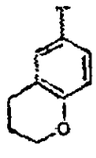
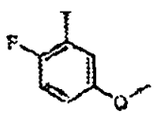
Tabla 8: Ejemplos representativos sintetizados como se describió para el 2-amino-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-5-(3'-etoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona acetato 0.25.

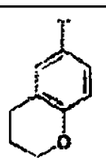
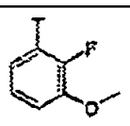
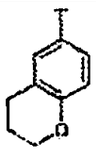
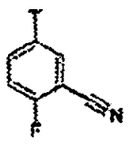
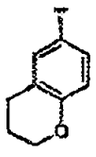
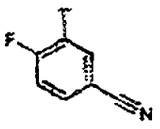
Ej	Nombre Químico	R'	R''	$[M+H]^+$ m/z	RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ
351	2-amino-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-5-(2',5'-dimetoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona acetato 0.25			444.1	7.57 (br. s., 1 H) 7.35 - 7.39 (m, 1 H) 7.27 - 7.35 (m, 3 H) 7.17 - 7.22 (m, 1 H) 7.01 (d, *J* = 9.03 Hz, 1 H) 6.87 - 6.91 (m, 1 H) 6.75 (d, *J* = 3.01 Hz, 1 H) 6.67 (d, *J* = 8.28 Hz, 1 H) 4.47 (t, *J* = 8.66 Hz, 2 H) 3.73 (s, 3 H) 3.65 (s, 3 H) 3.12 (t, *J* = 8.53 Hz, 2 H) 2.97 (s, 3 H) 1.91 (s, 0.4 H)
352	2-amino-5-[3-(1,3-benzodioxol-5-il)-fenil]-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona acetato 0.25			428.1	7.63 - 7.65 (m, 1 H) 7.42 - 7.45 (m, 1 H) 7.38 - 7.41 (m, 1 H) 7.31 - 7.36 (m, 1 H) 7.27 - 7.29 (m, 1 H) 7.14 - 7.19 (m, 1 H) 7.08 - 7.10 (m, 1 H) 6.99 - 7.00 (m, 2 H) 6.66 (d, *J* = 8.28 Hz, 1 H) 6.05 (s, 2 H) 4.47 (t, *J* = 8.66 Hz, 2 H) 3.11 (t, *J* = 8.78 Hz, 2 H) 2.98 (s, 3 H) 1.91 (s, 0.6 H)
353	2-amino-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-5-(2'-fluoro-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona acetato 0.25			432.1	7.62 - 7.65 (m, 1 H) 7.45 - 7.50 (m, 1 H) 7.38 - 7.42 (m, 2 H) 7.28 - 7.30 (m, 1 H) 7.15 - 7.25 (m, 2 H) 6.89 - 6.98 (m, 2 H) 6.66 (d, *J* = 8.28 Hz, 1 H) 4.47 (t, *J* = 8.78 Hz, 2 H) 3.78 (s, 3 H) 3.11 (t, *J* = 8.66 Hz, 2 H) 2.97 (s, 3 H) 1.91 (s, 0.4 H)

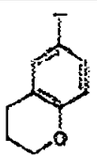
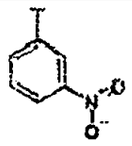
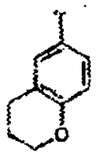
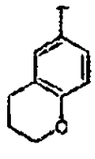
354	2-amino-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-5-(2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona acetato 0.25			432.1	7.60 - 7.63 (m, 1 H) 7.45 - 7.49 (m, 1 H) 7.35 - 7.41 (m, 2 H) 7.28 - 7.30 (m, 1 H) 7.13 - 7.23 (m, 3 H) 6.91 - 6.96 (m, 1 H) 6.66 (d, *J* = 8.53 Hz, 1 H) 4.47 (t, *J* = 8.78 Hz, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 3.11 (t, *J* = 8.78 Hz, 2 H) 2.97 (s, 3 H) 1.91 (s, 0.4 H)
355	3'-[2-amino-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]-6-fluorobifenil-3-carbonitrilo acetato 0.25			427.1	7.99 (dd, *J* = 7.28, 2.01 Hz, 1 H) 7.91 - 7.96 (m, 1 H) 7.67 - 7.69 (m, 1 H) 7.52 - 7.58 (m, 2 H) 7.41 - 7.47 (m, 2 H) 7.27 - 7.30 (m, 1 H) 7.15 - 7.19 (m, 1 H) 4.47 (t, *J* = 8.66 Hz, 2 H) 3.11 (t, *J* = 8.66 Hz, 2 H) 2.97 (s, 3 H) 1.91 (s, 0.4 H)
356	2-amino-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-metil-5-(3'-nitrobifenil-3-il)-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona acetato 0.25			429.1	8.29 - 8.32 (m, 1 H) 8.20 - 8.24 (m, 1 H) 8.01 - 8.04 (m, 1 H) 7.80 - 7.82 (m, 1 H) 7.77 (t, *J* = 8.03 Hz, 1 H) 7.62 - 7.66 (m, 1 H) 7.55 - 7.59 (m, 1 H) 7.46 (t, *J* = 7.78 Hz, 1 H) 7.28 (br. s., 1 H) 7.14 - 7.19 (m, 1 H) 6.67 (d, *J* = 8.28 Hz, 1 H) 4.47 (t, *J* = 8.66 Hz, 2 H) 3.11 (t, *J* = 8.66 Hz, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 1.91 (s, 0.4 H)

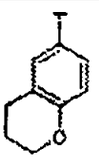
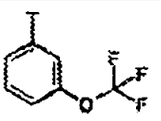
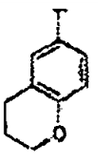
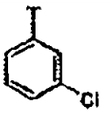
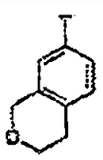
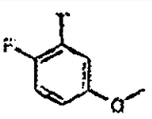
357	2-amino-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-5-[3-(3-furil)fenil]-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona acetato 0.25			374.1	8.04 (br. s., 1 H) 7.72 - 7.74 (m, 1 H) 7.60 (br. s., 1 H) 7.43 - 7.47 (m, 1 H) 7.34 - 7.38 (m, 1 H) 7.24 - 7.33 (m, 2 H) 7.13 - 7.17 (m, 1 H) 6.78 (br. s., 1 H) 6.66 (d, *J* = 8.28 Hz, 1 H) 4.47 (t, *J* = 8.53 Hz, 2 H) 3.11 (t, *J* = 8.66 Hz, 2 H) 2.98 (s, 3 H) 1.91 (0.4 H)
358	2-amino-5-[3-(1-benzofuran-2-il)fenil]-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona acetato 0.25			424.1	8.01 - 8.03 (m, 1.63 Hz, 1 H) 7.77 - 7.81 (m, 1 H) 7.62 - 7.67 (m, 2 H) 7.51 - 7.55 (m, 1 H) 7.43 (t, *J* = 7.78 Hz, 1 H) 7.34 - 7.36 (m, 1 H) 7.29 - 7.34 (m, 1 H) 7.23 - 7.28 (m, 2 H) 7.14 - 7.18 (m, 1 H) 6.67 (d, *J* = 8.53 Hz, 1 H) 4.47 (t, *J* = 8.78 Hz, 2 H) 3.12 (t, *J* = 8.66 Hz, 2 H) 3.00 (s, 3 H) 1.91 (s, 0.5 H)
359	2-amino-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-metil-5-[3'-(trifluorometoxi)bifenil-3-il]-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona acetato 0.25			468.1	7.73 (br. s., 1 H) 7.46 - 7.64 (m, 5 H) 7.35 - 7.44 (m, 2 H) 7.28 (br. s., 1 H) 7.14 - 7.19 (m, 1 H) 6.66 (d, *J* = 8.53 Hz, 1 H) 4.47 (t, *J* = 8.66 Hz, 2 H) 3.11 (t, *J* = 8.66 Hz, 2 H) 2.98 (s, 3 H) 1.91 (s, 0.4 H)

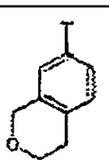
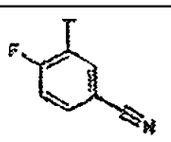
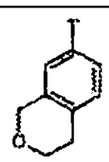
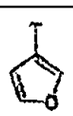
360	2-amino-5-(3'-clorobifenil-3-il)-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona x acetato 0.25			418.1, 420.0	7.72 - 7.74 (m, 1 H) 7.56 - 7.58 (m, 1 H) 7.52 - 7.56 (m, 1 H) 7.47 - 7.52 (m, 3 H) 7.38 - 7.46 (m, 2 H) 7.28 (br. s., 1 H) 7.14 - 7.18 (m, 1 H) 6.66 (d, *J* = 8.28 Hz, 1 H) 4.47 (t, *J* = 8.66 Hz, 2 H) 3.11 (t, *J* = 8.78 Hz, 2 H) 2.98 (s, 3 H) 1.91 (s, 0.5 H)
361	2-amino-5-(3,4-dihidro-2*H*-cromen-6-il)-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona acetato 0.25			428.1	7.69 (br. s., 1 H) 7.48 - 7.52 (m, 1 H) 7.42 - 7.46 (m, 1 H) 7.34 - 7.41 (m, 2 H) 7.11 - 7.15 (m, 2 H) 7.07 - 7.11 (m, 1 H) 7.03 - 7.06 (m, 1 H) 6.92 - 6.96 (m, 1 H) 6.64 (d, *J* = 9.03 Hz, 1 H) 4.05 - 4.09 (m, 2 H) 3.80 (s, 3 H) 2.97 (s, 3 H) 2.67 (t, *J* = 6.40 Hz, 2 H) 1.91 (s, 0.5 H) 1.83 - 1.90 (m, 2 H)
362	2-amino-5-(3,4-dihidro-2*H*-cromen-6-il)-5-(3'-etoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona			442.1	7.69 (br. s., 1 H) 7.49 (d, *J* = 7.78 Hz, 1 H) 7.42 - 7.46 (m, 1 H) 7.33 - 7.39 (m, 2 H) 7.11 - 7.15 (m, 2 H) 7.08 (d, *J* = 7.78 Hz, 1 H) 7.01 - 7.04 (m, 1 H) 6.90 - 6.94 (m, 1 H) 6.64 (d, *J* = 9.29 Hz, 1 H) 4.04 - 4.11 (m, 4 H) 2.97 (s, 3 H) 2.67 (t, *J* = 6.40 Hz, 2 H) 1.83 - 1.90 (m, 2 H) 1.35 (t, *J* = 6.90 Hz, 3 H)

363	2-amino-5-(3,4-dihidro-2*H*-cromen-6-il)-5-(2',5'-dimetoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona acetato 0.25			458.1	7.56 (br. s., 1 H) 7.35 - 7.38 (m, 1 H) 7.27 - 7.35 (m, 2 H) 7.13 - 7.18 (m, 2 H) 7.01 (d, *J* = 9.03 Hz, 1 H) 6.89 (dd, *J* = 8.91, 3.14 Hz, 1 H) 6.65 (d, *J* = 9.03 Hz, 1 H) 4.05 - 4.10 (m, 2 H) 3.73 (s, 3 H) 2.96 (s, 3 H) 2.64 - 2.72 (m, 2 H) 1.91 (s, 0.5 H) 1.84 - 1.90 (m, 2 H)
364	2-amino-5-[3-(1,3,-benzodioxol-5-il)fenil]-5-(3,4-dihidro-2*H*-cromen-6-il)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona acetato 0.25			442.1	7.64 (br. s., 1 H) 7.41 - 7.45 (m, 1 H) 7.37 - 7.41 (m, 1 H) 7.33 (t, *J* = 7.53 Hz, 1 H) 7.10 - 7.14 (m, 2 H) 7.08 (br. s., 1 H) 6.99 - 7.00 (m, 2 H) 6.64 (d, *J* = 9.03 Hz, 1 H) 6.05 (s, 2 H) 4.05 - 4.09 (m, 2 H) 2.97 (s, 3 H) 2.67 (t, *J* = 6.40 Hz, 2 H) 1.91 (s, 0.4 H) 1.83 - 1.90 (m, 2 H)
365	2-amino-5-(3,4-dihidro-2*H*-cromen-6-il)-5-(2'-fluoro-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona			446.1	7.63 (br. s., 1 H) 7.44 - 7.49 (m, 1 H) 7.38 - 7.41 (m, 2 H) 7.22 (dd, *J* = 10.16, 8.91 Hz, 1 H) 7.10 - 7.16 (m, 2 H) 6.89 - 6.98 (m, 2 H) 6.64 (d, *J* = 8.78 Hz, 1 H) 4.05 - 4.09 (m, 2 H) 3.78 (s, 3 H) 2.97 (s, 3 H) 2.67 (t, *J* = 6.53 Hz, 2 H) 1.83 - 1.90 (m, 2 H)

366	2-amino-5-(3,4-dihidro-2*H*-cromen-6-il)-5-(2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona			446.1	7.60 - 7.63 (m, 1 H) 7.44 - 7.49 (m, 1 H) 7.35 - 7.41 (m, 2 H) 7.10 - 7.23 (m, 4 H) 6.90 - 6.96 (m, 1 H) 6.64 (d, *J* = 9.29 Hz, 1 H) 4.05 - 4.10 (m, 2 H) 3.87 (s, 3 H) 2.97 (s, 3 H) 2.64 - 2.70 (m, 2 H) 1.83 - 1.90 (m, 2 H)
367	3'-[2-amino-4-(3,4-dihidro-2*H*-cromen-6-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]-4-fluorobifenil-3-carbonitrilo			441.1	8.10 (dd, *J* = 6.02, 2.51 Hz, 1 H) 7.90 - 7.95 (m, 1 H) 7.71 - 7.74 (m, 1 H) 7.62 (t, *J* = 9.03 Hz, 1 H) 7.54 - 7.58 (m, 1 H) 7.49 - 7.53 (m, 1 H) 7.42 (t, *J* = 7.78 Hz, 1 H) 7.10 - 7.15 (m, 2 H) 6.64 (d, *J* = 9.29 Hz, 1 H) 4.05 - 4.09 (m, 2 H) 2.98 (s, 3 H) 2.67 (t, *J* = 6.40 Hz, 2 H) 1.83 - 1.90 (m, 2 H)
368	3'-[2-amino-4-(3,4-dihidro-2*H*-cromen-6-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]-6-fluorobifenil-3-carbonitrilo acetato 0.25			441.1	ppm 7.99 (dd, *J* = 7.15, 1.88 Hz, 1 H) 7.91 - 7.96 (m, 1 H) 7.68 (br. s., 1 H) 7.52 - 7.59 (m, 1 H) 7.41 - 7.47 (m, 2 H) 7.29 - 7.38 (m, 1 H) 7.10 - 7.15 (m, 2 H) 6.64 (d, *J* = 8.53 Hz, 1 H) 4.05 - 4.10 (m, 2 H) 2.97 (s, 3 H) 2.64 - 2.69 (m, 2 H) 1.91 (s, 0.4 H) 1.83 - 1.90 (m, 2 H)

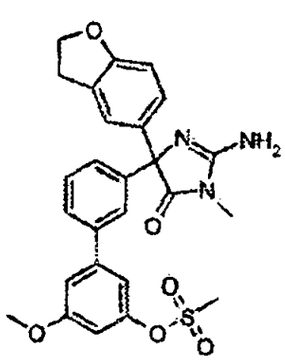
369	2-amino-5-(3,4-dihidro-2*H*-cromen-6-il)-3-metil-5-(3'-nitrobifenil-3-il)-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona acetato 0.25			443.1	8.30 (t, *J* = 2.01 Hz, 1 H) 8.20 - 8.24 (m, 1 H) 8.01 - 8.05 (m, 1 H) 7.80 - 7.81 (m, 1.63 Hz, 1 H) 7.77 (t, *J* = 8.03 Hz, 1 H) 7.62 - 7.65 (m, 1 H) 7.54 - 7.58 (m, 1 H) 7.46 (t, *J* = 7.78 Hz, 1 H) 7.10 - 7.15 (m, 2 H) 6.64 (d, *J* = 9.03 Hz, 1 H) 4.05 - 4.09 (m, 2 H) 2.98 (s, 3 H) 2.67 (t, *J* = 6.27 Hz, 2 H) 1.91 (s, 0.5 H) 1.83 - 1.90 (m, 2 H)
370	2-amino-5-(3,4-dihidro-2*H*-cromen-6-il)-5-[3-(3-furil)fenil]-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona acetato 0.25			388.1	8.03 - 8.04 (m, 1 H) 7.73 (t, *J* = 1.76 Hz, 1 H) 7.60 (t, *J* = 1.63 Hz, 1 H) 7.43 - 7.47 (m, 1 H) 7.33 - 7.37 (m, 1 H) 7.30 (t, *J* = 7.65 Hz, 1 H) 7.08 - 7.12 (m, 2 H) 6.78 (dd, *J* = 1.76, 0.75 Hz, 1 H) 6.61 - 6.65 (m, 1 H) 4.05 - 4.09 (m, 2 H) 2.97 (s, 3 H) 2.67 (t, *J* = 6.53 Hz, 2 H) 1.91 (s, 0.4 H) 1.83 - 1.90 (m, 2 H)
371	2-amino-5-[3-(1-benzofuran-2-il)fenil]-5-(3,4-dihidro-2*H*-cromen-6-il)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona			438.1	8.02 (br. s., 1 H) 7.79 (d, *J* = 7.78 Hz, 1 H) 7.62 - 7.67 (m, 2 H) 7.52 (d, *J* = 8.03 Hz, 1 H) 7.43 (t, *J* = 7.78 Hz, 1 H) 7.23 - 7.35 (m, 3 H) 7.10 - 7.14 (m, 2 H) 6.65 (d, *J* = 9.03 Hz, 1 H) 4.05 - 4.10 (m, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 2.67 (t, *J* = 6.27 Hz, 2 H) 1.83 - 1.90 (m, 2 H)

372	2-amino-5-(3,4-dihidro-2*H*-cromen-6-il)-3-metil-5-[3'-(trifluorometoxi)bifenil-3-il]-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona acetato 0.25			482.1	7.73 (t, *J* = 1.63 Hz, 1 H) 7.53 - 7.64 (m, 3 H) 7.49 - 7.52 (m, 1 H) 7.46 - 7.48 (m, 1 H) 7.41 (t, *J* = 7.65 Hz, 1 H) 7.35 - 7.39 (m, 1 H) 7.11 - 7.15 (m, 2 H) 6.62 - 6.66 (m, 1 H) 4.05 - 4.09 (m, 2 H) 2.98 (s, 3 H) 2.67 (t, *J* = 6.27 Hz, 2 H) 1.91 (0.5 H) 1.83 - 1.90 (m, 2 H)
373	2-amino-5-(3'-clorobifenil-3-il)-5-(3,4-dihidro-2*H*-cromen-6-il)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona			432.1, 434.0	7.71 - 7.73 (m, 1 H) 7.56 - 7.58 (m, 1 H) 7.52 - 7.55 (m, 1 H) 7.47 - 7.52 (m, 3 H) 7.42 - 7.46 (m, 1 H) 7.40 (t, *J* = 7.65 Hz, 1 H) 7.10 - 7.14 (m, 2 H) 6.62 - 6.65 (m, 1 H) 4.05 - 4.09 (m, 2 H) 2.97 (s, 3 H) 2.67 (t, *J* = 6.40 Hz, 2 H) 1.83 - 1.90 (m, 2 H)
374	2-amino-5-(3,4-dihidro-1*H*-isocromen-7-il)-5-(2'-fluoro-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona			446.1	7.62 - 7.65 (m, 1 H) 7.45 - 7.49 (m, 1 H) 7.38 - 7.42 (m, 2 H) 7.23 - 7.27 (m, 1 H) 7.22 (dd, *J* = 10.16, 8.91 Hz, 1 H) 7.12 - 7.14 (m, 1 H) 7.06 (d, *J* = 8.03 Hz, 1 H) 6.89 - 6.99 (m, 2 H) 4.62 (s, 2 H) 3.83 (t, *J* = 5.77 Hz, 2 H) 3.77 (s, 3 H) 2.97 (s, 3 H) 2.71 (t, *J* = 5.77 Hz, 2 H)

