

(11) Número de Publicação: **PT 1963278 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 233/28 (2007.10) **A61K 31/4164**
(2007.10)
A61P 25/04 (2007.10)

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

(22) Data de pedido: 2006.12.19	(73) Titular(es): GRÜNENTHAL GMBH ZIEGLERSTRASSE 6 52078 AACHEN DE
(30) Prioridade(s): 2005.12.22 DE 102005061430	
(43) Data de publicação do pedido: 2008.09.03	(72) Inventor(es): HAGEN-HEINRICH HENNIES DE WERNER ENGLBERGER DE STEFAN OBERBÖRSCH DE BEATRIX MERLA DE BERND SUNDERMANN, DR. DE
(45) Data e BPI da concessão: 2009.11.18 242/2009	(74) Mandatário: ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS SUBSTITUÍDOS DE IMIDAZOLINA**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

"Derivados substituídos de imidazolina"

O presente invento refere-se a derivados substituídos de imidazolina, a processos para a sua produção, a medicamentos contendo estes compostos e à utilização de derivados substituídos de imidazolina para a produção de medicamentos.

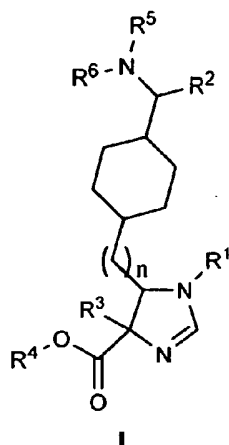
O tratamento de estados de dor crónicos e não crónicos tem uma grande importância na medicina. Existe, a nível mundial, uma necessidade de terapias anti-dor de boa eficácia. A necessidade urgente de agir no que se refere a um tratamento adequado e orientado dos pacientes, de estados de dor crónicos e não crónicos, devendo entender-se com isto o tratamento da dor com êxito e satisfatório para o paciente, é documentada pelo grande número de trabalhos científicos que foram publicados ultimamente na área da analgesia aplicada ou da pesquisa fundamental em relação à nocicepção.

Os opióides tradicionais, como por exemplo a morfina, são muito eficientes na terapia de dores fortes ou extremamente fortes. No entanto, a sua utilização fica limitada pelos efeitos secundários que se conhecem, por exemplo depressão respiratória, vômitos, sedação, obstipação e desenvolvimento de tolerância. Além disso são menos eficazes em dores neuropáticas ou incidentais, das quais sofrem particularmente pacientes com tumores.

Em *Org. Lett.* 2003, 5, 3759-3762 são também reveladas imidazolininas substituídas com uma função de ácido carboxílico/éster de ácido carboxílico, as quais no entanto não estão ligadas a um anel de ciclo-hexano substituído com aminometilo.

Um dos problemas a resolver pelo invento consistia em disponibilizar novas substâncias de efeito analgésico que fossem adequadas para a terapia da dor - em especial também da dor crónica e neuropática.

Objecto do invento são, por isso, derivados substituídos de imidazolina de fórmula geral I,



em que

n significa 0, 1 ou 2;

R¹ significa C₁₋₈-alquilo saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou mono- ou polissubstituído; C₃₋₈-cicloalquilo saturado ou insaturado, não substituído ou mono- ou polissubstituído; um radical arilo ou heteroarilo ligados através de uma cadeia C₁₋₃-alquilo, em cada caso não substituídos ou mono- ou polissubstituídos;

R² significa arilo ou heteroarilo, em cada caso não substituídos ou mono- ou polissubstituídos; um radical arilo ligado através de uma cadeia C₁₋₃-alquilo, em cada caso não substituído ou mono- ou polissubstituído;

R³ significa C₁₋₈-alquilo saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou mono- ou polissubstituído; um radical arilo ligado através de uma cadeia C₁₋₃-alquilo, em cada caso não substituído ou mono- ou polissubstituído;

R⁴ significa H, C₁₋₄-alquilo ou um radical arilo ligado através de uma cadeia C₁₋₃-alquilo;

R⁵ e R⁶ independentemente um do outro significam H; C₁₋₆-alquilo, em cada caso saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, sendo que R⁵ e R⁶ não significam simultaneamente H,

ou os radicais R^5 e R^6 em conjunto significam $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ ou $(CH_2)_{3-6}$,

sob a forma do racemato; dos enantiómeros, diastereoisómeros, misturas dos enantiómeros ou diastereoisómeros ou de um enantiómero ou diastereoisómero individual; das bases e/ou sais de ácidos fisiologicamente aceitáveis.