375	3'-[2-amino-4-(3,4-dihidro-1*H*-isocromen-7-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]-6-fluorobifenil-3-carbonitrilo acetato 0.25			441.1	7.99 (dd, *J* = 7.28, 2.26 Hz, 1 H) 7.92 - 7.96 (m, 1 H) 7.67 - 7.70 (m, 1 H) 7.52 - 7.58 (m, 2 H) 7.41 - 7.48 (m, 2 H) 7.23 - 7.27 (m, 1 H) 7.11 - 7.13 (m, 1 H) 7.06 (d, *J* = 8.03 Hz, 1 H) 4.62 (s, 2 H) 3.83 (t, *J* = 5.77 Hz, 2 H) 2.97 (s, 3 H) 2.71 (t, *J* = 5.77 Hz, 2 H) 1.91 (s, 0.5 H)
376	2-amino-5-(3,4-dihidro-1*H*-isocromen-7-il)-5-[3-(3-furil)fenil]-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona acetato 0.25			388.1	8.03 - 8.04 (m, 1 H) 7.73 (t, *J* = 1.76 Hz, 1 H) 7.59 - 7.61 (m, 1 H) 7.43 - 7.47 (m, 1 H) 7.33 - 7.37 (m, 1 H) 7.30 (t, *J* = 7.65 Hz, 1 H) 7.21 - 7.24 (m, 1 H) 7.09 - 7.11 (m, 1 H) 7.05 (d, *J* = 8.28 Hz, 1 H) 6.78 (dd, *J* = 1.88, 0.88 Hz, 1 H) 4.62 (s, 2 H) 3.83 (t, *J* = 5.65 Hz, 2 H) 2.98 (s, 3 H) 2.71 (t, *J* = 5.65 Hz, 2 H) 1.91 (s, 0.5 H)

Ejemplo 377

3'-[2-amino-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato acetato 0.25



2-amino-5-(3-bromofenil)-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona (60 mg, 0.155 mmol), ácido {3-metoxi-5-[(metilsulfonil)oxi]fenil}borónico (50 mg, 0.202 mmol), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano aducto (13 mg, 0.015 mmol), carbonato de potasio (107 mg, 0.465 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3 mL) fueron irradiados bajo una atmósfera de argón en un microondas a 130 °C por 2 h. Cuando se enfrió hasta temperatura ambiente, la mezcla fue filtrada y se agregó sulfóxido de dimetilo (500 μL). La solución fue concentrada *al vacío* para remover los solventes de reacción y purificada mediante HPLC preparativa para dar 32 mg (41% de rendimiento) del compuesto del título. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 7.69 - 7.71 (m, 1 H), 7.52 - 7.56 (m, 1 H), 7.48 - 7.52 (m, 1 H), 7.40 (t, J= 7.78 Hz, 1 H), 7.27 - 7.29 (m, 1 H), 7.15 - 7.19 (m, 1 H), 7.06 - 7.08 (m, 1 H), 7.03 - 7.05 (m, 1 H), 6.95 (t, J= 2.26 Hz, 1 H), 6.66 (d, J= 8.53 Hz, 1 H), 4.47 (t, J= 8.66 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.42 (s, 3 H), 3.11 (t, J= 8.66 Hz, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 1.91 (s, 0.4 H); MS (ES) *m/z* 508 $[M+H]^+$.

Ejemplos 378 – 379

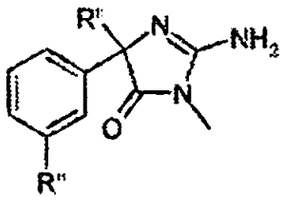
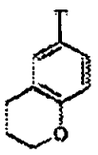
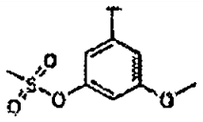
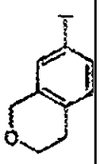
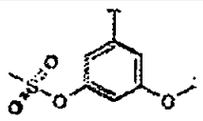
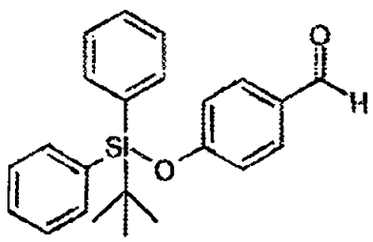


Tabla 9: Ejemplos representativos sintetizados como se describió para el 3'-[2-amino-4-(2,3-dihidro-1-benzoruran-5-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato acetato 0.25.

Ej	Nombre Químico	R'	R''	$[M+H]^+$ m/z	RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ
378	3'-[2-amino-4-(3,4-dihidro-2*H*-cromen-6-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato acetato 0.25			522.1	7.68 - 7.70 (m, 1 H) 7.52 - 7.56 (m, 1 H) 7.48 - 7.51 (m, 1 H) 7.40 (t, *J* = 7.78 Hz, 1 H) 7.10 - 7.15 (m, 2 H) 7.06 - 7.08 (m, 1 H) 7.03 - 7.05 (m, 1 H) 6.95 (t, *J* = 2.13 Hz, 1 H) 6.64 (d, *J* = 8.78 Hz, 1 H) 4.05 - 4.09 (m, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 3.42 (s, 3 H) 2.97 (s, 3 H) 2.67 (t, *J* = 6.40 Hz, 2 H) 1.91 (s, 0.4 H) 1.83 - 1.90 (m, 2 H)
379	3'-[2-amino-4-(3,4-dihidro-1*H*-isocromen-7-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato			522.1	7.69 - 7.71 (m, 1 H) 7.52 - 7.56 (m, 1 H) 7.48 - 7.52 (m, 1 H) 7.40 (t, *J* = 7.65 Hz, 1 H) 7.23 - 7.26 (m, 1 H) 7.12 (br. s., 1 H) 7.03 - 7.08 (m, 3 H) 6.95 (t, *J* = 2.13 Hz, 1 H) 4.62 (s, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 3.83 (t, *J* = 5.90 Hz, 2 H) 3.42 (s, 3 H) 2.98 (s, 3 H) 2.71 (t, *J* = 5.77 Hz, 2 H)

Ejemplo 380

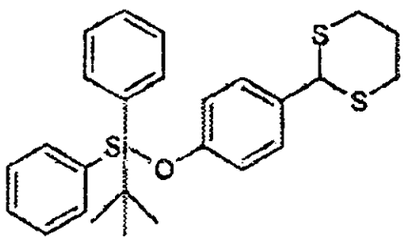
4-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}benzaldehido



Se agregó imidazol (6.1g, 90.0 mmol) a una solución de 4-hidroxibenzaldehído (10 g, 81.9 mmol; descrito en: George R. Pettit et al, *J Med. Chem*, **2002**, *45*, 2534-2542) en dimetilformamida (150 ml). La solución se agitó por 1 h, se adicionó *ter*-butildifenilsililcloruro (23 mL, 79.0 mmol) por gotas y la mezcla resultante se agitó por was stirred 48 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (x3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y el solvente fue evaporado. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando heptano/acetato de etilo (8:1) para dar 26.8 g (94% de rendimiento) del compuesto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 9.82 (s, 1 H), 7.72 (d, J=1.52 Hz, 2 H), 7.70 (d, J=1.52 Hz, 2 H), 7.64 - 7.68 (m, 2 H), 7.44 - 7.49 (m, 2 H), 7.37 - 7.42 (m, 4 H), 6.85 - 6.90 (m, 2 H), 1.13 (s, 9 H).

Ejemplo 381

***ter*-butil [4-(1,3-ditian-2-il)fenoxi]difenilsilano**

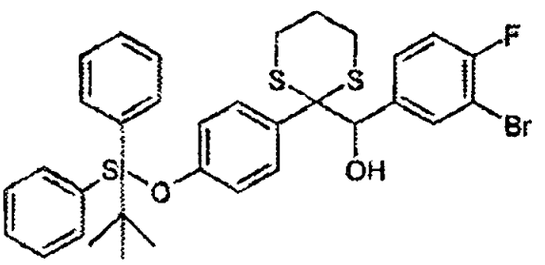


Se agregó trifluoruro de boro-dietil eterato (25 mL, 199 mmol) por gotas a una solución enfriada (0 °C) de 4-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}benzaldehído (18.4g, 51.0 mmol; descrito en: Mor, M. et al. *J Med. Chem.* **2004**, *47* 4998-5008 y Kojima, S et al. *ITE Letters on Batteries, New technologies & Medicine* **2002**, *2*(2), 241-244) y 1,3-propanoditiol (5.1 mL, 51.0 mmol) en diclorometano (150 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 °C por 2 h. Se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, hidróxido de potasio acuoso (10%) y agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y el solvente fue evaporado. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando

heptano/acetato de etilo (8:1 a 2:1) como el eluyente, para dar 17.0 g (74% de rendimiento) del compuesto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.71 (dd, J=7.96, 1.39 Hz, 4 H), 7.40 - 7.46 (m, 2 H), 7.35 - 7.40 (m, 4 H), 7.17 - 7.23 (m, 3 H), 6.68 - 6.75 (m, 2 H), 5.07 (s, 1 H), 2.98 - 3.08 (m, 2 H), 2.84 - 2.92 (m, 2 H), 2.10 - 2.20 (m, 1 H), 1.83 - 1.96 (m, 1 H), 1.09 - 1.12 (m, 9 H).

Ejemplo 382

(3-bromo-4-fluorofenil)[2-(4-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}fenil)-1,3-ditian-2-il]metanol

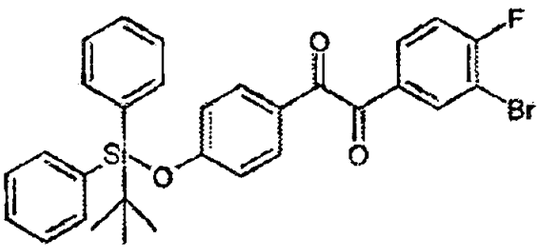


A una solución de *ter*-butil[4-(1,3-ditian-2-il)fenoxi]difenilsilano (2.0g, 4.44 mmol; descrito en: Philip C. Bulman Page et al, *Tetrahedron*, **1992** *48*, 7265-7274) en tetrahidrofurano (50 mL) se le agregó una solución de *n*-butillitio en hexano (3.05 mL, 4.88 mmol, 1.6 M) a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C por 2 h. Al anión resultante a -78 °C se le agregó 3-bromo-4-fluorobenzaldehído (0.95 g, 4.66 mmol) y la reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue vertida en solución saturada de cloruro de amonio y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (x3). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio y el solvente fue evaporado. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando heptano/acetato de etilo (7:1 a 5:1) como el eluyente, para dar 1.95 g (67% de rendimiento) del compuesto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.74 (dd, J=6.82, 1.26 Hz, 4 H), 7.43 - 7.48 (m, 2 H), 7.37 - 7.43 (m, 4 H), 7.31 - 7.36 (m, 2 H), 7.10 (dd, J=6.69, 2.15 Hz, 1 H), 6.68 - 6.74 (m, 3 H), 6.54 - 6.61 (m, 1 H),

4.84 (s, 1 H), 2.61 - 2.76 (m, 4 H), 1.86 - 1.95 (m, 2 H), 1.09 - 1.17 (m, 9 H). HR MS (ES) *m/z* 635.0881, 637.0852 $[M-18]^+$.

Ejemplo 383

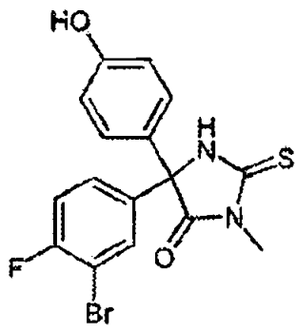
1-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-(4-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}fenil)etan-1,2-diona



Se agregó peryodinano de Dess-Martin (3.1 g, 7.23 mmol) a una solución de (3-bromo-4-fluorofenil)[2-(4-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}fenil)-1,3-ditian-2-il]metanol (1.90 g, 2.91 mmol) y *ter*-butanol (0.93 mL, 10.2 mmol) en diclorometano (40 mL) bajo una atmósfera de argón y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se agregó tiosulfato de sodio (2.5 g) disuelto en hidrógenocarbonato de sodio acuoso saturado (40 mL) y la mezcla resultante se agitó por 30 minutos. Se agregó más diclorometano y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (x3), las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio y el solvente fue evaporado. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando heptano/acetato de etilo (9:1 a 8:1) como el eluyente, para dar 1.54 g (94% de rendimiento) del compuesto del título. HR MS (ES) *m/z* 561.0924, 563.0913 $[M+H]^+$.

Ejemplo 384

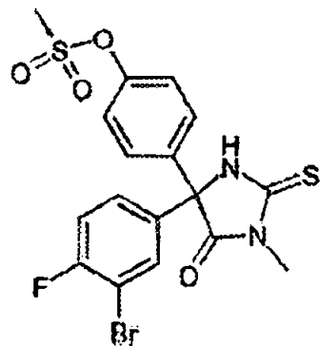
5-(3-bromo-4-fluorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona



Se adicionó hidróxido de potasio acuoso (1.2 M, 4.45 mL, 5.34 mmol) a una solución de 1-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-(4-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}fenil)etan-1,2-diona (1.50 g, 2.67 mmol) y metil-2-tioúrea (0.48 g, 5.34 mmol) en sulfóxido de dimetilo (10 mL) a 100 °C y la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente después de 1 h de agitación. La mezcla de reacción se diluyó con agua y diclorometano. El pH se ajustó a 3-4 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso (2 M). La fase orgánica fue separada y la fase acuosa se lavó con diclorometano (x3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y el solvente fue evaporado. El residuo fue purificado mediante mediante cromatografía de columna, usando heptano/acetato de etilo (3 : 1 a 2: 1) como el eluyente, para dar 0.73 g (69% de rendimiento) del compuesto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8.75 (s, 1 H), 7.57 (dd, J=6.19, 2.15 Hz, 1 H), 7.22 - 7.39 (m, 1 H), 7.01 - 7.17 (m, 3 H), 6.78 (d, J=8.59 Hz, 2 H), 3.33 (s, 3 H): MS (ES) m/z 392.97, 394.94 $[M-H]^-$.

Ejemplo 385

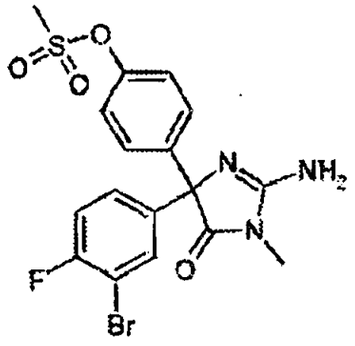
4-[4-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil metanosulfonato



Se adicionó cloruro de metanosulfonilo (0.96 mL, 12.5 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de 5-(3-bromo-4-fluorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona (3.98 g, 10.1 mmol) y trietilamina (1.74 mL, 12.6 mmol) en diclorometano (100 mL) y la reacción se mantuvo a 8 °C durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente fue evaporado para dar 4.77 g (9.7% de rendimiento) del compuesto del título. MS (ES) *m/z* 470.95, 472.95 $[M-H]^-$.

Ejemplo 386

4-[2-amino-4-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato

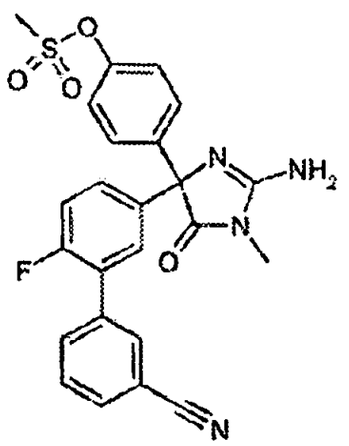


Se agregó *ter*-butilperóxido (23.4 mL, 151.5 mmol, 70 p% ac.) a una solución de 4-[4-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil metanosulfonato (4.77 g, 10.1 mmol) en una mezcla de metanol/ hidróxido de amonio (25 ml:75 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h y a

8 °C durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada y el residuo se disolvió en cloroformo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente fue evaporado. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando acetato de etilo/metanol (20:1 + 1% de trietilamina) como el eluyente, para dar 2.6 g (60% de rendimiento) del compuesto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.72 (dd, J=6.57, 2.27 Hz, 1 H), 7.49 - 7.56 (m, 2 H), 7.38 - 7.45 (m, 1 H), 7.19 - 7.25 (m, 2 H), 7.05 (t, J=8.46 Hz, 1 H), 3.11 - 3.14 (m, 3 H), 3.10 (s, 3 H): MS (ES) *m/z* 453.96, 455.98 $[M-H]^-$.

Ejemplo 387

4-[2-amino-4-(3'-ciano-6-fluorobifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato



4-[2-amino-4-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato (80 mg, 0.18 mmol), ácido (3-cianofenil)borónico (0.034 g, 0.23 mol), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano aducto (0.014 g, 0.018 mol), carbonato de potasio (0.145 mg, 1.05 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3 mL) se irradiaron bajo una atmósfera de argón en un microondas a 130 °C por 2 h. Cuando se enfrió hasta temperatura ambiente, la mezcla fue filtrada y se agregó sulfóxido de dimetilo (0.5 mL). La solución fue concentrada *al vacío* para remover el tetrahidrofurano y purificada mediante HPLC preparativa para dar 0.025 g (30% de rendimiento)

del compuesto del título: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1 H), 7.87 - 7.92 (m, 1 H), 7.78 - 7.84 (m, 1 H), 7.68 - 7.73 (m, 1 H), 7.65 - 7.68 (m, 1 H), 7.55 - 7.61 (m, 3 H), 7.30 - 7.36 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 6.77 (s, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H): MS (ES) m/z 479.1 $[M+H]^+$.

Ejemplos 388 – 405

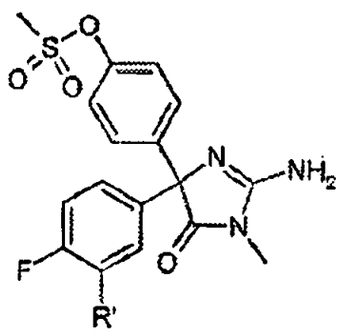
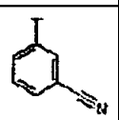
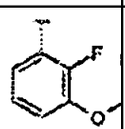
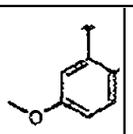
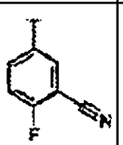
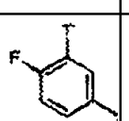
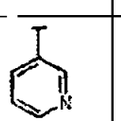
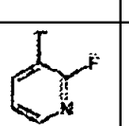
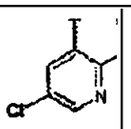
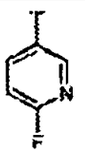
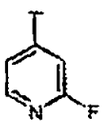
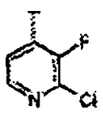
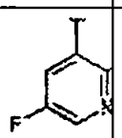
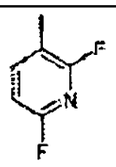
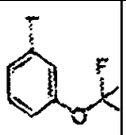
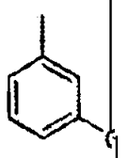
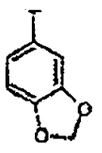
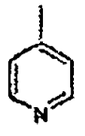
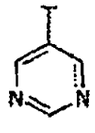


Tabla 10: Ejemplos representativos sintetizados como se describió para el 4-[2-amino-4-(3'-ciano-6-fluorobifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato

Ej	Nombre Químico	R'	$[M+H]^+$ m/z	RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ
388	4-[2-amino-4-(3'-ciano-6-fluorobifenil-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]-fenil- metanosulfonato		479.1	7.94 (s, 1 H), 7.87 - 7.92 (m, 1 H), 7.78 - 7.84 (m, 1 H), 7.68 - 7.73 (m, 1 H), 7.65 - 7.68 (m, 1 H), 7.55 - 7.61 (m, 3 H), 7.30 - 7.36 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 6.77 (br. s., 2 H), 3.35 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H)
389	4-[2-amino-4-(2',6-difluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]-fenil-metanosulfonato		502.0	N/A

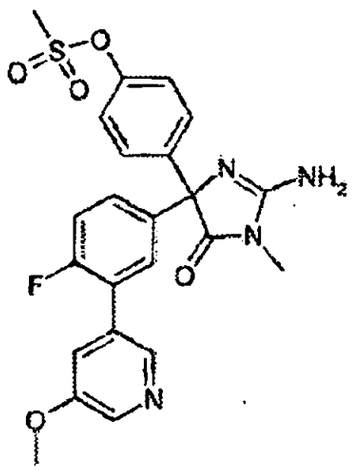
390	4-[2-amino-4-(2',6-difluoro-5'-metoxibifenil-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]-fenil-metanosulfonato		502.0	7.53 - 7.61 (m, 4 H), 7.21 - 7.32 (m, 4 H), 6.99 - 7.06 (m, 1 H), 6.89 (dd, *J*=5.90, 3.14 Hz, 1 H), 6.75 (br. s., 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.35 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H)
391	4-[2-amino-4-(3'-ciano-4',6-difluorobifenil-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]-fenil-metanosulfonato		497.0	8.05 (dd, *J*=6.15, 1.38 Hz, 1 H), 7.84 - 7.91 (m, 1 H), 7.61 - 7.68 (m, 2 H), 7.55 - 7.59 (m, *J*=8.78 Hz, 3 H), 7.30 - 7.35 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.26 - 7.29 (m, 1 H), 6.77 (br. s., 2 H), 3.35 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H)
392	4-[2-amino-4-(5'-ciano-2',6-difluorobifenil-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]-fenil-metanosulfonato		497.0	7.99 - 8.06 (m, 2 H), 7.60 - 7.66 (m, 2 H), 7.54 - 7.60 (m, 3 H), 7.31 - 7.37 (m, 1 H), 7.29 - 7.31 (m, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 6.77 (br. s., 2 H), 3.35 (s, 3 H), 2.97 (s, 3 H)
393	4-[2-amino-4-(4-fluoro-3-piridin-3-ilfenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]-fenil- metanosulfonato		455.0	8.67 (s, 1 H), 8.61 (dd, *J*=4.89, 1.63 Hz, 1 H), 7.86 - 7.93 (m, 1 H), 7.66 (dd, *J*=7.65, 2.13 Hz, 1 H), 7.55 - 7.61 (m, 3 H), 7.52 (dd, *J*=8.03, 4.77 Hz, 1 H), 7.31 - 7.36 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 6.77 (br. s., 2 H), 3.35 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H)
394	4-{2-amino-4-[4-fluoro-3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato		473.0	8.31 (d, *J*=5.02 Hz, 1 H), 7.98 - 8.05 (m, 1 H), 7.59 - 7.64 (m, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.47 - 7.52 (m, 1 H), 7.31 - 7.36 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 6.77 (br. s., 2 H), 3.35 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H)

395	4-{2-amino-4-[3-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-4-fluorofenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato		507.0	8.40 (dd, *J*=2.51, 1.26 Hz, 1 H), 8.24 (dd, *J*=8.03, 2.51 Hz, 1 H), 7.61 - 7.68 (m, 2 H), 7.54 - 7.60 (m, 2 H), 7.32 - 7.38 (m, 1 H), 7.27 - 7.31 (m, 2 H), 6.77 (br. s., 2 H), 3.35 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H)
396	4-{2-amino-4-[4-fluoro-3-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato		473.0	8.34 (s, 1 H), 8.05 - 8.14 (m, 1 H), 7.66 (dd, *J*=7.78, 2.26 Hz, 1 H), 7.54 - 7.61 (m, 3 H), 7.29 - 7.36 (m, 3 H), 7.28 (s, 1 H), 6.77 (br. s., 2 H), 3.5 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H)
397	4-{2-amino-4-[4-fluoro-3-(2-fluoropiridin-4-il)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato		473.0	8.35 (d, *J*=5.02 Hz, 1 H), 7.74 (dd, *J*=7.53, 2.26 Hz, 1 H), 7.62 - 7.69 (m, 1 H), 7.58 (d, *J*=8.78 Hz, 2 H), 7.47 (dd, *J*=3.51, 1.76 Hz, 1 H), 7.36 (dd, *J*=10.54, 8.78 Hz, 1 H), 7.27 - 7.32 (m, 3 H), 6.78 (br. s., 2 H), 3.35 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H)
398	4-{2-amino-4-[3-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorofenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato		507.0	8.38 (d, *J*=5.02 Hz, 1 H), 7.65 - 7.72 (m, 2 H), 7.54 - 7.60 (m, 3 H), 7.39 (t, *J*=9.41 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J*=8.78 Hz, 2 H), 6.79 (br. s., 2 H), 3.35 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H)
399	4-{2-amino-4-[3-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)-4-fluorofenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato		507.0	8.56 (d, *J*=3.01 Hz, 1 H), 8.04 (dd, *J*=8.28, 3.01 Hz, 1 H), 7.60 - 7.66 (m, 1 H), 7.53 - 7.59 (m, 3 H), 7.30 - 7.37 (m, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 6.76 (br. s., 2 H), 3.35 (s, 3 H), 2.98 (s, 3 H)

400	4-{2-amino-4-[3-(2,6-difluoropiridin-3-il)-4-fluorofenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato		491.0	8.18 - 8.28 (m, 1 H), 7.62 (dd, *J*=7.53, 1.76 Hz, 2 H), 7.57 (d, *J*=8.78 Hz, 2 H), 7.26 - 7.39 (m, 4 H), 6.77 (br. s., 2 H), 3.35 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H)
401	4-{2-amino-4-[6-fluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil -3-il]-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato		538.0	7.61 - 7.68 (m, 2 H), 7.54 - 7.60 (m, 3 H), 7.50 (d, *J*=7.78 Hz, 1 H), 7.44 (br. s., 2 H), 7.25 - 7.35 (m, 3 H), 6.76 (br. s., 2 H), 3.35 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H)
402	4-{2-amino-4-(3'-cloro-6-fluorobifenil-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato		488.0	7.64 (dd, *J*=7.58, 2.27 Hz, 1 H), 7.53 - 7.59 (m, 3 H), 7.49 - 7.53 (m, 3 H), 7.41 - 7.45 (m, 1 H), 7.27 - 7.31 (m, 3 H), 6.81 (br. s., 2 H), 3.35 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H)
403	4-{2-amino-4-[3-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-fluorofenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato		498.0	7.54 - 7.61 (m, 3 H), 7.43 - 7.50 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.23 (dd, *J*=10.54, 8.78 Hz, 1 H), 6.99 - 7.04 (m, 2 H), 6.91 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H), 6.75 (br. s., 2 H), 6.07 (s, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H)
404	4-[2-amino-4-(4-fluoro-3-piridin-4-ilfenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato		455.0	8.67 (d, *J*=4.52 Hz, 2 H), 7.70 (d, *J*=7.53 Hz, 1 H), 7.52 - 7.66 (m, 3 H), 7.49 (d, *J*=5.77 Hz, 2 H), 7.25 - 7.39 (m, 3 H), 6.78 (br. s., 2 H), 3.35 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H)
405	4-[2-amino-4-(4-fluoro-3-pirimidin-5-ilfenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato		454.1 [M-H]	9.23 (s, 1 H), 8.95 (d, *J*=1.26 Hz, 2 H), 7.72 (dd, *J*=7.58, 2.27 Hz, 1 H), 7.55 - 7.67 (m, 3 H), 7.37 (dd, *J*=10.11, 8.84 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J*=8.84 Hz, 2 H), 6.78 (br. s., 2 H), 3.36 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H)

Ejemplo 406

4-{2-amino-4-[3-(2-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-4-fluorofenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-ol}fenil metanosulfonato



4-[2-amino-4-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato (0.080 g, 0.18 mmol), 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0.054 g, 0.23 mmol), cloruro de [1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano aducto (0.014 g, 0.018 mmol), carbonato de potasio (0.145 g, 1.05 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (3 mL) se irradió bajo atmósfera de argón en un microondas a 130 °C por 2 h. Cuando se enfrió hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se agregó sulfóxido de dimetilo (0.5 mL). La solución fue concentrada *al vacío* para remover el tetrahidrofurano y se purificó mediante HPLC preparativa para dar 0.009 g (10% de rendimiento) del compuesto del título: RMN-^{1}H (DMSO-d_6): δ 8.34 (d, J=2.76 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.65 (dd, J=7.53, 2.26 Hz, 1 H), 7.55 - 7.62 (m, 3 H), 7.42 - 7.45 (m, 1 H), 7.25 - 7.36 (m, 3 H), 6.76 (br s, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.35 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H); MS (ES) *m/z* 485.0 $[M+H]^+$.

Ejemplos 407 – 409

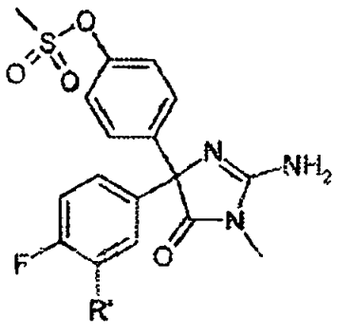
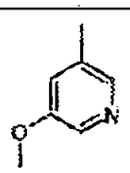
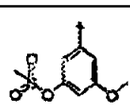
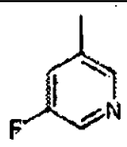


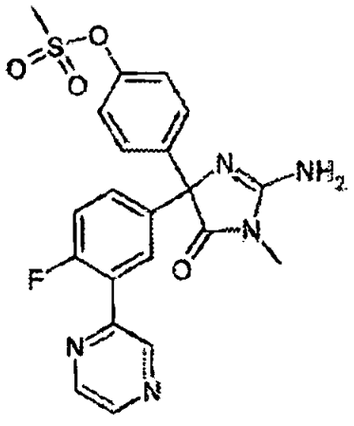
Tabla 11: Ejemplos representativos sintetizados como se describió para el 4-{2-amino-4-[3-(2-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-4-fluorofenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato

Ej	Nombre Químico	R'	$[M+H]^+$ m/z	RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ
407	4-{2-amino-4-[3-(2-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-4-fluorofenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato		485.0	8.34 (d, *J*=2.76 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.65 (dd, *J*=7.53, 2.26 Hz, 1 H), 7.55 - 7.62 (m, 3 H), 7.42 - 7.45 (m, 1 H), 7.25 - 7.36 (m, 3 H), 6.76 (br. s., 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.35 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H)
408	4-{2-amino-4-{6-fluoro-3'-metoxi-5'-[(metilsulfonil)oxi]bifenil-3-il}-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)fenil metanosulfonato		578.0	7.63 (dd, *J*=7.53, 2.26 Hz, 1 H), 7.52 - 7.60 (m, 3 H), 7.24 - 7.35 (m, 3 H), 6.97 - 7.05 (m, 3 H), 6.77 (br. s., 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.42 (s, 3 H), 3.35 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H)

409	4-{2-amino-4-[4-fluoro-3-(5-fluoropiridin-3-il)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato		471.0	8.64 (d, *J*=2.78 Hz, 1 H), 8.56 (d, *J*=1.52 Hz, 1 H), 7.89 (d, *J*=9.85 Hz, 1 H), 7.70 (dd, *J*=7.58, 2.27 Hz, 1 H), 7.55 - 7.64 (m, 3 H), 7.35 (dd, *J*=10.36, 8.84 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J*=8.84 Hz, 2 H), 6.78 (br. s., 2 H), 3.35 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H)

Ejemplo 410

4-[2-amino-4-(4-fluoro-3-pirazin-2-ilfenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato



4-[2-amino-4-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato (0.080 g, 0.18 mmol), 2-(tributilestananil)pirazina (0.097 g, 0.26 mmol), bis(trifenilfosfino)paladio(II) (0.006 g, 0.009 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3 niL) se irradió bajo atmósfera de argón en un microondas a 130 °C por 3 h. Cuando se enfrió hasta temperatura ambiente, la mezcla fue filtrada y se agregó sulfóxido de dimetilo (0.5 mL). La solución fue concentrada *al vacío* para remover el tetrahidrofurano y purificada mediante HPLC preparativa para dar 0.020 g (25% de rendimiento) del compuesto del título: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 9.01 (dd, J=2.91, 1.64 Hz, 1 H), 8.79 - 8.82 (m, 1 H), 8.66 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 8.17 (dd, J=7.45, 2.40 Hz, 1 H), 7.63 - 7.70 (m, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.37 (dd, J=10.86, 8.84 Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H),

7.28 (s, 1 H), 6.80 (br s, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H); (ES) m/z 454.08 [M-H]$^-$.

Ejemplo 411

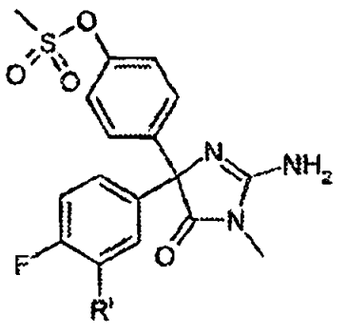
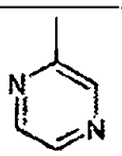
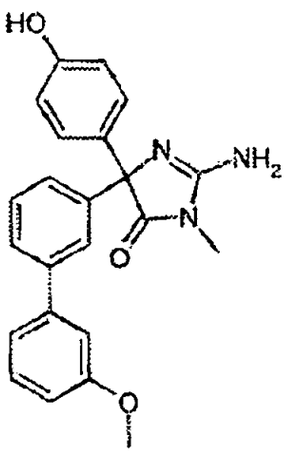


Tabla 11: Ejemplos representativos sintetizados como se describió para los ejemplos se prepararon como se describió para el 4-[2-amino-4-(4-fluoro-3-pirazin-2-ilfenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato.

Ej	Nombre Químico	R'	$[M+H]^+$ m/z	RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ
411	4-[2-amino-4-(4-fluoro-3-pirazin-2-ilfenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato		454.1 [M-H]	9.01 (dd, *J*=2.91, 1.64 Hz, 1 H), 8.77 - 8.83 (m, 1 H), 8.66 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H), 8.17 (dd, *J*=7.45, 2.40 Hz, 1 H), 7.62 - 7.73 (m, 1 H), 7.56 (d, *J*=8.84 Hz, 2 H), 7.37 (dd, *J*=10.86, 8.84 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 6.80 (br. s., 2 H), 3.35 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H)

Ejemplo 412

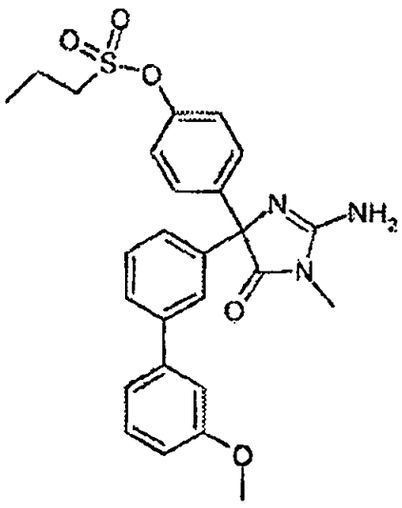
2-amino-5-(4-hidroxifenil)-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona



Se agregó *ter*-butilperóxido (6.0 mL, 47.4 mmol, 70 t%p ac) a una solución de 5-(4-hidroxifenil)-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona (1.27 g, 3.16 mmol) en una mezcla de metanol/hidróxido de amonio (5 mL:15 mL). La mezcla resultante se calentó a 35 °C por 2.5 h y se dejó alcanzar la temperatura ambiente La mezcla de reacción fue concentrada y el residuo se disolvió en cloroformo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente fue evaporado. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando acetato de etilo/metanol (10:1 + 1% de trietilamina) para dar 0.95 g (78% de rendimiento) del compuesto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.64 (s, 1 H), 7.45 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.34 - 7.39 (m, 1 H), 7.30 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.24 (t, J=7.96 Hz, 1 H), 7.02 - 7.12 (m, 4 H), 6.82 (dd, J=8.21, 2.15 Hz, 1 H), 6.62 (d, J=8.59 Hz, 2 H), 6.02 (br s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H), MS (ES) *m/z* 386.14 $[M-H]^-$.

Ejemplo 413

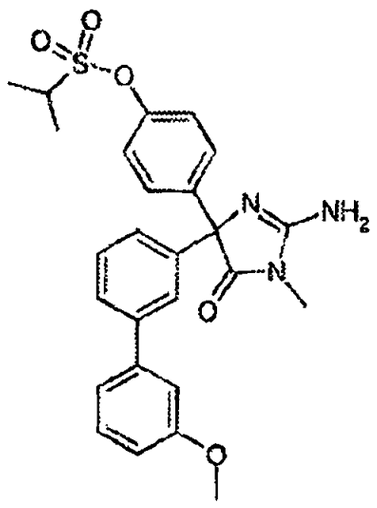
Clorhidrato de 4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato



Se agregó cloruro de 1-propano sulfonilo (0.012 mL, 0.103 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de 2-amino-5-(4-hidroxifenil)-5-(3'-metoxibifenil-3 -il)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona (0.040 g, 0.103 mmol) y trietilamina (0.015 mL, 0.103 mmol) en diclorometano (5 mL) y se agitó por 1.5 h. La mezcla de reacción fue concentrada y el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando acetato de etilo/metanol (20:1) como el eluyente, para dar 0.031 g (61% de rendimiento) de la base. La base se disolvió en diclorometano (0.5 mL) y se trató con ácido clorhídrico (4.0 M en dietil éter). La sal de clorhidrato formada se precipitó después de la adición de dietil éter (2 mL) para dar 0.013g (39% de rendimiento) del compuesto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 11.15 (s, 1 H), 9.94 (s, 1 H), 9.10 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.58 (d, J=7.33 Hz, 1 H), 7.50 - 7.56 (m, 2 H), 7.38 - 7.47 (m, 2 H), 7.25 - 7.34 (m, 3 H), 7.13 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.09 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 6.87 (dd, J=8.34, 2.27 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.41 (s, 3 H), 3.18 - 3.23 (m, 2 H), 1.93 - 2.05 (m, 2 H), 1.11 (t, J=7.45 Hz, 3 H), MS (ES) *m/z* 493.17 $[M-H]^-$.