Os compostos apresentam uma afinidade para o receptor de opióide μ .

No âmbito deste invento, as expressões "C₁₋₈-alquilo", "C₁₋₃-alquilo", "C₁₋₄-alquilo" e "C₁₋₆-alquilo" compreendem radicais de hidrocarbonetos acíclicos saturados ou insaturados os quais podem ter uma cadeia ramificada ou linear, assim como não estar substituídos ou mono- ou polissubstituídos, com 1 a 8 ou 1 a 3 átomos de C, 1 a 4 átomos de C ou 1-6 átomos de C, respectivamente, isto é, C₁₋₈-alcanilos, C₂₋₈-alcenilos e C₂₋₈-alcinilos ou C₁₋₃-alcanilos, C₂₋₃-alcenilos e C₂₋₃-alcinilos ou C₁₋₄-alcanilos, C₂₋₄-alcenilos e C₂₋₄-alcinilos ou C₁₋₆-alcanilos, C₂₋₆-alcenilos e C₂₋₆-alcinilos, respectivamente. Nestes casos, os alcenilos apresentam, pelo menos, uma ligação C-C dupla e os alcinilos, pelo menos, uma ligação C-C tripla. De preferência, o alquilo é seleccionado do grupo que compreende metilo, etilo, *n*-propilo, 2-propilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 2-hexilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, 1,1,3,3-tetrametilbutilo; etilenilo (vinilo), etinilo, propenilo ($-CH_2CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-C(=CH_2)-CH_3$), propinilo ($-CH-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$), butenilo, butinilo, pentenilo, pentinilo, hexenilo, hexinilo, heptenilo, heptinilo, octenilo e octinilo. Particularmente vantajosos são metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo.

Para os fins deste invento, a expressão "cicloalquilo" ou "C₃₋₈-cicloalquilo" significa hidrocarbonetos cíclicos com 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, podendo os hidrocarbonetos ser hidrocarbonetos saturados ou insaturados (mas não aromáticos), não substituídos ou mono- ou polissubstituídos, ou cicloalquilos nos quais um ou dois átomos de carbono estão substituídos por um heteroátomo de S,

N ou O (heterociclos). É útil que o C₃₋₈-cicloalquilo seja proveniente do grupo que contém ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclo-hexenilo, ciclo-heptenilo e ciclooctenilo, mas também tetra-hidropiraniilo, dioxaniilo, dioxolaniilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazolinonilo e pirrolidinilo.

No sentido deste invento, a expressão "arilo" significa hidrocarbonetos aromáticos, entre outros fenilos e naftilos. Os radicais arilo podem também estar fundidos com outros sistemas anelares saturados, (parcialmente) insaturados ou aromáticos. Cada radical arilo pode estar presente sob a forma não substituída ou mono- ou polissubstituída, podendo os substituintes do arilo ser iguais ou diferentes e estar presentes em qualquer posição possível do arilo. É útil que o arilo seja seleccionado do grupo que contém fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, os quais em cada caso podem não estar substituídos ou mono- ou polissubstituídos. Particularmente útil é o radical fenilo.

A expressão "heteroarilo" representa um radical cíclico aromático de 5, 6 ou 7 membros que contém pelo menos 1, opcionalmente também 2, 3, 4 ou 5 heteroátomos, sendo os heteroátomos iguais ou diferentes e podendo o heterociclo não estar substituído ou mono- ou polissubstituído; se houver uma substituição no heterociclo, os substituintes podem ser iguais ou diferentes e estar em qualquer posição possível do heteroarilo. O heterociclo pode também fazer parte de um sistema bi- ou policíclico. Heteroátomos preferidos são o azoto, o oxigénio e o enxofre. Prefere-se que o radical heteroarilo seja seleccionado do grupo que contém pirrolilo, indolilo, furilo (furanilo), benzofuranilo, tienilo (tiofenilo), benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolaniilo, benzodioxaniilo, ftalazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazoilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piraniilo, indazolilo, purinilo, indolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, carbazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo ou oxadiazolilo, podendo a ligação aos compostos de estrutura geral I ser realizada através de qualquer membro anelar possível do radical heteroarilo.

Particularmente preferidos são piridilo, furilo, tienilo e indolilo.

Para os fins do presente invento, a expressão "arilo ou heteroarilo ligados através de C₁₋₃-alquilo" significa que o C₁₋₃-alquilo e o arilo ou heteroarilo têm os significados acima definidos e o radical arilo ou heteroarilo está ligado ao composto de estrutura geral I através de um grupo C₁₋₃-alquilo. Particularmente úteis no sentido deste invento são benzilo e fenetilo.

Em relação a "alquilo" ou "cicloalquilo" entende-se sob o termo "substituído", no sentido deste invento, a substituição de um radical de hidrogénio por F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-C₁₋₆-alquilo, NH-C₁₋₆-alquil-OH, N(C₁₋₆-alquilo)₂, N(C₁₋₆-alquil-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-alquilo, S-benzilo, O-C₁₋₆-alquilo, OH, O-C₁₋₆-alquil-OH, =O, C₁₋₆-alquilo, benzilo, O-benzilo, C(=O)C₁₋₆-alquilo, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alquilo, devendo entender-se por radicais polissubstituídos radicais que existem várias vezes como substituintes, ou em átomos diferentes ou então nos mesmos átomos, por exemplo duas ou três vezes, por exemplo três vezes no mesmo átomo de C, como no caso de CF₃ ou -CH₂CF₃, ou em locais diferentes, como no caso de -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. A polissubstituição pode ocorrer com o mesmo substituinte ou com substituintes diferentes. Para os fins do presente invento é particularmente preferido que "mono- ou polissubstituído", em relação a alquilo, signifique S-CH₃, S-benzilo ou COOCH₃.

No que se refere a "arilo" e "heteroarilo" entende-se no sentido deste invento, por "mono- ou polissubstituído", a substituição simples ou múltipla, por exemplo dupla, tripla ou quadrupla, de um ou vários radicais de hidrogénio do sistema anelar por F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-C₁₋₆-alquilo, NH-C₁₋₆-alquil-OH, N(C₁₋₆-alquilo)₂, N(C₁₋₆-alquil-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-alquilo, OH, O-C₁₋₆-alquilo, O-C₁₋₆-alquil-OH, C(=O)C₁₋₆-alquilo, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alquilo, CF₃, C₁₋₆-alquilo; num átomo ou opcionalmente em diferentes átomos (podendo opcionalmente um substituinte por sua vez estar substituído). Nestes casos, a polissubstituição ocorre com o mesmo substituinte ou com substituintes diferentes. Neste âmbito, substituintes preferidos para "arilo" e "heteroarilo" são -F, -Cl, -CF₃,

-O-CH₃, metilo, etilo, *n*-propilo, nitro, *terc*-butilo e -CN. Particularmente preferidos são -F e -Cl.

Pelo termo do "sal formado com um ácido fisiologicamente aceitável" são entendidos no sentido deste invento, sais da respectiva substância activa com ácidos inorgânicos ou orgânicos fisiologicamente aceitáveis - especialmente quando aplicados em humanos e/ou mamíferos. Particularmente preferido é o sal de cloridrato. Exemplos de ácidos fisiologicamente aceitáveis são: o ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido metanossulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutâmico, 1,1-dioxo-1,2-di-hidro-1λ⁶-benzo[d]isotiazol-3-ona (ácido sacárico), ácido monometil-sebácico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- ou 4-aminobenzóico, ácido 2,4,6-trimetilbenzóico, ácido α-lipóico, acetilglicina, ácido hipúrico, ácido fosfórico e/ou ácido aspártico. Particularmente preferido é o ácido clorídrico.

Pelo termo (CH₂)₃₋₆ ou (CH₂)₄₋₅, respectivamente, deve entender-se -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- e CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- e -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- e -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, respectivamente.

Preferidos no sentido deste invento são derivados substituídos de imidazolina nos quais

R¹ significa C₁₋₈-alquilo ramificado ou não ramificado, saturado ou insaturado, não substituído ou mono- ou polissubstituído com F, Cl, -CN, NH-C₁₋₆-alquilo, NH-C₁₋₆-alquil-OH, N(C₁₋₆-alquilo)₂, N(C₁₋₆-alquil-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-alquilo, S-benzilo, OH, O-C₁₋₆-alquil-OH, O-C₁₋₆-alquilo, O-benzilo, benzilo, C(=O)C₁₋₆-alquilo, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alquilo; C₃₋₈-cicloalquilo, em cada caso não substituído ou mono- ou polissubstituído com F, Cl, -CN, NH-C₁₋₆-alquilo, NH-C₁₋₆-alquil-OH, N(C₁₋₆-alquilo)₂, N(C₁₋₆-alquil-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-alquilo, S-benzilo, benzilo, C₁₋₆-alquilo, OH, O-C₁₋₆-alquil-OH, O-benzilo, C(=O)C₁₋₆-alquilo, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alquilo; um radical fenilo, furilo, tienilo ou indolilo ligados através de uma cadeia C₁₋₃-alquilo, em cada caso não substituídos ou