Ejemplo 414

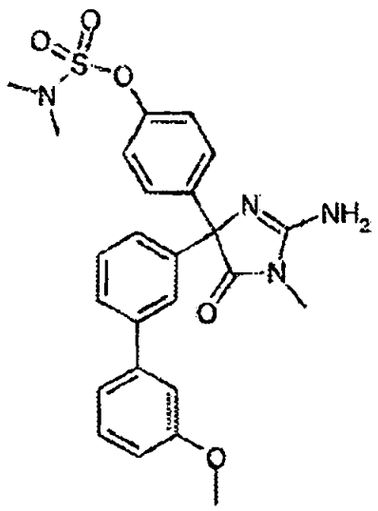
Clorhidrato de 4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil propano-2-sulfonato



Se agregó cloruro de 2-propanosulfonilo (0.012 mL, 0.103 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de 2-amino-5-(4-hidroxifenil)-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona (0.040 g, 0.103 mmol) y trietilamina (0.015 mL, 0.103 mmol) en diclorometano (5 mL). Después de agitar la mezcla de reacción por 48 h a temperatura ambiente, se agregó más trietilamina (0.006 mL, 0.043 mmol). La mezcla de reacción se agitó por otras 5 h y luego se concentró. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando acetato de etilo/metanol (30:1) como el eluyente, para dar 0.013 g (26% de rendimiento) de la base. La base se disolvió en diclorometano (0.25 mL) y se trató con ácido clorhídrico (0.029 mL, 1.0 M en dietil éter). La sal de clorhidrato formada se precipitó después de la adición de dietil éter (2 mL) para dar 0.012g (87% de rendimiento) del compuesto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 11.51 (s, 1 H), 9.68 (br. s.5 1 H), 9.56 (br s, 1 H), 7.70 - 7.78 (m, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.55 (t, J=7.83 Hz, 1 H), 7.47 - 7.52 (m, 2 H), 7.34 - 7.45 (m, 4 H), 7.12 - 7.21 (m, 2 H), 6.98 (dd, J=7.83, 2.27 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.71 - 3.78 (m, 1 H), 3.20 (s, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H); MS (ES) *m/z* 493.17 $[M-H]^-$.

Ejemplo 415

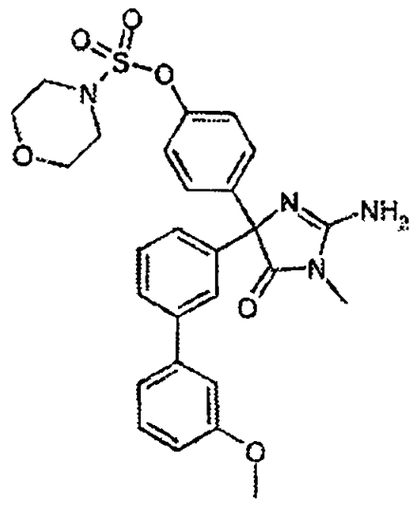
Clorhidrato de 4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil dimetilsulfamato



Se agregó cloruro de *N,N*-dimetilsulfamoilo (0.017 mL, 0.154 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de 2-amino-5-(4-hidroxifenil)-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona (0.040 g, 0.103 mmol) y trietilamina (0.022 mL, 0.0.154 mmol) en diclorometano (5 mL). Después de agitar la mezcla de reacción por 20 h a temperatura ambiente, se agregó más trietilamina (0.017 mL, 0.154 mmol) y más cloruro de *N,N*-dimetilsulfamoilo (0.017 mL, 0.154 mmol). La mezcla de reacción se agitó por otras 3 h y luego se concentró hasta que 2 mL del solvente permanecieron y se agitaron por otras 48 h. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando acetato de etilo/metanol (40:1 a 30:1) como el eluyente. El producto recolectado se lavó con hidrógenocarbonato de sodio acuoso saturado, secado sobre sulfato de magnesio y el solvente fue evaporado para dar 0.015 g (29% de rendimiento) de la base. La base se disolvió en diclorometano (0.25 mL) y se trató con ácido clorhídrico (0.033 mL, 1.0 M en dietil éter). La sal de clorhidrato formada se precicpitó después de la adición de dietil éter (2 mL) para dar 0.010 g (62% de rendimiento) del compuesto del título. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 11.54 (s, 1 H), 9.68 (br s, 1 H), 9.57 (br s, 1 H), 7.74 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.59 - 7.62 (m, 1 H), 7.55 (t, J=7.83 Hz, 1 H), 7.34 - 7.52 (m, 6 H), 7.12 - 7.20 (m, 2 H), 6.98 (dd, J=8.08, 2.02 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.17 - 3.24 (m, 3 H), 2.91 (s, 6 H), MS (ES) *m/z* 494.99 $[M+H]^+$

Ejemplo 416

4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil morfolin-4-sulfonato

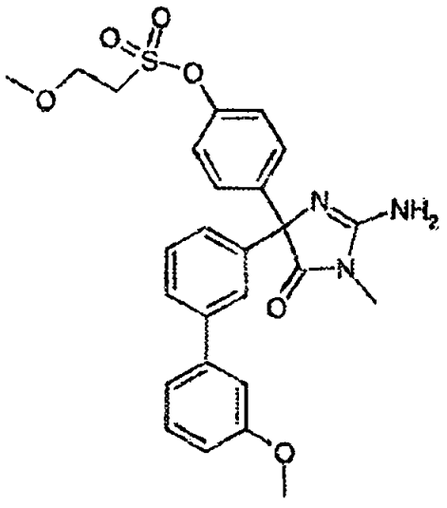


Se agregó cloruro de morfolin-4-sulfonilo (0.029 g, 0.154 mmol) a una solución enfriada de (0 °C) de 2-amino-5-(4-hidroxifenil)-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona (0.040 g, 0.103 mmol) y trietilamina (0.022 mL, 0.0.154 mmol) en diclorometano (5 mL). Después de agitar la mezcla de reacción por 20 h a temperatura ambiente, se agregó más trietilamina (0.017 mL, 0.154 mmol) y cloruro de *N,N*-dimetilsulfamoilo (0.017 mL, 0.154 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 48 h y luego se concentró. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando acetato de etilo/metanol (50:1 a 40:1) como el eluyente, para dar 0.011 g (20% de rendimiento) de la base. La base se disolvió en diclorometano (0.25 mL) y se trató con ácido clorhídrico (0.033 mL, 1.0 M en dietil éter). La sal de clorhidrato formada se precipitó después de la adición de dietil éter (2 mL) para dar 0.009 g (82% de rendimiento) del compuesto del título RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 11.46 (s, 1 H), 9.68 (br s, 1 H), 9.54 (br s, 1 H), 7.74 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.32 - 7.66 (m, 8 H), 7.11 -

7.21 (m, 2 H), 6.98 (dd, J=8.34, 2.02 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.60 - 3.70 (m, 4 H), 3.32 - 3.35 (m, 4 H), 3.20 (s, 3 H); MS (ES) *m/z* 537.01 $[M+H]^+$

Ejemplo 417

Clorhidrato de 4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato



Se agregó cloruro de 2-metoxietanosulfonilo (0.036 g, 0.227 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de 2-amino-5-(4-hidroxifenil)-5-(3'-metoxibifenil-3 -il)-3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona (0.080 g, 0.206 mmol) y trietilamina (0.032 mL, 0.227 mmol) en diclorometano (5 mL). La mezcla de reacción se concentró después de 1 h de agitación. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando acetato de etilo/metanol (40:1 a 30:1 + 1% de trietilamina). El producto recolectado se lavó con hidrógenocarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente fue evaporado para dar 0.026 g (25% de rendimiento) de la base. La base se disovió en diclorometano (0.25 mL) y se trató con ácido clorhídrico (0.033 mL, 1.0 M en dietil éter). La sal de clorhidrato formada se precipitó después de la adición de dietil éter (2 mL) para dar 0.016 g (58% de rendimiento) del compuesto del título. RMN 1H (DMSO-d_6) δ 11.69 (s, 1 H), 9.68 (br s, 2 H), 7.74 (d, J=7.83 Hz,

1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.33 - 7.60 (m, 7 H), 7.14 - 7.22 (m, 2 H), 6.98 (dd, J=8.21, 1.89 Hz, 1 H), 3.73 - 3.90 (m, 7 H), 3.28 (s, 3 H), 3.20 (s, 3 H); MS (ES) *m/z* 509.97 $[M+H]^+$

Ensayos

Los compuestos fueron probados en al menos uno de los siguientes ensayos:

Enzima β-Secretasa

La enzima usada en el ensayo de Clivado IGEN-, Fluorescente-, TR-FRET- y BiaCore se describe de la siguiente forma:

la parte soluble de la β-secretasa humana (AA 1 - AA 460) fue clonada en el vector de expresión mamífero ASP2- Fc10-1-IRES-GFP-neoK. El gen fue fusionado al dominio Fc de IgG1 (etiqueta de afinidad) y clonado establemente en células HEK 293. El sBACE-Fc purificado es almacenado en amortiguador Tris, pH 9.2 y tiene una pureza del 95%.

Ensayo de Clivado IGEN

La enzima es diluida 1:30 en MES 40 mM pH 5.0. El sustrato patrón es diluido hasta 12 μM en MES 40 mM pH 5.0. Los compuestos son diluidos a la concentración deseada en dimetilsulfóxido (concentración final de dimetilsulfóxido en el ensayo es 5%). El ensayo se hace en una placa de PCR de 96 pozos de Greiner (#650201). El compuesto en dimetilsulfóxido (3 μL) es agregado a la placa, y entonces se agrega la enzima (27 μL) y se pre-incubó con el compuesto por 10 minutos. La reacción se inición con sustrato (30 μL). La dilución final de enzima es 1:60 y la concentración final de sustrato es 6 μM. Después de una reacción de 20 minutos a temperatura ambiente, la reacción

es detenida removiendo 10 µl de la mezcla de reacción y diluyendola 1:25 en Trizma 0.2 M-HCl, pH 8.0. Los compuestos son diluidos y agregados a la placa mediante el Biomek FX o manualmente, luego todo el resto del manejo del líquido se hace con el instrumento Biomek 2000.

Todos los anticuerpos y las perlas recubiertas con estreptavidina son diluidas en PBS que contiene 0.5% de BSA y 0.5% de Tween20. El producto es cuantificado agregando 50 µL de una dilución 1:5000 del anticuerpo neoepítopo a 50 µL de la dilución 1:25 a la mezcla de reacción. Luego, se agregan 100 µL de PBS (0.5% de BSA, 0.5% de Tween20) que contiene 0.2 mg/mL de perlas IGEN (Dynabeads M-280) y una dilución 1:5000 de anticuerpo anti-conejo de cabra rutenilado (Ru-GaR). La dilución final del anticuerpo neoepítopo es 1:20,000, la dilución final de Ru-GAR es 1:10,000 y la concentración final de perlas es 0.1 mg/mL. La mezcla es leída en el instrumento IGEN (BioVeris) con el programa de ensayo Abbiochemial después de ina incubación de 2 horas con agitación a temperatura ambiente.

Ensayo Fluorescente

La enzima es diluida 1:25 en MES 40mM pH 5.0. El sustrato patrón (Dabcilo) es diluido hasta 30 µM en MES 40mM pH 5.0. Las soluciones de enzima y patrón son mantenidas en hielo hasta que se colocan en placas patrón. Se usa el instrumento Biomek FX para hacer todo el manejo del líquido. Se agrega la enzima (9 µL) junto con 1 µL de compuesto en dimetilsulfóxido a la placa y se pre-incuba por 10 minutos. Cuando se evalua la cuva de respuesta a la dosis para un compuesto, las doluciones se hacen en dimetilsulfóxido puro. Se agrega sustrato (10 µL) y la reacción procede en la oscuridad por 25 minutos a temperatura ambiente. El ensayo se realiza en una superficie Corning de no unión, de volumen bajo, de fondo redondo de 384 pozos (Corning #3676). La dolución final de enzima es 1:50, y la concentración final de sustrato es 15 µM

(Km de 25 μM). La fluorescencia del producto se mide en un lector de placa Victor II con una longitud de onda de excitación de 360nm y una longitud de onda de emisión de 485nm usando el protocolo para péptido Edans marcado. El control de dimetilsulfóxido define 100% de nivel de actividad y 0% de actividad se define por exclusión de la enzima (usando en su lugar aortiguador de MES 40mM pH 5.0).

Ensayo de TR-FRET

Diluir la enzima (forma truncada) hasta 6 μg/mL (patrón de 1.3 mg/mL) y el sustrato (Europium)CEVNLDAEFK(Qsy7) hasta 200 nM (patrón de 60 μM) en amortiguador de reacción (NaAcetate, chaps, triton x-100, EDTA pH4.5). Se usa Biomek FX para todo el manejo de líquido y las soluciones de enzima y sustrato se mantienen en hielo hasta que son colocadas en Biomek FX. Se agrega enzima (9 μl) a la placa, luego se agrega 1 μl de compuesto en dimetilsulfóxido, me mexcla y pre-incuba por 10 minutos. Entonces se agrega sustrato (10 μl), se mezcla, y la reacción procede en la oscuridad por 15 minutos a temperatura ambiente. La reacción es detenida con la adición de solución de Detención (7 μl, NaAcetato pH 9). La fluorescencia del producto se mide en un lector de placa Victor II con una longitud de onda de excitación de 340nm y una longitud de onda de emisión de 615nm. El ensayo se hace en una superficie Costar de no unión, volumen bajo, fondo redondo de 384 pozos (Corning #3676). La concentración final de la enzima es 0.3 nM, la concentración final del sustrato es 100 nM (Km de ~250 nM). El control de The dimetilsulfóxido define el nivel de actividad del 100% y la actividad del 0% se define solamente por la adición del sustrato de péptido. También se usa un inhibidor de control en los ensayos de respuesta a la dosis y tiene un IC50 de 575 nM.

Ensayo de Beta-Secretasa de Célula Entera

Generación de HEK293-APP695

El plásmido pcDNA3.1 que codifica el ADNc del APP695 de cadena total humana fue establemente transfectado en células HEK-293 usando el reactivo de transfección Lipofectamina de acuerdo con el protocolo del fabricante (Invitrogen). Se seleccionaron colonias con 0.1-0.5 mg/mL de zeocina. La clonación de dilución limitada se realizó para generar líneas celulares homogéneas. Los clones fueron caracterizados por niveles de expresión de APP y Aβ secretados en el medio acondicionado usando un ensayo de ELISA desarrollado interno.

Cultivo celular

Células HEK293 que expresan establemente APP tipo salvaje humana (HEK293-APP695) se cultivaron a 37 °C en DMEM que contiene 4500 g/L de glucosa, GlutaMAX y piruvato de sodio complementado con FBS al 10%, 1% de amino ácidos no esenciales y 0.1 mg/mL la zeocina antibiótica de selección.

Ensayo de liberación de Aβ40

Las células fueron cosechadas a 80-90% de confluencia y sembradas a una concentración de $0.2x10^6$ células/mL, 100 mL de suspensión de célula/pozo, en una placa negra recubierta con poli-D-lisina, de 96 pozos con fondo claro. Después de incubación durante la noche a 37 °C, 5% de CO_2, el medio celular fue reemplazado con medio de cultivo celular con penicilina y estreptomicina (100 U/mL, 100 µg/mL, respectivamente) y que contiene los compuestos de prueba en una concentración final de dimetilsulfóxido de 1%. La células fueron expuestas a los compuestos de prueba por 24h a 37 °C, 5% de CO^2. Para cuantificar la cantidad de Aβ liberada, 100 µL de medio celular fueron

transferidos a una placa de 96 pozos de polipropileno de fondo redondo (placa de ensayo). La placa celular fue guardada para el ensayo de ATP como se describe en el ensayo de ATP siguiente. A la placa de ensayo se le agregaron 50 µL de solución de detección primaria que contiene 0.5 µg/mL del anticuerpo anti-Aβ40 de conejo y 0.5 µg/mL del anticuerpo 6E10 de ratón monoclonal biotinilado en DPBS con 0.5% de BSA y 0.5% de Tween-20, por pozo, y se incubaron durante la noche a 4 °C. Luego, se agregaron por pozo 50 µL de solución de detección secundaria que contiene 0.5 µg/mL de un anticuerpo anti-conejo de cabra rutenilado y 0.2 mg/mL de Dynaperlas recubiertas con estreptavidina. La placa se agitó vigorosamente a temperatura ambiente por 1-2 h. La placa fue entonces medida para conteos de electro-quimioluminescencia en un Analizador IGEN M8. Se obtuvo una curva estándar de Aβ usando estándares a concentraciones de 20, 10, 2 y 0.2 ng de Aβ/mL en el medio de cultivo celular con penicilina y estreptomicina (100 U/mL, 100 µg/mL, respectivamente).

Ensayo de ATP

Como se indicó anteriormente, después de transferir 100 µL de medio de la placa celular para la detección de Aβ40, la placa se usó para analizar la citotoxicidad usando el kit de proliferación celular/citotoxicidad ViaLight™ Plus de Cambrex BioScience que mide la ATP celular total. El ensayo se realizó de acuerdo con el protocolo del fabricante. Brevemente, se agregaron 50µL de reactivo de lisis de célula por pozo. Las placas fueron incubadas a temperatura ambiente por 10 min. Dos min después de la adición de 100 µL de reactivo de ATP ViaLight™ Plus reconstituido, se midió la luminescencia en un contados de etiqueta mútiple Wallac Victor^2 1420.

Protocolo de Biacore de BACE

Preparación del Chip Sensor

La BACE se ensayó en un instrumento Biacore3000 pegando ya sea un isóstero de estado de transición peptídico (TSI) o una versión mezclada del TSI peptídico a la superficie de un chip sensor Biacore CM5. La superficie de un chip sensor CM5 tiene 4 canales distintos que se pueden usar para acoplar los péptidos. El péptido mezclado KFES-estatina-ETIAEVENV fue acoplado al canal 1 y el inhibidor de TSI KTEEISEVN-estatina-VAEF fue acoplado al canal 2 del mismo chip. Los dos péptidos se disolvieron a 0.2mg/mL en Acetato de Na 20mM pH 4.5, y luego las soluciones fueron centrifugadas a 14K rpm para remover cualquier partícula. los grupos carboxilo en la capa de dextrano fueron activados mediante inyección de mezcla uno a uno de N-etil-N'(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida 0.5M (EDC) y N-hidroxisuccinimida 0.5M (NHS) a 5uL/minuto por 7 minutos. Entonces, la solución patrón del péptido de control fue inyectada en el canal 1 por 7 minutos a 5uL/min., y entonces los grupos carboxilo activados restantes fueron bloqueados inyectando etanolamina 1M por 7 minutos a 5uL/minuto.

Protocolo de Ensayo

El ensayo Biacore de BACE se hizo diluyendo BACE a 0.5 μM en amortiguador de Acetato de Na a pH 4.5 (corrida de amortiguador menos dimetilsulfóxido). La BACE diluida se mezcló con dimetilsulfóxido o compuesto diluido en dimetilsulfóxido a una concentración final de 5% de dimetilsulfóxido. La mezcla de BACE/inhibidor fue incubada por 1 hora a 4 °C, luego se inyectó en el canal 1 y 2 del chip Biacore CM5 a una velocidad de 20 μL/minuto. Como BACE unido al chip, la señal se midió en unidades de respuesta (RU). La unión de BACE al inhibidor de TSI en el canal 2 produjo una cierta señal. La presencia de un inhibidor de BACE redujo la señal por unión a la BACE y inhibición de la

interacción con el TSI peptídico en el chip. Cualquier unión al canal 1 fue no específica y se restó de las respuestas del canal 2. El control de dimetilsulfóxido se definió como 100% y el efecto del compuesto fue reportado como inhibición por ciento del control de dimetilsulfóxido.