mono- ou polissubstituídos com F, Cl, CN, NH-C₁₋₆-alquilo, NH-C₁₋₆-alquil-OH, N(C₁₋₆-alquilo)₂, N(C₁₋₆-alquil-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-alquilo, OH, O-C₁₋₆-alquilo, O-C₁₋₆-alquil-OH, C(=O)C₁₋₆-alquilo, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alquilo, CF₃, C₁₋₆-alquilo;

de preferência

R¹ significa C₁₋₈-alquilo ramificado ou não ramificado, não substituído ou mono- ou polissubstituído com F, Cl, -CN, SH, S-C₁₋₆-alquilo, S-benzilo, OH, O-benzilo, O-C₁₋₆-alquilo, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alquilo; C₃₋₈-cicloalquilo, em cada caso não substituído ou mono- ou polissubstituído com F, Cl, -CN, SH, S-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquilo, S-benzilo, OH, O-benzilo, O-C₁₋₆-alquilo, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alquilo; um radical fenilo ligado através de uma cadeia C₁₋₃-alquilo, em cada caso não substituído ou mono- ou polissubstituído com F, Cl, CN, NO₂, SH, S-C₁₋₆-alquilo, OH, O-C₁₋₆-alquilo, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alquilo, CF₃, C₁₋₆-alquilo;

em especial

R¹ significa C₁₋₈-alquilo ramificado ou não ramificado; C₃₋₈-cicloalquilo; um radical fenilo ligado através de uma cadeia C₁₋₃-alquilo.

Particularmente preferidos são derivados de imidazolina nos quais R¹ significa ciclo-hexilo, *n*-propilo, *n*-butilo, fenetilo ou benzilo.

Preferidos no sentido deste invento são também derivados substituídos de imidazolina nos quais

R² significa fenilo, tienilo ou piridilo, em cada caso não substituídos ou mono- ou polissubstituídos com F, Cl, CN, NH-C₁₋₆-alquilo, NH-C₁₋₆-alquil-OH, N(C₁₋₆-alquilo)₂, N(C₁₋₆-alquil-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-alquilo, OH, O-C₁₋₆-alquilo, O-C₁₋₆-alquil-OH, C(=O)C₁₋₆-alquilo, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alquilo, CF₃, C₁₋₆-alquilo; um radical arilo ligado através de uma cadeia C₁₋₃-alquilo, em cada caso não substituído ou mono- ou polissubstituído com F, Cl, CN, NH-C₁₋₆-alquilo, NH-C₁₋₆-alquil-OH, N(C₁₋₆-alquilo)₂, N(C₁₋₆-alquil-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-alquilo, OH, O-C₁₋₆-alquilo, O-C₁₋₆-alquil-OH, C(=O)C₁₋₆-alquilo, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alquilo, CF₃, C₁₋₆-alquilo;

de preferência

R² significa fenilo ou tienilo, em cada caso não substituídos ou mono- ou polissubstituídos com F, Cl, CN, NO₂, SH, S-C₁₋₆-alquilo, OH, O-C₁₋₆-alquilo, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alquilo, CF₃, C₁₋₆-alquilo; um radical fenilo ligado através de uma cadeia C₁₋₃-alquilo, em cada caso não substituído ou mono- ou polissubstituído com F, Cl, CN, NO₂, SH, S-C₁₋₆-alquilo, OH, O-C₁₋₆-alquilo, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alquilo, CF₃, C₁₋₆-alquilo;

especialmente

R² significa fenilo não substituído ou mono- ou polissubstituído com F, Cl, OH, OCH₃, CF₃ ou CH₃; tienilo; ou um radical fenilo ligado através de uma cadeia C₁₋₃-alquilo, não substituído ou mono- ou polissubstituído com F, Cl, CN, OH, OCH₃, CF₃ ou CH₃.

Prefere-se muito particularmente derivados de imidazolina nos quais R² significa fenilo não substituído ou monossubstituído com Cl ou F, tienilo ou fenetilo.