Ensayo de hERG

Cultivo Celular

Células (CHO) K1 de ovario de hámster chino que expresan hERG descritas por (Persson, Carlsson, Duker, & Jacobson, 2005) se cultivaron a semi-confluencia a 37 °C en un ambiente humidificado (5% de CO_2) en medio de Ham F-12 que contiene L-glutamina, 10% de suero de ternero fetal (FCS) y 0.6 mg/ml de higromicina (todos de Sigma-Aldrich). Antes del uso, la monocapa fue lavada usando una alícuota de 3 ml pre-tibiada (37 °C) 3 ml de Verseno 1:5,000 (Invitrogen). Después de la aspiración de esta solución, el frasco fue incubado a 37 °C en un incubador con un adicional de 2 ml de Verseno 1:5,000 por un período de 6 minutos. Las células fueron entonces desprendidas del fondo del frasco por golpeteo cuidadoso y entonces se agregaron 10 ml de Solución Salina amortiguada con Fosfato de Dulbecco que contiene calcio (0.9 mM) y magnesio (0.5 mM) (PBS; Invitrogen) al frasco y se aspiraron en un tubo de centrífuga de 15 ml antes de la centriugación (50 g, por 4 mins). El sobrenadante resultante fue descartado y el sedimento fue re-suspendido cuidadosamente en 3 ml de PBS. Se removió una alícuota de A 0.5 ml de suspensión celular y se determinó el número de células viables (con base en la exclusión con azul de tripano) en un lector automatizado (Cedex; Innovatis) de forma que el volumen de re-suspensión celular podría ser ajustado con PBS para dar la concentración celular final deseada. Es la concentración de célula en este punto en el ensayo que es citada cuando se hace referencia a este parámetro. Las células CHO-Kv1.5, que se usaron para ajustar la desviación de

voltaje en IonWorks™ HT, se mantuvieron y prepararon para uso de la misma forma.

Electrofisiología

Los principios y operación de este dispositivo han sido descritos por (Schroeder, Neagle, Trezise, & Worley, 2003). Brevemente, la tecnología se base en una placa de 384 pozos (PatchPlate™) en la cual se intenta un registro en cada pozo usando succión a la posición y agarre de una célula en un pequeño agujero que separa dos cámaras de fluido aisladas. Una vez el sellamiento ha tenido lugar, la solución en la parte inferior de la PatchPlate™ es cambiada a una que contiene anfotericina B. Esta permeabiliza el parche de la membrana celular que cubre el agujero en cada pozo, y de hecho, permite que se haga un resgistro de sujeción de parche de célula entera, perforado.

Se usó un IonWorks™ HT de prueba B de Essen Instrument. No hay capacidad de tibiar las soluciones en este dispositivo, por ende, se operó a temperatura ambiente (~21 °C), de la siguiente forma. El depósito en la posición "amortiguador" fue cargado con 4 ml de PBS y el de la posición "Células" con la suspensión celular CHO-hERG descrita anteriormente. Una placa de 96 pozos (fondo en V, Greiner Bio-one) que contiene los compuestos a ser evaluados (a 3 veces por encima de su concentración de prueba final) se colocó en la posición de "Placa 1" y una PatchPlate™ fue sujetada en la estación de PatchPlate™. Cada placa de compuesto fue dispuesta en 12 columnas para habilitar diez, o curvas de efecto a concentración de 8 puntos a ser contruídas; las dos columnas restantes en la placa fueron recuperadas con portador (concentration final de 0.33% de DMSO), para definir la línea basal del ensayo, y una concentración de bloqueo supra-máxima de cisaprida (concentración final 10 μM) para definir el nivel de inhibición del 100%. La cabeza fluídica (cabeza F) del IonWorks™ HT, entonces se agregaron 3.5 μl de PBS a cada pozo de la

PatchPlate™ y su parte inferior fue prefundido con solución "intern" que tenía la siguiente composición (en mM): K-Gluconato 100, KCl 40, $MgCl_2$ 3.2, EGTA 3 y HEPES 5 (todos de Sigma-Aldrich; pH 7.25-7.30 usando KOH 10 M). Después de cebado y desburbujeado, la cabeza electrónica (cabeza E) se movió entonces alrededor de la PatchPlate™ realizando una prueba de agujero (p.e. aplicando un pulso de voltaje para determinar si el agujero en cada pozo estaba abierto). La caeza F entonces dispensó 3.5 µl de la suspensión celular descrita anteriormente en cada pozo de la PatchPlate™ y las células se proporcionaron 200 segundos para alcanzar y sellar el agujero en cada pozo. Siguiendo esto, la cabeza E se movió alrededor de la PatchPlate™ para determinar la resistencia al sello obtenida en cada pozo. Luego, la solución en la parte inferior de la PatchPlate™ se cambió a solución de "acceso" que tenía la siguiente composición (en mM): KCl 140, EGTA 1, $MgCl_2$ 1 y HEPES 20 (pH 7.25-7.30 usando KOH 10 M) más 100 µg/ml de anfotericina B (Sigma-Aldrich). Después de permitir 9 minutos para que la perforación del parche tuviera lugar, la cabeza E se movió alrededor la PatchPlate™ 48 pozos de una vez para obtener medidas de corriente de hERG pre-compuesto. La cabeza F entonces agregó 3.5 µl de solución de cada pozo, de la placa de compuesto a 4 pozos en la PatchPlate™ (la concentración final de DMSO era de 0.33% en cada pozo). Esto se logró moviendo desde el pozo más diluido al pozo más concentrado de la placa de compuesto para minimizar el impacto de cualquier desplazamiento de compuesto. Después de aproximadamente 3.5 mins de incubación, la cabeza E entonces se movió alrededor de todos los 384 pozos de la PatchPlate™ para obtener medidas de corriente de hERG post-compuesto. De esta forma, se podrían producir curvas de efecto a concentración no acumulativas cuando, siempre y cuando se logren los criterios de aceptación en un porcentaje de pozos suficiente (ver más adelante), el efecto en cada concentración de compuesto de prueba se basaba en el registro de entre 1 y 4 células.

La corriente de hERG pre- y post-compuesto fue evocada por un pulso de voltaje simple que consiste de un período de 20 s de espera a -70 mV, un paso de 160 ms a -60 mV (para obtener un estimado de escape), un paso de vuelta de 100 ms a -70 mV, un paso de 1 s a + 40 mV, un paso de 2 s a -30 mV y finalmente un paso de 500 ms a -70mV. Entre los pulsos de voltaje pre- y post-compuesto, no hubo fijación del potencial de membrana. Las corrientes fueron sustraídas de escape con base en el estimado de corriente evocado durante el paso de +10mV al inicio del protocolo de pulso de voltaje. Cualquier desviación de voltaje en IonWorks™ HT se ajustó de una de dos formas. Al determinar la potencia del compuesto, se aplicó una desnivel de voltaje despolarizante a las células CHO-Kv1.5 y se anotó el voltaje al cual hubo un punto de inflexión en el trazado de la corriente (p.e. el punto en el cual se vió la activación del canal con un protocolo de desnivel). El voltaje al cual esto occurió había sido determinado previamente usando el mismo comando de voltaje en electrofisiología convencional y se encontró que era -15 mV (datos no mostrados); así, un potencial de desviación podría ser entrado al software del IonWorks™ HT usando este valor como un punto de referencia. Al determinar las propiedades electrofisiológicas básicas del hERG, cualquier desviación se ajustó determinando el potencial inverso de corriente de cola de hERG en el IonWorks™ HT, comparándolo con el encontrado en la electrofisiología convencional (-82 mV; ver Fig. 1c) y luego haciendo el ajuste de desviación necesario en el software de IonWorks™ HT. LA señal de corriente fue muestreada a 2.5 kHz.

La magnitud de corriente de hERG pre- y post-barrido se midió automáticamente de las trazas sustraídas de escape por el software del IonWorks™ HT tomando un promedio de 40 ms de la corriente durante el período de espera inicial a -70 mV (corriente de líneal basal) y sustrayéndo este del pico de la respuesta de corriente de cola. El criterio de aceptación para las corrientes evocadas en cada pozo fueron: resistencia de sello pre-barrido

>60 MΩ, amplitud de corriente de cola de hERG pre-barrido >150 pA; resistencia de sello post-barrido >60 MΩ. El grado de inhibición de la corriente de hERG se evaluó dividiendo la corriente de hERG post-barrido por la respectiva corriente de hERG pre-barrido para cada pozo.

Resultados

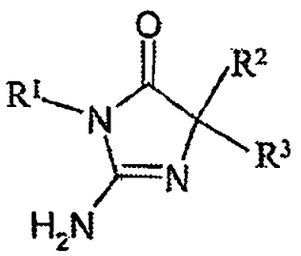
Los valores K_i típicos para los compuestos de la presente invención están en el rango de aproximadamente 1 a aproximadamente 100,000 nM. Los datos biológicos en dos de los ejemplos se dan en la Tabla 1 siguiente.

TABLA 1.

Ejemplo No.	IC50 en el Ensayo TR-FRET
26	743 nM
45	258 nM

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula I:



I

en donde

R^1 se selecciona de hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$, alqueniloC$_{3-6}$, alquiniloC$_{3-6}$, cicloalquiloC$_{3-6}$, cicloalqueniloC$_{5-7}$, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquiloC$_{1-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquilC$_{1-6}$arilo, alquilC$_{1-6}$heteroarilo o alquilC$_{1-6}$heterociclilo, en donde el alquiloC$_{1-6}$, alqueniloC$_{3-6}$, alquiniloC$_{3-6}$, cicloalquiloC$_{3-6}$, cicloalqueniloC$_{5-7}$, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquiloC$_{1-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquilC$_{1-6}$arilo, alquilC$_{1-6}$heteroarilo o alquilC$_{1-6}$heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres A;

R^2 se selecciona de hidrógeno, nitro, ciano, -Q-alquiloC$_{1-6}$, -Q-alqueniloC$_{2-6}$, -Q-alquiniloC$_{2-6}$, -Q-cicloalquiloC$_{3-6}$, -Q-cicloalqueniloC$_{5-7}$, -Q-alquiloC$_{1-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, -Q-arilo, -Q-heteroarilo, -Q-alquilC$_{1-6}$arilo, -Q-alquilC$_{1-6}$heteroarilo, -Q-heterociclilo, o -Q-alquiloC$_{1-6}$heterociclilo, en donde dicho -Q-alquiloC$_{1-6}$, -Q-alqueniloC$_{2-6}$, -Q-alquiniloC$_{2-6}$, -Q-cicloalquiloC$_{3-6}$, -Q-cicloalqueniloC$_{5-7}$, -Q-alquiloC$_{1-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, -Q-arilo, -Q-heteroarilo, -Q-alquilC$_{1-6}$arilo, -Q-alquilC$_{1-6}$heteroarilo, -Q-heterociclilo, o -Q-alquiloC$_{1-6}$heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres R^7;

-Q- es un enlace directo, -CONH-, -CO-, -CON(alquiloC$_{1-6}$)-, -CON(cicloalquiloC$_{3-6}$)-, -SO-, - SO_2-, -SO_2NH-, -SO_2N(alquiloC$_{1-6}$)-,

-SO_2N(cicloalquiloC_{3-6})-, -$NHSO_2$-, -N(alquiloC_{1-6})SO_2-, -NHCO-, -N(alquiloC_{1-6})CO-, -N(cicloalquiloC_{3-6})CO- o -N(cicloalquiloC_{3-6})SO_2-;

R^3 es $(C(R^4)(R^5))_nR^6$, alquenilo$C_{2-4}R^6$, alquinilo$C_{2-4}R^6$, cicloalquenilo$C_{5-7}R^6$, nitro o ciano y si n>1, entonces cada $C(R^4)(R^5)$ es independente de los otros;

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, ciano, halo o nitro; o R^4 y R^5 forman juntos oxo, cicloalquiloC_{3-6} o heterociclilo;

R^6 se selecciona de metilo, cicloalquiloC_{3-6}, heterociclilo, arilo o heteroarilo en donde cada uno de dicho metilo, cicloalquiloC_{3-6}, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro R^7, y en donde cualquiera de los grupos arilo o heteroarilo individuales puede estar opcionalmente fusionado con un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros para formar un sistema de anillo bicíclico en donde el sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro A con la condición que el anillo bicíclico no es un sistema de anillo indano, benzo[1,3]dioxol o 2,3-dihidrobenzo[1,4]-dioxina;

R^7 se selecciona de halógeno, nitro, CHO, alquiloC_{0-6}CN, OalquiloC_{1-6}CN, alquilo$C_{0-6}OR^8$, Oalquilo$C_{2-6}OR^8$, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo$C_{0-6}NR^8R^9$, Oalquilo$C_{2-6}NR^8R^9$, OalquiloC_{2-6}Oalquilo$C_{2-6}NR^8R^9$, NR^8OR^9, alquilo$C_{0-6}CO_2R^8$, Oalquilo$C_{1-6}CO_2R^8$, alquilo$C_{0-6}CONR^8R^9$, Oalquilo$C_{1-6}CONR^8R^9$, Oalquilo$C_{2-6}NR^8(CO)R^9$, alquilo$C_{0-6}NR^8$ $(CO)R^9$, $O(CO)NR^8R^9$, $NR^8(CO)OR^9$, $NR^8(CO)NR^8R^9$, $O(CO)OR^8$, $O(CO)R^8$, alquilo$C_{0-6}COR^8$, Oalquilo$C_{1-6}COR^8$, $NR^8(CO)(CO)R^8$, $NR^8(CO)(CO)NR^8R^9$, alquilo$C_{0-6}SR^8$, alquilo$C_{0-6}(SO_2)NR^8R^9$, Oalquilo$C_{1-6}NR^8(SO_2)R^9$, Oalquilo$C_{0-6}(SO_2)NR^8R^9$, alquilo$C_{0-6}(SO)NR^8R^9$, Oalquilo$C_{1-6}(SO)NR^8R^9$, OSO_2R^8, SO_3R^8, alquilo$C_{0-6}NR^8(SO_2)NR^8R^9$, alquilo$C_{0-6}NR^8(SO)R^9$, Oalquilo$C_{2-6}NR^8(SO)R^8$, Oalquilo$C_{1-6}SO_2R^8$, alquilo$C_{1-6}SO_2R^8$,

alquiloC$_{0-6}$SOR^8, alquiloC$_{1-6}$, alqueniloC$_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, alquiloC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquiloC$_{0-6}$arilo, alquiloC$_{0-6}$heteroarilo, alquiloC$_{0-6}$heterocicrilo, y alquiloC$_{2-6}$heterociclilo, en donde cualquier alquiloC$_{1-6}$, alqueniloC$_{2-6}$, alquniloC$_{2-6}$, alquiloC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquiloC$_{0-6}$arilo, alquiloC$_{0-6}$heteroarilo, alquiloC$_{0-6}$heterociclilo, y OalquiloC$_{2-6}$heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más R^{14}, y en donde cualquiera de los grupos arilo o heteroarilo individuales puede estar opcionalmente fusionado con un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros para formar un sistema de anillo bicíclico en donde el sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro A, con la condición que dicho sistema de anillo bicíclico no es un sistema de anillo indano, benzo[1,3]dioxol o 2,3-dihidrobenzo[1,4]-dioxina;

R^{14} se selecciona de halógeno, nitro, CHO, alquiloC$_{0-6}$CN, OalquiloC$_{1-6}$CN, alquiloC$_{0-6}$OR^8, OalquiloC$_{1-6}$OR^8, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquiloC$_{0-6}$NR^{8}R^9, OalquiloC$_{2-6}$NR^{8}R^9, OalquiloC$_{2-6}$OalquiloC$_{2-6}$NR^{8}R^9, NR^{8}OR^9, alquiloC$_{0-6}$CO$_2$R^8, OalquiloC$_{1-6}$CO^{2}R^8, alquiloC$_{0-6}$CONR^{8}R^9, OalquiloC$_{1-6}$CONR^{8}R^9, OalquiloC$_{2-6}$NR^8(CO)R^9, alquiloC$_{0-6}$NR^8 (CO)R^9, O(CO)NR^{8}R^9, NR^8(CO)OR^9, NR^8(CO)NR^{8}R^9, OR^8, O(CO)OR^8, O(CO)R^8, alquiloC$_{0-6}$COR^8, OalquiloC$_{1-6}$COR^8, NR^8(CO)(CO)R^8, NR^8(CO)(CO)NR^{8}R^9, alquiloC$_{0-6}$SR^8, alquiloC$_{0-6}$(SO$_2$)NR^{8}R^9, OalquiloC$_{2-6}$NR^8(SO$_2$)R^9, OalquiloC$_{0-6}$(SO$_2$)NR^{8}R^9, alquiloC$_{0-6}$(SO)NR^{8}R^9, OalquiloC$_{1-6}$(SO)NR^{8}R^9, OSO$_2$R^8, OSO$_2$R^{8}R^9, SO$_3$R^8, alquiloC$_{0-6}$NR^8(SO$_2$)NR^{8}R^9, alquiloC$_{0-6}$NR^8(SO)R^9, OalquiloC$_{2-6}$NR^8(SO)R^8, OalquiloC$_{1-6}$SO$_2$R^8, alquiloC$_{1-6}$SO$_2$R^8, alquiloC$_{0-6}$SOR^8, alquiloC$_{1-6}$, alqueniloC$_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, alquiloC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquiloC$_{0-6}$arilo, alquiloC$_{0-6}$heteroarilo, alquiloC$_{0-6}$heterociclilo y OalquiloC$_{2-6}$heterociclilo en donde cualquier alquiloC$_{1-6}$, alqueniloC$_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, alquiloC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquiloC$_{0-6}$arilo, alquiloC$_{0-6}$heteroarilo, alquiloC$_{0-6}$heterociclilo y OalquiloC$_{2-6}$heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por entre uno y cuatro A;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$, alquenyloC$_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquiloC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquiloC$_{0-6}$arilo, alquiloC$_{0-6}$heteroarilo, alquiloC$_{0-6}$heterociclilo y alquiloC$_{0-6}$NR^{10}R^{11}, en donde el alquiloC$_{1-6}$, alquenyloC$_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, alquiloC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquiloC$_{0-6}$arilo, alquiloC$_{0-6}$heteroarilo, alquiloC$_{0-6}$heterociclilo están opcionalmente sustituidos por A; o

R^8 y R^9 pueden juntos formar un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S que está opcionalmente sustituido por A; siempre que dos grupos R^8 se encuentran en la estructura, entonces pueden formar opcionalmente un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, que está opcionalmente sustituido por A;

R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$, alquenyloC$_{3-6}$, alquiniloC$_{3-6}$, alquiloC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquiloCa$_{0-6}$arilo, alquiloC$_{0-6}$heterociclilo y alquiloC$_{0-6}$heteroarilo, en donde los alquiloC$_{1-6}$, alquenyloC$_{3-6}$, alquiniloC$_{3-6}$, alquiloC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquiloCa$_{0-6}$arilo, alquiloC$_{0-6}$heterociclilo, alquiloC$_{0-6}$heteroarilo están opcionalmente sustituidos por A; o

R^{10} y R^{11} pueden juntos formar un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S opcionalmente sustituido por A;

n es 0, 1, 2 o 3

A se selecciona de oxo, halógeno, nitro, CN, OR^{12}, alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquiloC_{0-6}arilo, alquiloC_{0-6}heteroarilo, alquiloC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquiloC_{0-6}heterociclilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifiuorometoxi, Oalquilo$C_{2-6}NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}R^{13}$, $CONR^{12}R^{13}$, $NR^{12}(CO)R^{13}$, O(CO)alquiloC_{1-6}, (CO)OalquiloC_{1-6}, COR^{12}, $(SO_2)NR_{12}R_{13}$, NSO_2R^{12}, SO_2R^{12}, SOR^{12}, (CO)alquilo$C_{1-6}NR^{12}R^{13}$, (SO_2)alquilo$C_{1-6}NR^{12}R^{13}$, OSO_2R^{12}, SO_3R^{12} en donde los grupos alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquiloC_{0-6}arilo, alquiloC_{0-6}heteroarilo, alquiloC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6} y alquiloC_{0-6}heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con halo, OSO_2R^{12}, SO_3R^{12}, nitro, ciano, OR^{12}, alquiloC_{1-6}, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi y trifiuorometoxi;

R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-6}, arilo, heteroarilo o heterociclilo en donde dicho alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-6}, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres hidroxi, ciano, halo o alquiloxiC_{1-3}; o

R^{12} y R^{13} pueden juntos formar un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S opcionalmente sustituido por hidroxi, alquiloxiC_{1-3}, ciano o halo;

Siempre y cuando uno cualquiera de los grupos arilo o heteroarilo en R^1, R^2 o R^3 está sustituido con un grupo OSO_2R^8, SO_3R^8, OSO_2R^{12} o SO_3R^{12};
o
con la condición que cualquiera de los grupos arilo o heteroarilo individuales en R^1, R^2 o R^3 están fusionados con un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros para formar un sistema de anillo biciclico en donde el sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro A, con la condición que el anillo bicíclico no es un sistema de anillo indano, benzo[1,3]dioxol o 2,3-dihidrobenzo[1,4]-dioxina;

o

con la condición que R^1 es alquiniloC$_{3-6}$ o cicloalqueniloC$_{5-7}$ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres A;

o

con la condición que Q se selecciona de -NHSO$_2$-, -N(alquiloC$_{1-6}$)SO$_2$-, -SO$_2$NH-, -SO$_2$N(alquiloC$_{1-6}$)- o -SO$_2$N(cicloalquiloC$_{3-6}$), -SO-, -SO$_2$- o -N(cicloalquiloC$_{3-6}$)SO$_2$-;

o

con la condición que R^3 se selecciona de alqueniloC$_{2-4}R^6$, alquiniloC$_{2-4}R^6$, cicloalqueniloC$_{5-7}R^6$, nitro o ciano;

o

con la condición que R^2 se selecciona de nitro, ciano, grupo alquiniloC$_{2-6}$, cicloalqueniloC$_{5-7}$ o alqueniloC$_{2-6}$ en donde el grupo alquiniloC$_{2-6}$, cicloalqueniloC$_{5-7}$ o alqueniloC$_{2-6}$ está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres R^7;

como una base libre o sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R^1 se selecciona de alquiloC$_{1-6}$, alqueniloC$_{3-6}$, alquiniloC$_{3-6}$, cicloalquiloC$_{3-6}$, cicloalqueniloC$_{5-7}$, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquiloC$_{1-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquiloC$_{1-6}$arilo, alquiloC$_{1-6}$heteroarilo o alquiloC$_{1-6}$heterociclilo, en donde el alquiloC$_{1-6}$, alqueniloC$_{3-6}$, alquiniloC$_{3-6}$, cicloalquiloC$_{3-6}$, cicloalqueniloC$_{5-7}$, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquiloC$_{1-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquiloC$_{1-6}$arilo, alquiloC$_{1-6}$heteroarilo o alquiloC$_{1-6}$heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos A;

R^2 se selecciona de hidrógeno, ciano, -Q-alquiloC$_{1-6}$, -Q-alqueniloC$_{2-6}$, -Q-alquiniloC$_{2-6}$, -Q-cicloalquiloC$_{3-6}$, -Q-cicloalqueniloC$_{5-7}$, -Q-alquiloC$_{1-}$

$_6$cicloalquiloC$_{3-6}$, -Q-arilo, -Q-heteroarilo, -Q-alquiloC$_{1-6}$arilo, -Q-alquiloC$_{1-6}$heteroarilo, -Q-heterociclilo, o -Q-alquiloC$_{1-6}$heterociclilo, en donde dicho -Q-alquiloC$_{1-6}$, -Q-alqueniloC$_{2-6}$, -Q-alquiniloC$_{2-6}$, -Q-cicloalquiloC$_{3-6}$, -Q-cicloalqueniloC$_{5-7}$, -Q-alquiloC$_{1-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, -Q-arilo, -Q-heteroarilo, -Q-alquiloC$_{1-6}$arilo, -Q-alquiloC$_{1-6}$heteroarilo, -Q-heterociclilo, o -Q-alquiloC$_{1-6}$heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres R^7;

-Q- es un enlace directo, -CONH-, -CO-, -CON(alquiloC$_{1-6}$)-, -CON(cicloalquiloC$_{3-6}$)-, -NHCO-, -N(alquiloC$_{1-6}$)CO- o -N(cicloalquiloC$_{3-6}$)CO-;

R^3 es (C(R^4)(R^5))$_n$$R^6$, alqueniloC$_{2-4}$$R^6$, alquiniloC$_{2-4}$$R^6$ o cicloalqueniloC$_{5-7}$$R^6$ y si n>1, entonces cada C(R^4)(R^5) es independente de los otros;

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$, ciano, o halo; o R^4 y R^5 forman juntos oxo, cicloalquiloC$_{3-6}$ o heterociclilo;

R^6 se selecciona de metilo, cicloalquiloC$_{3-6}$, heterociclilo, arilo o heteroarilo, en donde cada uno de dichos metilo, cicloalquiloC$_{3-6}$, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro R^7, y en donde cualquiera de los grupos arilo o heteroarilo individuales puede estar opcionalmente fusionado con un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros parar formar un sistema de anillo bicíclico, en donde el sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con entre uno y tres A con la condición que el anilo bicíclico no es un sistema de anillo indano, benzo[1,3]dioxol o 2,3-dihidrobenzo[1,4]-dioxina;

R^7 se selecciona de halógeno, nitro, alquiloC$_{0-6}$CN, OalquiloC$_{1-6}$CN, alquiloC$_{0-6}$OR^8, OalquiloC$_{2-6}$OR^8, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquiloC$_{0-6}$NR^8R^9, OalquiloC$_{2-6}$NR^8R^9, OalquiloC$_{2-6}$OalquiloC$_{2-6}$NR^8R^9, NR^8OR^9, alquiloC$_{0-6}$CO_2R^8, OalquiloC$_{1-6}$CO_2R^8,

alquiloC$_{0-6}$CONR^{8}R^9, OalquiloC$_{1-6}$CONR^{8}R^9, OalquiloC$_{2-6}$NR^8(CO)R^9, alquiloC$_{0-6}$NR^8 (CO)R^9, O(CO)NR^{8}R^9, NR^8(CO)OR^9, NR^8(CO)NR^{8}R^9, O(CO)R^8, alquiloC$_{0-6}$COR^8, OalquiloC$_{1-6}$COR^8, NR^8(CO)(CO)R^8, NR^8(CO)(CO)NR^{8}R^9, alquiloC$_{0-6}$SR^8, alquiloC$_{0-6}$(SO$_2$)NR^{8}R^9, OalquiloC$_{1-6}$NR^8(SO$_2$)R^9, OalquiloC$_{0-6}$(SO$_2$)NR^{8}R^9, alquiloC$_{0-6}$(SO)NR^{8}R^9, OalquiloC$_{1-6}$(SO)NR^{8}R^9, OSO$_2$R^8, SO$_3$R^8, alquiloC$_{0-6}$NR^8(SO$_2$)NR^{8}R^9, alquiloC$_{0-6}$NR^8(SO)R^9, OalquiloC$_{2-6}$NR^8(SO)R^8, OalquiloC$_{1-6}$SO$_2$R^8, alquiloC$_{1-6}$SO$_2$R^8, alquiloC$_{0-6}$SOR^8, alquiloC$_{1-6}$, alquniloC$_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, alquiloC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquiloC$_{0-6}$arilo, alquiloC$_{0-6}$heteroarilo, alquiloC$_{0-6}$heterociclilo, y OalquiloC$_{2-6}$heterociclilo, en donde cualquier alquiloC$_{1-6}$, alquenniloC$_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, alquiloC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquiloC$_{0-6}$arilo, alquiloC$_{0-6}$heteroarilo, alquiloC$_{0-6}$heterociclilo, y OalquiloC$_{2-6}$heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más R^{14}, y en donde cualquiera de los grupos arilo o heteroarilo individuales puede estar opcionalmente fusionado con un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros para formar un sistema de anillo bicíclico, en donde el sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con entre uno y tres A con la condición que dicho sistema de anillo bicíclico no es un sistema de anillo indano, benzo[1,3]dioxol o 2,3-dihidrobenzo[1,4]-dioxina;

R^{14} se selecciona de halógeno, nitro, alquiloC$_{0-6}$CN, OalquiloC$_{1-6}$CN, alquiloC$_{0-6}$OR^8, OalquiloC$_{1-6}$OR^8, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquiloC$_{0-6}$NR^{8}R^9, OalquiloC$_{2-6}$NR^{8}R^9, OalquiloC$_{2-6}$OalquiloC$_{2-6}$NR^{8}R^9, NR^{8}OR^9, alquiloC$_{0-6}$CO$_2$R^8, OalquiloC$_{1-6}$CO$_2$R^8, alquiloC$_{0-6}$CONR^{8}R^9, OalquiloC$_{1-6}$CONR^{8}R^9, OalquiloC$_{2-6}$NR^8(CO)R^9, alquiloC$_{0-6}$NR^8 (CO)R^9, O(CO)NR^{8}R^9, NR^8(CO)OR^9, NR^8(CO)NR^{8}R^9, OR^8, O(CO)R^8, alquiloC$_{0-6}$COR^8, OalquiloC$_{1-6}$COR^8, NR^8(CO)(CO)R^8, NR^8(CO)(CO)NR^{8}R^9, alquiloC$_{0-6}$SR^8, alquiloC$_{0-6}$(SO$_2$)NR^{8}R^9, OalquiloC$_{2-6}$NR^8(SO$_2$)R^9, OalquiloC$_{0-6}$(SO$_2$)NR^{8}R^9, alquiloC$_{0-6}$(SO)NR^{8}R^9, OalquiloC$_{1-6}$(SO)NR^{8}R^9, OSO$_2$R^8, OSO$_2$R^{8}R^9, SO$_3$R^8, alquiloC$_{0-6}$NR^8(SO$_2$)NR^{8}R^9, alquiloC$_{0-6}$NR^8(SO)R^9, OalquiloC$_{2-6}$NR^8(SO)R^8, OalquiloC$_{1-6}$SO$_2$R^8, alquiloC$_{1-6}$SO$_2$R^8, alquiloC$_{0-6}$SOR^8,

alquiloC$_{1-6}$, alqueniloC$_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, alquiloC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquiloC$_{0-6}$arilo, alquiloC$_{0-6}$heteroarilo, alquiloC$_{0-6}$heterociclilo y OalquiloC$_{2-6}$heterociclilo, en donde cualquier alquiloC$_{1-6}$, alqueniloC$_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, alquiloC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquiloC$_{0-6}$arilo, alquiloC$_{0-6}$heteroarilo, alquiloC$_{0-6}$heterociclilo y OalquiloC$_{2-6}$heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por entre uno y tres A;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$, alqueniloC$_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquiloC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquiloC$_{0-6}$arilo, alquiloC$_{0-6}$heteroarilo, alquiloC$_{0-6}$heterociclilo, alquiloC$_{0-6}$N$R^{10}R^{11}$, en donde el alquiloC$_{1-6}$, alqueniloC$_{3-6}$, alquiniloC$_{3-6}$, alquiloC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquiloC$_{0-6}$arilo, alquiloC$_{0-6}$heteroarilo, alquiloC$_{0-6}$heterociclilo están opcionalmente sustituidos por A; o

R^8 y R^9 pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S que están opcionalmente sustituidos por A; siempre que cuando dos grupos R^8 se encentran en la estructura, entonces pueden forman juntos un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, que estásn opcionalmente sustituidos por A;

R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$, alqueniloC$_{3-6}$, alquiniloC$_{3-6}$, alquiloC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquiloC$_{0-6}$arilo, alquiloC$_{0-6}$heterociclilo y alquiloC$_{0-6}$heteroarilo, en donde el alquiloC$_{1-6}$, alqueniloC$_{3-6}$, alquiniloC$_{3-6}$, alquiloC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquiloC$_{0-6}$arilo, alquiloC$_{0-6}$heteroarilo o alquiloC$_{0-6}$heterociclilo están opcionalmente sustituidos por A; o

R^{10} y R^{11} pueden forman juntos un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S opcionalmente sustituido por A;

n es 0, 1, o 2

A se selecciona de oxo, halógeno, nitro, CN, OR^{12}, alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquiloC_{0-6}arilo, alquiloC_{0-6}heteroarilo, alquiloC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquiloC_{0-6}heterociclilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, Oalquilo$C_{2-6}NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}R^{13}$, $CONR^{12}R^{13}$, $NR^{12}(CO)R^{13}$, O(CO)alquiloC_{1-6}, (CO)OalquiloC_{1-6}, COR^{12}, $(SO_2)NR^{12}R^{13}$, NSO_2R^{12}, SO_2R^{12}, SOR^{12}, (CO)alquilo$C_{1-6}NR^{12}R^{13}$, (SO_2)alquilo$C_{1-6}NR^{12}R^{13}$, OSO_2R^{12}, SO_3R^{12} en donde los grupos alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquiloC_{0-6}arilo, alquiloC_{0-6}heteroarilo, alquiloC_{0-6}heterociclilo y alquiloC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con halo, OSO_2R^{12}, SO_3R^{12}, nitro, ciano, OR^{12}, alquiloC_{1-6}, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi;

R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-6}, arilo, heteroarilo o heterociclilo en donde dicho alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-6}, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o dos hidroxi, ciano, halo o alquiloxiC_{1-3}; o

R^{12} y R^{13} pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S opcionalmente sustituido por hidroxi, ciano, alquiloxiC_{1-3} o halo;

como una base libre o sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde
R^1 se selecciona de alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{3-6}, alquiniloC_{3-6}, cicloalquiloC_{3-6}, cicloalqueniloC_{5-7}, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquiloC_{1-6}cicloalquiloC_{3-6},

alquiloC$_{1-6}$arilo, alquiloC$_{1-6}$heteroarilo o alquiloC$_{1-6}$heterociclilo en donde el alquiloC$_{1-6}$, alquenniloC$_{3-6}$, alquiniloC$_{3-6}$, cicloalquiloC$_{3-6}$, cicloalquenniloC$_{5-7}$, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquiloC$_{1-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquiloC$_{1-6}$arilo, alquiloC$_{1-6}$heteroarilo o alquiloC$_{1-6}$heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos A;

R^2 se selecciona de -Q-arilo y -Q-heteroarilo, en donde dicho -Q-arilo o -Q-heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres R^7;

-Q- es un enlace directo, -CONH-, -CO-, -CON(alquiloC$_{1-6}$)-, -CON(cicloalquiloC$_{3-6}$)-, -NHCO-, -N(alquiloC$_{1-6}$)CO- o -N(cicloalquiloC$_{3-6}$)CO-;

R^3 es $(C(R^4)(R^5))_nR^6$;

R^6 se selecciona de arilo o heteroarilo en donde cada uno de dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro R^7, y en donde cualquiera de los grupos arilo o heteroarilo individuales puede estar opcionalmente fusionado con un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros para formar un sistema de anillo bicíclico, en donde el sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con entre uno y tres A, con la condición que el anillo bicíclico no es un sistema de anillo indano, benzo[1,3]dioxol o 2,3-dihidrobenzo[1,4]-dioxina;

R^7 se selecciona de halógeno, nitro, alquiloC$_{0-6}$CN, OalquiloC$_{1-6}$CN, alquiloC$_{0-6}$OR^8, OalquiloC$_{2-6}$OR^8, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, OSO_2R^8, alquiloC$_{0-6}$arilo y alquiloC$_{0-6}$heteroarilo, en donde cualquier alquiloC$_{0-6}$arilo o alquiloC$_{0-6}$heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más R^{14}, y en donde cualquiera de los grupos arilo o heteroarilo individuales puede estar opcionalmente fusionado con un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros para

formar un sistema de anillo bicíclico, en donde el sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con entre uno y tres A, con la condición que dicho sistema de anillo bicíclico no es un sistema de anillo indano, benzo[1,3]dioxol o 2,3-dihidrobenzo[1,4]-dioxina;

R^{14} se selecciona de halógeno, nitro, alquiloC_{0-6}CN, OalquiloC_{1-6}CN, alquilo$C_{0-6}OR^8$, Oalquilo$C_{1-6}OR^8$, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo$C_{0-6}CO_2R^8$, alquilo$C_{0-6}NR^8$ $(CO)R^9$, OR^8, $O(CO)R^8$, alquilo$C_{0-6}COR^8$, OSO_2R^8, $OSO_2R^8R^9$alquiloC_{1-6};

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{3-6}, alquiniloC_{3-6}, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquiloC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquiloC_{0-6}arilo, alquiloC_{0-6}heteroarilo, alquiloC_{0-6}heterociclilo, alquilo$C_{0-6}NR^{10}R^{11}$ y alquilo$C_{1-6}NR^{10}R^{11}$, en donde el alquiloC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquiloC_{0-6}arilo, alquiloC_{0-6}heteroarilo, alquiloC_{0-6}heterociclilo están opcionalmente sustituidos por A; o

R^8 y R^9 pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S que están opcionalmente sustituidos por A; siempre que dos grupos R^8 se encuentran en la estructura, entonces pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, que están opcionalmente sustituidos por A;

R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquiloC_{1-6}; o

R^{10} y R^{11} pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S opcionalmente sustituido por A;

n es 0;

A se selecciona de oxo, halógeno, nitro, CN, OR^{12}, alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquiloC_{0-6}arilo, alquiloC_{0-6}heteroarilo, alquiloC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquiloC_{0-6}heterociclilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y COR^{12};

R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquiloC_{1-6};

como una base libre o sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^1 es alquiloC_{1-6}.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde -Q- en R^2 representa un enlace directo.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R^2 es -Q-arilo, dicho arilo está opcionalmente sustituido con R^7.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R^2 es -Q-heteroarilo, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido por uno, dos o tres R^7.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^7 se selecciona de OSO_2R^8 y alquiloC_{0-6}arilo y en donde dicho alquiloC_{0-6}arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más R^{14}, y en donde cualquiera de los grupos arilo individuales puede estar opcionalmente fusionado con un grupo cicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros, un cicloalquenilo

de 5, 6 o 7 miembros, o heterociclilo para formar un sistema de anillo bíclico, en donde el sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con entre uno y tres A.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^7 se selecciona de halógeno, nitro, alquiloC_{0-6}CN, Oalquilo$C_{2-6}OR^8$, trifluorometilo, fluorometoxi, trifluorometoxi, OSO_2R^8, alquiloC_{0-6}arilo y alquiloC_{0-6}heteroarilo, en donde cualquier alquiloC_{0-6}arilo o alquiloC_{0-6}heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más R^{14}, y en donde cualquiera de los grupos arilo o heteroarilo individuales puede estar opcionalmente fusionado con un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros para formar un sistema de anillo bicíclico, en donde el sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con entre uno y tres A.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicho alquiloC_{0-6}arilo representa fenilo.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 o 10, en donde dicho R^{14} representa alquilo$C_{0-6}OR^8$ o OSO_2R^8.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicho R^{14} se selecciona de halógeno, nitro, alquiloC_{0-6}CN, alquilo$C_{0-6}OR^8$, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo$C_{0-6}CO_2R^8$, alquilo$C_{0-6}NR^8$ $(CO)R^9$, OR^8, u $O(CO)R^8$, alquilo$C_{0-6}COR^8$, OSO_2R^8 y $OSO_2R^8R^9$alquiloC_{1-6}.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8, 10 y 11, en donde dicho R^8 representa alquiloC_{1-6} o trifluorometilo.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicho R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, trifluorometilo, alquiloC_{0-6}arilo y alquilo$C_{0-6}NR^{10}R^{11}$, en donde el alquiloC_{1-6}, o alquiloC_{0-6}arilo, alquiloC_{0-6}heteroarilo, alquiloC_{0-6}heterociclilo están opcionalmente sustituidos por A; o

R^8 y R^9 pueden juntos formar un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde n es 0.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde A se selecciona de OR^{12}, alquiloC_{1-6} y COR^{12}; y R^{12} es alquiloC_{1-6}.