Preferidos no sentido deste invento são, além disso, derivados substituídos de imidazolina nos quais

R³ significa C₁₋₈-alquilo saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou mono- ou polissubstituído com F, Cl, -CN, SH, S-C₁₋₆-alquilo, S-benzilo, benzilo, OH, O-benzilo, O-C₁₋₆-alquilo, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alquilo; um radical fenilo ligado através de uma cadeia C₁₋₃-alquilo, em cada caso não substituído ou mono- ou polissubstituído com F, Cl, CN, NH-C₁₋₆-alquilo, NH-C₁₋₆-alquil-OH, N(C₁₋₆-alquilo)₂, N(C₁₋₆-alquil-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-alquilo, OH, O-C₁₋₆-alquilo, O-C₁₋₆-alquil-OH, C(=O)C₁₋₆-alquilo, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alquilo, CF₃, C₁₋₆-alquilo,

de preferência

R³ significa C₁₋₈-alquilo ramificado ou não ramificado, não substituído ou mono- ou polissubstituído com F, Cl, -CN, SH, S-C₁₋₆-alquilo, S-benzilo, OH, O-benzilo, O-C₁₋₆-alquilo, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alquilo; um radical fenilo ligado através de uma

cadeia C₁₋₃-alquilo, em cada caso não substituído ou mono- ou polissubstituído com F, Cl, CN, NO₂, SH, S-C₁₋₆-alquilo, OH, O-C₁₋₆-alquilo, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alquilo, CF₃, C₁₋₆-alquilo;

em especial

R³ significa C₁₋₈-alquilo ramificado ou não ramificado, não substituído ou mono- ou polissubstituído com S-CH₃, S-benzilo ou COOCH₃; um radical fenilo ligado através de uma cadeia C₁₋₃-alquilo, em cada caso não substituído ou mono- ou polissubstituído com F, Cl, CN, OH, O-CH₃, CF₃, CH₃.

Particularmente preferidos são derivados de imidazolina nos quais R³ significa *sec*-butilo, isobutilo, *n*-butilo, *n*-propilo, CH₃, CH₂CH₂COOCH₃, CH₂-S-benzilo, CH₂CH₂-S-CH₃, CH₂-S-CH₃ ou 4-Cl-benzilo.

Preferidos no sentido deste invento são também derivados de imidazolina nos quais R⁴ significa C₁₋₄-alquilo.

Particularmente preferidos são derivados de imidazolina nos quais R⁴ significa CH₃.

Preferidos no sentido deste invento são, além disso, derivados de imidazolina nos quais R⁵ e R⁶ independentemente um do outro significam H ou C₁₋₆-alquilo, em que R⁵ e R⁶ não significam simultaneamente H.

Além disso, são preferidos derivados de imidazolina nos quais os radicais R⁵ e R⁶ em conjunto significam CH₂CH₂OCH₂CH₂ ou (CH₂)₄₋₅.

Prefere-se que n represente 0 ou 1.

Particularmente preferidos são derivados de imidazolina nos quais R⁵ e R⁶ significam CH₃.

Muito particularmente preferidos são os derivados substituídos de imidazolina provenientes do grupo seguinte:

- 1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]-ciclo-hexil}-4-isobutil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-(4-clorobenzil)-1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-butil-1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-1-ciclo-hexil-4-isobutil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-(4-clorobenzil)-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]-ciclo-hexil}-1-ciclo-hexil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-1-ciclo-hexil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-1-ciclo-hexil-4-isobutil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-(4-clorobenzil)-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]-ciclo-hexilmetil}-1-ciclo-hexil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-1-ciclo-hexil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-(4-clorobenzil)-1-ciclo-hexil-5-[4-(dimetilaminotiofen-2-ilmetil)ciclo-hexilmetil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4-isobutil-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-(4-clorobenzil)-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil]ciclo-hexil}-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-4-isobutil-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo

- 4-(4-clorobenzil)-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]-ciclo-hexil}-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-isobutil-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-(4-clorobenzil)-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]-ciclo-hexilmetil}-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4-isobutil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-4-(4-clorobenzil)-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-4-isobutil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-4-(4-clorobenzil)-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1,4-dibutil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-isobutil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-4-(4-clorobenzil)-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1,4-dibutil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4-isobutil-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-(4-clorobenzil)-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil]ciclo-hexil}-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo