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde R^6 es arilo, en donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro R^7, y en donde dicho arilo puede estar opcionalmente fusionado con un grupo cicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros, un cicloalquenilo de 5, 6 o 7 miembros o heterociclilo para formar un sistema de anillo bicíclico en donde el sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con entre uno y tres A.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en donde R^7 se selecciona de OSO_2R^8 y alquiloC_{0-6}arilo y en donde dicho alquiloC_{0-6}arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más R^{14}.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde dicho R^{14} representa alquilo$C_{0-6}OR^8$ o OSO_2R^8.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en donde dicho arilo puede estar opcionalmente fusionado con un grupo heterociclilo de 5 o 6 miembros para formar un sistema de anillo bicíclico, en donde el sistema de anillo biciclico está opcionalmente sustituido con entre uno y tres A.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en donde dicho A es COR^{12} y R^{12} es alquiloC_{1-6}.

22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 s 16, en donde R^6 se selecciona de arilo o heteroarilo, en donde cada uno de dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro R^7, y en donde cualquiera de los grupos arilo o heteroarilo individuales puede estar opcionalmente fusionado con un grupo cicloalquilo o heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros para formar un sistema de anillo bicíclico, en donde el sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con entre uno y tres A.

23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, en donde R^7 se selecciona de halógeno, nitro, alquiloC_{0-6}CN, Oalquilo$C_{2-6}OR^8$, trifluorometilo, fluorometoxi, trifluorometoxi, OSO_2R^8, alquiloC_{0-6}arilo y alquiloC_{0-6}heteroarilo, en donde cualquier alquiloC_{0-6}arilo o alquiloC_{0-6}heteroarilo puede estar opcionalmente fusionado por uno o más R^{14}, y en donde cualquiera de los grupos arilo o heteroarilo individuales puede estar opcionalmente fusionado con un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros para formar un sistema de anillo bicíclico, en donde el sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con entre uno y tres A.

24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, en donde R^{14} se selecciona de halógeno, nitro, alquiloC_{0-6}CN, alquilo$C_{0-6}OR^8$, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi,

alquiloC$_{0-6}$CO$_2$R^8, alquiloC$_{0-6}$NR^8 (CO)R^9, OR^8, alquiloC$_{0-6}$COR^8, OSO$_2$R^8 y OSO$_2$R^{8}R^{9}alquiloC$_{1-6}$.

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23 o 24, en donde R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$, trifluorometilo, alquiloC$_{0-6}$arilo, alquiloC$_{0-6}$NR^{10}R^{11}, en donde el alquiloC$_{1-6}$ o alquiloC$_{0-6}$arilo, están opcionalmente sustituidos por A; o

R^8 y R^9 pueden juntos formar un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S.

26. Un compuesto de acuerdo con la reivndicación 25, en donde R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquiloC$_{1-6}$; o R^{10} y R^{11} pueden juntos formar un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S.

27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, en donde A se selecciona de OR^{12}, alquiloC$_{1-6}$, y COR^{12}.

28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, en donde R^{12} es alquiloC$_{1-6}$.

29. Un compuesto, dicho compuesto es:

2-amino-5-(3-bromofenil)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona;

5-[3-(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)fenil]-2-amino-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Clorhidrato de 5-[3-(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)fenil]-2-amino-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

5-[3-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)fenil]-2-amino-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Clorhidrato de 5-[3-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)fenil]-2-amino-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)fenil]-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Clorhidrato de 2-amino-5-[3-(2,3-dihidro-1-benzoruran-6-il)fenil]-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il] fenil metanosulfonato;

Clorhidrato de 4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil trifluorometanosulfonato;

Clorhidrato de 4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil trifluorometanosulfonato;

2-amino-5-(3'-hidroxibifenil-3-il)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Clorhidrato de 3'-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-fenil-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il)bifenil-3-il trifluorometanosulfonato;

2-amino-5-(2'-hidroxi-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Clorhidrato de 3'-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-fenil-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il)-5-metoxibifenil-2-il trifluorometanosulfonato;

Clorhidrato de 3-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-fenil-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il)fenil metanosulfonato;

2-amino-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Clorhidrato de 3-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-fenil-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il)fenil trifluorometanosulfonato;

2-amino-5-(3-bromo-4-hidroxifenil)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(6-hidroxi-3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

5-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-fenil-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il)-3'-metoxibifenil-2-il trifluorometanosulfonato;

Clorhidrato de 3-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil trifluorometanosulfonato;

Clohidrato de 3-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

2-amino-5-[3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)fenil]-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Clorhidrato de 2-amino-5-[3-(2,3-dihidro-1-benzoruran-5-il)fenil]-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Clorhidrato de 2-amino-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Clorhidrato de (R)-4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

Clorhidrato de (S)-4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

2-amino-3-metil-5-[3-(4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)fenil]-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Clorhidrato de 2-amino-3-metil-5-[3-(4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)fenil]-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

5-[3-(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)fenil]-2-amino-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Clorhidrato de 5-[3-(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)fenil]-2-amino-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Clorhidrato de (R)-4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil trifluorometanosulfonato;

Clorhidrato (S)-4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil trifluorometanosulfonato;

sal de ácido acético de 2-amino-3-metil-5-(4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Clorhidrato de 2-amino-3-metil-5-fenil-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Clorhidrato de 5-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-amino-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Clorhidrato de 5-[3-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)fenil]-2-amino-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Sal de ácido acético de 2-amino-5-[3-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)fenil]-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

3'-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-piridin-4-il-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il)-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato;

3'-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-piridin-2-il-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il)-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato;

3'-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(1,3-tiazol-5-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato;

3'-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(1,3-tiazol-4-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato;

4-[2-amino-4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

4-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato acetato 0.25;

4-[2-amino-4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato;

4-[2-amino-4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il1]fenil propano-1-sulfonato;

4-[2-amino-4-(5'-cloro-2'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato acetato 0.25;

4-[2-amino-4-(5'-fluoro-2'-metilbifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

Metil 3'-(2-amino-1-metil-4-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il)bifenil-3-carboxilato;

4-{2-amino-4-[3-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(1H-indol-5-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato acetato 0.25;

4-[2-amino-4-(3'-cianobifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

4-{2-amino-1-metil-5-oxo-4-[3'-(trifluorometiloxi)bifenil-3-il]-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(2-formil-3-tienil)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(5-formil-2-tienil)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(2-cloropiridin-4-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

4-{4-[3'-(acetilamino)bifenil-3-il]-2-amino-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato acetato 0.25;

4-[2-amino-1-metil-4-(3'-nitrobifenil-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato;

4-[2-amino-4-(3'-cianobifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato;

4-[2-amino-4-(2',5'-dimetoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato;

4-[2-amino-4-(3'-etoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato;

4-[2-amino-4-(2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato;

4-[2-amino-4-(2'-fluoro-5'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato;

4-[2-amino-4-(2',6'-difluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato;

4-[2-amino-4-(3'-ciano-4'-fluorobifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato;

4-[2-amino-4-(5'-ciano-2'-fluorobifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato;

4-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil propano-1-sulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil propano-1-sulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil propano-1-sulfonato;

4-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-5-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(2-fluoropiridin-4-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil propano-1-sulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil propano-1-sulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil propano-1-sulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(2,6-difluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil propano-1-sulfonato;

4-[2-amino-1-metil-4-(3'-nitrobifenil-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato;

4-[2-amino-4-(3'-cianobifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato;

4-[2-amino-4-(2',5'-dimetoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato;

4-[2-amino-4-(3'-etoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato;

4-[2-amino-4-(2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato;

4-[2-amino-4-(2'-fluoro-5'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato;

4-[2-amino-4-(2',6'-difluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato;

4-[2-amino-4-(3'-ciano-4'-fluorobifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato;

4-[2-amino-4-(5'-ciano-2'-fluorobifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato;

4-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil 2-metoxietanosulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil 2-metoxietanosulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil 2-metoxietanosulfonato;

4-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-5-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil 2-metoxietanosulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil 2-metoxietanosulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(2,6-difluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil1-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil 2-metoxietanosulfonato;

5-(4-hidroxifenil)-3-metil-5-(3-fenoxifenil)-2-tioxoimidazolidin-4-ona;

4-(2-amino-4-{3'-metoxi-5'-[(metilsulfonil)oxi]bifenil-3-il}-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il)fenil propano-1-sulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(5-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil propano-1-sulfonato;

4-[2-amino-4-(4'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(5-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil 2-metoxietanosulfonato;

4-[2-amino-4-(4'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato;

4-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirazin-2-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato acetato 0.25;

4-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirazin-2-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato acetato 0.25;

(R)-4-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

(S)-4-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

Clorhidrato de 3'-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-fenil-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il)-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato;

3-[2-amino-4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

3-[2-amino-4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato;

3-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil propano-1-sulfonato;

3-[2-amino-4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato;

3-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil propano-2-sulfonato;

3-[2-amino-4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-2-sulfonato;

3-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil ciclopropanosulfonato;

3-[2-amino-4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil ciclopropanosulfonato;

3-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil dimetilsulfamato;

3-[2-amino-4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil dimetilsulfamato;

3-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil morfolin-4-sulfonato;

3-[2-amino-4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil morfolin-4-sulfonato;

3-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil etanosulfonato;

3-[2-amino-4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil etanosulfonato;

2-amino-5-(3-bromofenil)-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

3-{2-amino-4-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-l-meti-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil etanosulfonato acetato 0.75;

4-{2-amino-4-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato ácido acético;

2-amino-5-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-5-(3-pirimidin-5-ilfenil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-5-(3-piridin-3-ilfenil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(3-hidroxifenil)-5-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Clorhidrato de 3-{2-amino-4-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil trifluorometanosulfonato;

Clorhidrato de 3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-5-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil trifluorometanosulfonato;

Clorhidrato de 3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil trifluorometanosulfonato;

Clorhidrato de 3-{2-amino-4-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil trifluorometanosulfonato;

Clorhidrato de (R)-3'-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-fenil-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il)-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato;

Clorhidrato de (S)-3'-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-fenil-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il)-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato;

Clorhidrato de 4-[2-amino-4-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

3-{2-amino-4-[3-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

3-{2-amino-4-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

3-{2-amino-4-[3-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-5-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato;

3-{2-amino-4-[3-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil propano-1-sulfonato;

3-{2-amino-4-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil propano-1-sulfonato;

3-{2-amino-4-[3-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil propano-1-sulfonato;

3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-5-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato;

3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-2-sulfonato;

3-{2-amino-4-[3-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil propano-2-sulfonato;

3-{2-amino-4-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil propano-2-sulfonato;

3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-5-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-2-sulfonato;

3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato;

3-{2-amino-4-[3-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil 2-metoxietanosulfonato;

3-{2-amino-4-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil 2-metoxietanosulfonato;

3-{2-amino-4-[3-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil 2-metoxietanosulfonato acetato;

3-{2-amino-4-[3-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil 2-metoxietanosulfonato;

3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil dimetilsulfamato;

3-{2-amino-4-[3-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil dimetilsulfamato;

3-{2-amino-4-[3-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil dimetilsulfamato;

3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-5-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil dimetilsulfamato;

3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil ciclopropanosulfonato;

3-{2-amino-4-[3-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil ciclopropanosulfonato;

3-{2-amino-4-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil ciclopropanosulfonato;

3-{2-amino-4-[3-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil ciclopropanosulfonato;

3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-5-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato acetato;

3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-piridin-3-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil morfolin-4-sulfonato;

3-{2-amino-4-[3-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil mofolin-4-sulfonato;

3-{2-amino-4-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil morfolin-4-sulfonato;

3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-5-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil morfolin-4-sulfonato;

3-{2-amino-4-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-2-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

3-{2-amino-4-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil propano-1-sulfonato;

3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-2-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato;

3-{2-amino-4-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil propano-2-sulfonato;

3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-2-ilfenil)-4,5-dilhidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-2-sulfonato;

3-{2-amino-4-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil 2-metoxietanosulfonato;

3-{2-amino-4-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil dimetilsulfamato;

3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-2-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil dimetilsulfamato;

3-{2-amino-4-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil ciclopropanosulfonato;

3-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-pirimidin-2-ilfenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil ciclopropanosulfonato;

Clorhidrato de 3-[2-amino-4-(4-metoxifenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 3-metoxipropano-1-sulfonato;

Clorhidrato de 3-[2-amino-4-(4-metoxifenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

Clorhidrato de 3-[2-amino-4-(4-metoxifenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-etoxietanosulfonato;

Clorhidrato de 3-[2-amino-4-(4-metoxifenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato;

Clorhidrato de 4-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-fenoxifenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

Clorhidrato de 4-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(3-fenoxifenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato;

Clorhidrato de 4-{2-amino-4-[3-(3-metoxifenoxi)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

Clorhidrato de 3-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-2-sulfonato;

2-amino-5-(3'-hidroxi-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Clorhidrato de 3'-(2-amino-1-metil-5-oxo-4-fenil-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il)-5-metoxibifenil-3-il trifluorometanosulfonato;

Clorhidrato de 4-{2-amino-4-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil propano-1-sulfonato;

2-amino-5-(3-bromofenil)-5-(6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

5-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2-amino-5-(3-bromofenil)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(3-bromofenil)-3-metil-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)imidazolidin-4-ona;

2-amino-5-(3-bromofenil)-5-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-metilimidazolidin-4-ona;

2-amino-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-5-(6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

2-amino-5-(2'-fluoro-5'-metoxibifenil-3-il)-5-(6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

5-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2-amino-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

5-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2-amino-5-(2',5'-dimetoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

3'-[4-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2-amino-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]bifenil-3-carbonitrilo;

3'-[4-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2-amino-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]-4-fluorobifenil-3-carbonitrilo;

5-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2-amino-5-(2'-fluoro-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

5-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2-amino-3-metil-5-(3'-nitrobifenil-3-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

5-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2-amino-5-(2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

5-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2-amino-5-[3-(3-furil)fenil]-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

3'-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]-6-fluorobifenil-3-carbonitrilo;

2-amino-5-(2',5'-dimetoxibifenil-3-il)-3-metil-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[3-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]-3-metil-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

2-amino-5-(3'-etoxibifenil-3-il)-3-metil-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

3'-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]bifenil-3-carbonitrilo;

3'-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]-4-fluorobifenil-3-carbonitrilo;

2-amino-5-(2'-fluoro-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-3-metil-5-(3'-nitrobifenil-3-il)-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-[3-(3-furil)fenil]-3-metil-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

3'-[2-amino-4-(6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato;

3'-[4-(1-acetil-I,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2-amino-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato;

3'-[2-amino-1-metil-5-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato;

3'-[2-amino-4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato;

2-amino-5-(3-bromofenil)-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(3-bromofenil)-5-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Clorhidrato de 2-amino-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Acetato de 5-[3-(2-acetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il)fenil]-2-amino-3-metil-5-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(3-bromofenil)-5-(3,4-dihidro-1H-isocromen-7-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-5-(3'-etoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

2-amino-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-5-(2',5'-dimetoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

2-amino-5-[3-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

2-amino-5-(2,3-dihidro-1-benzoruran-5-il)-5-(2'-fluoro-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

2-amino-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-5-(2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

3'-[2-amino-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]-6-fluorobifenil-3-carbonitrilo acetato 0.25;

2-amino-5-(2,3-dihidro-1-benzoruran-5-il)-3-metil-5-(3'-nitrobifenil-3-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

2-amino-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-5-[3-(3-furil)fenil]-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

2-amino-5-[3-(1-benzofuran-2-il)fenil]-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

2-amino-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-metil-5-[3'-(trifluorometoxi)bifenil-3-il]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

2-amino-5-(3'-clorobifenil-3-il)-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona x acetato 0.25;

2-amino-5-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

2-amino-5-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-5-(3'-etoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-5-(2',5'-dimetoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

2-amino-5-[3-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]-5-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

2-amino-5-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-5-(2'-fluoro-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-5-(2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

3'-[2-amino-4-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]-4-fluorobifenil-3-carbonitrilo;

3'-[2-amino-4-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dilhidro-1H-imidazol-4-il]-6-fluorobifenil-3-carbonitrilo acetato 0.25;

2-amino-5-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-3-metil-5-(3'-nitrobifenil-3-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

2-amino-5-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-5-[3-(3-furil)fenil]-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

2-amino-5-[3-(1-benzofuran-2-il)fenil]-5-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-3-metil-5-[3'-(trifluorometoxi)bifenil-3-il]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

2-amino-5-(3'-clorobifenil-3-il)-5-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

2-amino-5-(3,4-dihidro-1H-isocromen-7-il)-5-(2'-fluoro-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

3'-[2-amino-4-(3,4-dihidro-1H-isocromen-7-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]-6-fluorobifenil-3-carbonitrilo acetato 0.25;

2-amino-5-(3,4-dihidro-1H-isocromen-7-il)-5-[3-(3-furilfenil]-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona acetato 0.25;

3'-[2-amino-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato acetato 0.25;

3'-[2-amino-4-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato acetato 0.25;

3'-[2-amino-4-(3,4-dihidro-1H-isocromen-7-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato;

4-[2-amino-4-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

4-[2-amino-4-(3'-ciano-6-fluorobifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

4-[2-amino-4-(3'-ciano-6-fluorobifenil-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

4-[2-amino-4-(2',6-difluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

4-[2-amino-4-(2',6-difluoro-5'-metoxibifenil-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

4-[2-amino-4-(3'-ciano-4',6-difluorobifenil-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

4-[2-amino-4-(5'-ciano-2',6-difluorobifenil-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

4-[2-amino-4-(4-fluoro-3-piridin-3-ilfenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

4-{2-amino-4-[4-fluoro-3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-4-fluorofenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

4-{2-amino-4-[4-fluoro-3-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

4-{2-amino-4-[4-fluoro-3-(2-fluoropiridin-4-il)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorofenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)-4-fluorofenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(2,6-difluoropiridin-3-il)-4-fluorofenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

4-{2-amino-4-[6-fluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-3-il]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

4-[2-amino-4-(3'-cloro-6-fluorobifenil-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-fluorofenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

4-[2-amino-4-(4-fluoro-3-piridin-4-ilfenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

4-[2-amino-4-(4-fluoro-3-pirimidin-5-ilfenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(2-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-4-fluorofenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

4-{2-amino-4-[3-(2-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-4-fluorofenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

4-(2-amino-4-{6-fluoro-3'-metoxi-5'-[(metilsulfonil)oxi]bifenil-3-il}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il)fenil metanosulfonato;

4-{2-amino-4-[4-fluoro-3-(5-fluoropiridin-3-il)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il}fenil metanosulfonato;

4-[2-amino-4-(4-fluoro-3-pirazin-2-ilfenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

4-[2-amino-4-(4-fluoro-3-pirazin-2-ilfenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil metanosulfonato;

2-amino-5-(4-hidroxifenil)-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona;

Clorhidrato de 4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-1-sulfonato;

Clorhidrato de 4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil propano-2-sulfonato;

Clorhidrato de 4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil dimetilsulfamato;

4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil morfolin-4-sulfonato; y

Clorhidrato de 4-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato;

como una base libre o sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

30. Una formulación farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 en asociación con excipientes, portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

31. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 como un medicamente.

32. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 como un medicamento para el tratamiento o prevención de una patología relacionada con βA.

33. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 como un medicamento para el tratamiento o prevención de una patología relacionada con βA, en donde dicha patología relacionada con βA es síndrome de Down, una angiopatía β-amiloidea, angiopatía amiloidea cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un trastorno asociado con deterioro cognitivo, MCI ("deterioro cognitivo leve"), Enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria, síntomas de síndrome de déficit de atención asociados con enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con la enfermedad de Alzheimer, demencia mixta de origen vascular, demencia de origen degenerativo, demencia pre-senil, demencia senil, demencia asociada con la

enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración córtico basal.

34. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una patología relacionada con βA.

35. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una patología relacionada con βA, en donde dicha patología relacionada con βA es síndrome de Down, una angiopatía β-amiloidea, angiopatía amiloidea cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un trastorno asociado con deterioro cognitivo, MCI ("deterioro cognitivo leve"), Enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria, síntomas de déficit de atención asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con la enfermedad de Alzheimer, demencia mixta de origen vascular, demencia de origen degenerativo, demencia pre-senil, demencia senil, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración córtico basal.

36. Un método para inhibir la actividad de BACE que comprende contactar dicha BACE con un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29.

37. Un método para el tratamiento o prevención de una patología relacionada con βA en un mamífero, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29.

38. El método de la reivindicación 37, en donde dicha patología relacionada con βA es Síndrome de Down, una angiopatía β-amiloidea, angiopatía

amilodea cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un trastorno asociado con el deterioro cognitivo, MCI ("deterioro cognitivo leve"), Enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria, síntomas del déficit de atención asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con la enfermedad de Alzheimer, demencia mixta de origen vascular, demencia de origen degenerativo, demencia pre-senil, demencia senil, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración córtico basal.

39. El método de la reivindicación 37, en donde dicho mamífero es un humano.

40. Un método para el tratamiento o prevención de una patología relacionada con βA en un mamífero, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 y al menos un agente potenciador cognitivo, agente potenciador de la memoria, o inhibidor de colina esterasa.

41. El método de la reivindicación 40, en donde dicha patologia relacionada con βA es Síndrome de Down, una angiopatía β-amiloidea, angiopatía amiloidea cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un trastorno asociado con deterioro cognitivo, MCI ("deterioro cognitivo leve"), Enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria, síntomas de déficit de atención asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con la enfermedad de Alzheimer, demencia mixta de origen vascular, demencia de origen degenerativo, demencia pre-senil, demencia senil, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración córtico basal.

42. El método de la reivindicación 40, en donde dicho mamífero es un humano.

43. Un compuesto, dicho compuesto es:

2-acetil-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
2-acetil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
5-(3-bromo-fenil)-3-metil-5-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona;
1-acetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolina;
6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1-benzofurano;
(4-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}fenil)[2-(3'-metoxibifenil-3-il)-1,3-ditian-2-il]metanol;
1-(4-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}fenil)-2-(3'-metoxibifenil-3-il)etan-1,2-diona;
5-(4-hidroxifenil)-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona;
4-[4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil metanosulfonato;
4-[4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil trifluorometanosulfonato;
4-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol;
1-(3-hidroxifenil)-2-feniletan-1,2-diona;
5-(3-hidroxifenil)-3-metil-5-fenil-2-tioxoimidazolidin-4-ona;
Metil-5-oxo-4-fenil-2-tioxoimidazolidin-4-il)fenil metanosulfonato;
3-bromo-4-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}benzaldehído;
3-bromo-4-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}fenil)(2-fenil-1,3-ditian-2-il)metanol;
1-(3-bromo-4-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}fenil)-2-feniletan-1,2-diona;
5-(3-bromo-4-hidroxifenil)-3-metil-5-fenil-2-tioxoimidazolidin-4-ona;
2-(3'-metoxibifenil-3-il)-1,3-ditiano;
(3-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}fenil)[2-(3'-metoxibifenil-3-il)-1,3-ditian-2-il]metanol;
1-(3-{[ter-butil(difenil)silil]oxi}fenil)-2-(3'-metoxibifenil-3-il)etan-1,2-diona;
5-(3-hidroxifenil)-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona;

3-[4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil trifluorometanosulfonato;

3-[4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil metanosulfonato;

5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1-benzofurano;

2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il(2-fenil-1,3-ditian-2-il)metanol;

1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-feniletan-1,2-diona;

5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-metil-5-fenil-2-tioxoimidazolidin-4-ona;

2-acetil-5-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

2-acetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

(4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-berizoxazin-7-il)(2-fenil-1,3-ditian-2-il)metanol

1-(4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-2-feniletan-1,2-diona;

3-metil-5-(4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-5-fenil-2-tioxoimidazolidin-4-ona;

6-yodo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;

6-(feniletinil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;

1-fenil-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etan-1,2-diona;

3-metil-5-fenil-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-2-tioxoimidazolidin-4-ona;

1-acetil-5-yodoindolina;

1-acetil-5-(feniletinil)indolina;

1-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-feniletan-1,2-diona;

5-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3-metil-5-fenil-2-tioxoimidazolidin-4-ona;

1-acetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolina;

8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)cromano;

3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol;

3'-hidroxi-5'-metoxibifenil-3-carbaldehído;

3'-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-carbaldehído;

ter-butil{[3'-(1,3-ditian-2-il)-5-metoxibifenil-3-il]oxi}difenilsilano;

[2-(3'-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-il)-1,3-ditian-2-il](piridin-4-il)metanol;

1-(3'-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-il)-2-piridin-4-iletan-1,2-diona;

5-(3'-hidroxi-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-5-piridin-4-il-2-tioxoimidazolidin-4-ona;

5-metoxi-3'-(1-metil-5-oxo-4-piridin-4-il-2-tioxoimidazolidin-4-il)bifenil-3-il metanosulfonato;

[2-(3'-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-il)-1,3-ditian-2-il](piridin-2-il)metanol;

1-(3'-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-il)-2-piridin-2-iletan-1,2-diona;

5-(3'-hidroxi-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-5-piridin-2-il-2-tioxoimidazolidin-4-ona;

5-metoxi-3'-(1-metil-5-oxo-4-piridin-2-il-2-tioxoimidazolidin-4-il)bifenil-3-il metanosulfonato;

[2-(3'-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-il)-1,3-ditian-2-il](3-furil)metanol;

1-(3'-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-il)-2-(3-furil)etan-1,2-diona;

5-(3-furil)-5-(3'-hidroxi-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona;

3'-[4-(3-furil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato;

3'-[2-amino-4-(3-furil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato;

[2-(3'-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-il)-1,3-ditian-2-il](1,3-tiazol-5-il)metanol;

1-(3'-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-il)-2-(1,3-tiazol-5-il)etan-1,2-diona;

5-(3'-hidroxi-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-5-(1,3-tiazol-5-il)-2-tioxoimidazolidin-4-ona;

5-metoxi-3'-[1-metil-5-oxo-4-(1,3-tiazol-5-il)-2-tioxoimidazolidin-4-il]bifenil-3-il metanosulfonato;

[2-(3'-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-il)-1,3-ditian-2-il](1,3-tiazol-4-il)metanol;

1-(3'-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}-5'-metoxibifenil-3-il)-2-(1,3-tiazol-4-il)etan-1,2-diona;

5-(3'-hidroxi-5'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-5-(1,3-tiazol-4-il)-2-tioxoimidazolidin-4-ona;

5-metoxi-3'-[1-metil-5-oxo-4-(1,3-tiazol-4-il)-2-tioxoimidazolidin-4-il]bifenil-3-il metanosulfonato;

4-bromo-1-fluoro-2-metoxibenceno;

2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

4-[(3-bromofenil)etinil]fenol;

1-(3-bromofenil)-2-(4-hidroxifenil)etan-1,2-diona;

5-(3-bromofenil)-5-(4-hidroxifenil)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona;

4-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil metanosulfonato;

4-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato;

4-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil propano-1-sulfonato;

3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil metanosulfonato;

3-[(3-bromofenil)etinil]fenol;

1-(3-bromofenil)-2-(3-hidroxifenil)etan-1,2-diona;

5-(3-bromofenil)-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona;

3-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil metanosulfonato;

3-[4-(3-bromofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil 2-metoxietanosulfonato;

2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina;

1-etinil-3-(3-metoxifenoxi)benceno;

3-[(4-metoxifenil)etinil]fenol;

4-{[3-(3-metoxifenoxi)fenil]etinil}fenol;

1-(3-hidroxifenil)-2-(4-metoxifenil)etan-1,2-diona;

5-(3-hidroxifenil)-5-(4-metoxifenil)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona;

1-(4-hidroxifenil)-2-[3-(3-metoxifenoxi)fenil]etan-1,2-diona;

5-(4-hidroxifenil)-5-[3-(3-metoxifenoxi)fenil]-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona;
1-(4-metoxifenil)-2-(3-fenoxifenil)etan-1,2-diona;
5-(4-metoxifenil)-3-metil-5-(3-fenoxifenil)-2-tioxoimidazolidin-4-ona;
Cloruro de 3-metoxipropano-1-sulfonilo;
3-[4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil propano-2-sulfonato;
3-[4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil morfolin-4-sulfonato;
Clorhidrato de 3-[2-amino-4-(3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il]fenil morfolin-4-sulfonato;
6-yodo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;
6-[(3-bromofenil)etinil]-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;
1-(3-bromofenil)-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etan-1,2-diona;
5-(3-bromofenil)-3-metil-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-2-tioxoimidazolidin-4-ona;
6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il metil éter;
[(6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etinil](trimetil)silano;
6-etinil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il metil éter;
6-[(3-bromofenil)etinil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il metil éter;
1-(3-bromofenil)-2-(6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etan-1,2-diona;
5-(3-bromofenil)-5-(6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona;
1-acetil-6-yodo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina;
1-acetil-6-[(3-bromofenil)etinil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolina;
1-(1-acetil-1,2,3 ,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2-(3-bromofenil)etan-1,2-diona;
5-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5-(3-bromofenil)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona;
5-[(3-bromofenil)etinil]indano;
1-(3-bromofenil)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)etan-1,2-diona;
5-(3-bromofenil)-5-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona;

2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il[2-(3'-metoxibifenil-3-il)-1,3-ditian-2-il]metanol;
1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-(3'-metoxibifenil-3-il)etan-1,2-diona;
5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-5-(3'-metoxibifenil-3-il)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona;
2-acetilo-4-cloroisoindolina;
5-[(3-bromofenil)etinil]-2,3-dihidro-1-benzofurano;
1-(3-bromofenil)-2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)etan-1,2-diona;
5-(3-bromofenil)-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona;
6-[(3-bromofenil)etinil]cromano;
1-(3-bromofenil)-2-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)etan-1,2-diona;
5-(3-bromofenil)-5-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona;
(3,4-dihidro-1H-isocromen-7-iletinil)(trimetil)silano;
7-etinil-3,4-dihidro-1H-isocromeno;
7-[(3-bromofenil)etinil]-3,4-dihidro-1H-isocromeno;
1-(3-bromofenil)-2-(3,4-dihidro-1H-isocromen-7-il)etan-1,2-diona;
5-(3-bromofenil)-5-(3,4-dihidro-1H-isocromen-7-il)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona;
4-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}benzaldehído;
ter-butil[4-(1,3-ditian-2-il)fenoxi]difenilsilano;
(3-bromo-4-fluorofenil)[2-(4-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}fenil)-1,3-ditian-2-il]metanol;
1-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-(4-{[*ter*-butil(difenil)silil]oxi}fenil)etan-1,2-diona;
5-(3-bromo-4-fluorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona; y
4-[4-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il]fenil metanosulfonato.

44. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 43 como un intermediario en la fabricación de un compuesto de formula I, de acuerdo con la reivindicación 1.

TRADUCCION OFICIAL No. 2008-05-19-339
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Peter C. Fletcher
Notario Público
The Trapezium
186A Victoria Road, Cambridge CB4 3LG
Teléfono: (01223) 448 736
Fax: (01223) 566 598
Email: pcfletcher, sandf@btclick.com
Website: www.somertonfletcher.co.uk

A todos aquellos a quienes los presentes llegaren yo Peter Coleman Fletcher Notario Público debidamente autorizado admitido y juramentado y ejerciendo en el Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte por el presente certifico que:

Miles Stuart Congreve, Gianni Chessari, Christopher Murray y Sahil Patel comparecieron ante mí el día veintiuno de abril de dos mil ocho y habiendo producido evidencia de sus identidades ante mí reconocieron que ellos habían firmado la Escritura de Traspaso adjunta en su escritura fiel y propia.

El documento adjunto así firmado tiene vigencia de conformidad con las disposiciones de la Ley de Inglaterra.

En testimonio de lo cual he suscrito mi nombre al presente y colocado mi sello de oficina este día veintiuno de abril de dos mil ocho en Cambridge Inglaterra.
(firma: ilegible)
Peter Coleman Fletcher
Notario Público
En y para Cambridge Inglaterra
Mi Comisión Expira a la muerte. Sello Notarial.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte
   Este documento público
2. ha sido firmado Peter C Fletcher
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Publico

Certificado

5. en Londres
6. el 30 de abril de 2008
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. Número: **H761772**
9. Sello/Estampilla: Sello de la Oficina de Asuntos
10. Firma: (ilegible) D. Sterling Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse a la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es autentica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177 / 30 MINJUSTICIA
ANITA ZAMBRANO CABARCAS DE TAMAYO

Traspaso de la invención llamada COMPUESTOS 2-AMINO-IMIDAZOL-4-ONA NOVEDOSOS Y SU USO EN LA FABRICACIÓN DE UN MEDICAMENTO PARA SER USADO EN EL TRATAMIENTO DEL DETERIORO COGNITIVO, LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, NEURODEGENERACION Y DEMENCIA , documento escrito en inglés y en español.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 19 de mayo de 2008, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

427

PETER C. FLETCHER

Notary Public

The Trapezium
186A Victoria Road, Cambridge CB4 3LG
Telephone: (01223) 448 736
Fax: (01223) 566 598
Email: pcfletcher.sandf@btclick.com
Website: www.somertonfletcher.co.uk

To all to whom these presents shall come I **Peter Coleman Fletcher** Notary Public duly authorised admitted and sworn and practising within the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland hereby certify that:

Miles Stuart Congreve, Gianni Chessari, Christopher Murray and Sahil Patel appeared before me the Twenty First day of April Two Thousand and Eight and having produced evidence of their identities to me acknowledged that they had signed the attached Assignment Deed in their own true and proper handwriting

The attached document so signed is effective according to the provisions of English Law.

In testimony whereof I have hereunto subscribed my name and affixed my seal of office this Twenty First day of April Thousand and Eight at Cambridge England.

Peter Coleman Fletcher
Notary Public
In and for Cambridge England

My Commission expires at death

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
   Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

   This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **Peter C Fletcher**
   a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**
   agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
   est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres
6. the/le **30 April 2008**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
   par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **H761772**

9. Stamp:
   timbre:

10. Signature: **DSterling**

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE LONDON

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

ASSIGNMENT

The undersigned,

Stefan BERG, Jeremy BURROWS, Johan HEDSTRÖM, Sven HELLBERG, Katharina HÖGDIN, Jacob KIHLSTRÖM, Karin KOLMODIN, Johan LINDSTRÖM of AstraZeneca R&D Södertälje, S-151 85 Södertälje, Sweden; and
Gianni CHESSARI, Miles Stuart CONGREVE, Christopher MURRAY, Sahil PATEL of Astex Therapeutics Ltd., 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA, United Kingdom

hereby state under oath to be the sole and true inventor of

NOVEL 2-AMINO-IMIDAZOLE-4-ONE COMPOUNDS AND THEIR USE IN THE MANUFACTURE OF A MEDICAMENT TO BE USED IN THE TREATMENT OF COGNITIVE IMPAIRMENT, ALZHEIMER'S DISEASE, NEURODEGENERATION AND DEMENTIA

We state as well that we assign, without reservations or limitation, in favor of

AstraZeneca AB
a corporation organized and existing under the laws of Sweden
domiciled in S-151 85 Södertälje, Sweden; and

Astex Therapeutics Ltd.
a corporation organized and existing under the laws of United Kingdom
domiciled in 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA, United Kingdom

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

.....
Stefan BERG

.....
Gianni CHESSARI

.....
Johan HEDSTRÖM

.....
Katharina HÖGDIN

.....
Katin KOLMODIN

.....
Christopher MURRAY

TRASPASO

abajo firmado
Stefan BERG, Jeremy BURROWS, Johan HEDSTRÖM, Sven HELLBERG, Katharina HÖGDIN, Jacob KIHLSTRÖM, Karin KOLMODIN, Johan LINDSTRÖM de AstraZeneca R&D Södertälje, S-151 85 Södertälje, Suecia, y
Gianni CHESSARI, Miles Stuart CONGREVE, Christopher MURRAY, Sahil Patel de Astex Therapeutics Ltd, 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA Reino Unido

declara bajo juramento ser único y verdadero inventor de COMPUESTOS 2-AMINO-IMIDAZOL-4-ONA NOVEDOSOS Y SU USO EN LA FABRICACIÓN DE UN MEDICAMENTO PARA SER USADO EN EL TRATAMIENTO DEL DETERIORO COGNITIVO, LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, NEURODEGENERACION Y DEMENCIA

Declaramos asimismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de la sociedad

Astrazeneca AB
Una Sociedad organizada y existente bajo las leyes de Suecia
domiciliada en S-151 85 Södertälje, Suecia y
Astex Therapeutics Ltd.
Una Sociedad organizada y existente bajo las leyes del Reino Unido
domiciliada en 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA, Reino Unido

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

.....
Jeremy BURROWS

.....
Miles Stuart CONGREVE

.....
Sven HELLBERG

.....
Jacob KIHLSTRÖM

.....
Johan LINDSTRÖM

.....
Sahil PATEL

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. **País: Suecia**

   El presente documento oficial

2. **ha sido firmado por** Anne-Marie Bonde

3. **en su calidad de** Notario Público

4. **y lleva el timbre/sello de** Notario Público en Estocolmo

Lo cual se certifica

5. **en** Estocolmo 6. **el** 30.04.2008

7. **por** Björn Sandin
   Notario Público

8. **No** 1827

9. **Timbre/Sello:** 10. **Firma:**

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
BJÖRN SANDIN

Yo, la suscrita, Anne-Marie Bonde, Notario Público en Estocolmo, Suecia, certifica que STEFAN BERG, GIANNI CHESSARI, JOHAN HEDSTRÖM, KATHARINA HÖGDIN, KARIN KOLMODIN, JEREMY BURROWS, SVEN HELLBERG, JACOB KIHLSTRÖM y JOHAN LINDSTRÖM

han otorgado y firmado el documento que antecede.

Derechos 500:- **Estocolmo,** 30.04.2008

Coronas **De oficio:**

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
ANNE-MARIE BONDE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-052309- -00000-0000

Fecha: 2008-05-22 16:35:59 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 431

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- Descripción de la invención [x] 34
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

SRP

Firma Responsable

Fecha Mayo 22 08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

132

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA

REFERENCIA	Radicación No.	8 52309
	Solicitud internacional	PCT/SE2006/001317
	Fecha inicio fase nacional	21/06/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	-8321

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado por la sociedad Astex Therapeutics LTD., con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 27 JUN. 2008
adpall

433