- 4-butyl-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-4-isobutil-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-(4-clorobenzil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-butyl-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-isobutil-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-(4-clorobenzil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-butyl-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4-isobutil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-4-(4-clorobenzil)-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-4-isobutil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-4-(4-clorobenzil)-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-isobutil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-1-ciclo-hexil-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexil}-1-ciclo-hexil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo

- 5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-1-ciclo-hexil-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-1-ciclo-hexil-4-metilsulfanilmetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-1-ciclo-hexil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4-metilsulfanilmetil-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil]ciclo-hexil}-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-4-(2-metoxicarboniletil)-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexil}-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-sec-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-metilsulfanilmetil-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4-metilsulfanilmetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo

- 4-benzilsulfanilmetil-1-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-1-butil-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-(2-metoxicarboniletil)-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-4-sec-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-metilsulfanilmetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-1-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-metilsulfanilmetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-1-butil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo

- 4-sec-butyl-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclohexilmetil}-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil]ciclo-hexilmetil}-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-(2-metoxicarboniletil)-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butyl-4-sec-butyl-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butyl-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-metilsulfanilmetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-1-butyl-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4-(2-metoxicarboniletil)-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil]ciclo-hexil}-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexil}-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo

- 1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4-metilsulfanilmetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-metilsulfanilmetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]-ciclo-hexilmetil}-4-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]-ciclo-hexilmetil}-4-(2-metilsulfaniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]-ciclo-hexilmetil}-4-metil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]-ciclo-hexilmetil}-4-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]-ciclo-hexilmetil}-4-(2-metilsulfaniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]-ciclo-hexilmetil}-4-metil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo

- 1-ciclo-hexil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-(2-metilsulfaniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-metil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-1,4-dipropil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metilsulfaniletil)-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-4-(4-clorobenzil)-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-4-butil-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-metil-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-1,4-dipropil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metilsulfaniletil)-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-1,4-dipropil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-(2-metilsulfaniletil)-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo

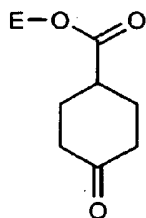
- 1-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclohexilmetil}-4-(2-metilsulfaniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclohexilmetil}-4-metil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclohexilmetil}-4-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclohexilmetil}-4-(2-metilsulfaniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclohexilmetil]-4-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclohexilmetil]-4-(2-metilsulfaniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclohexilmetil}-1-fenetil-4-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclohexilmetil}-4-(2-metilsulfaniletil)-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclohexilmetil}-4-metil-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclohexilmetil}-1-fenetil-4-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclohexilmetil}-4-(2-metilsulfaniletil)-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclohexilmetil}-4-metil-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclohexilmetil]-1-fenetil-4-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclohexilmetil]-4-(2-metilsulfaniletil)-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo

- 5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-metil-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metilsulfaniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-metil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metilsulfaniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-metil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-(2-metilsulfaniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-metil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]-ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-sec-butil-1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]-ciclo-hexilmetil}-4-metilsulfanilmetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo

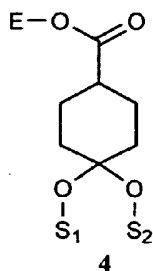
- 1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]-ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxycarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-sec-butil-1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]-ciclo-hexilmetil}-4-metilsulfanilmetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-(2-metoxycarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-metilsulfanilmetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-1-ciclo-hexil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxycarboniletil)-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-metilsulfanilmetil-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxycarboniletil)-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-metilsulfanilmetil-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)-metil]ciclo-hexilmetil}-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-sec-butil-5-((4-((4-clorofenil)(dimetilamino)metil)-ciclo-hexil)metil)-1-ciclo-hexil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo

sob a forma do racemato; dos enantiómeros, diastereoisómeros, misturas dos enantiómeros ou diastereoisómeros ou de um enantiómero ou diastereoisómero individual; das bases e/ou sais de ácidos fisiologicamente aceitáveis.

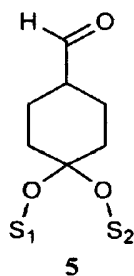
Um outro objecto do invento é um processo para a produção de um derivado de imidazolina de acordo com o invento. Neste processo protege-se a função cetona de um éster de ácido 4-oxo-ciclo-hexanocarboxílico,



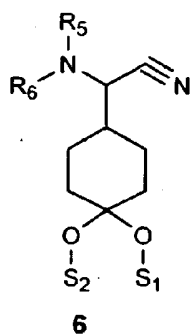
onde E representa um radical C_{1-6} -alquilo, de preferência etilo, de acordo com métodos familiares ao perito,



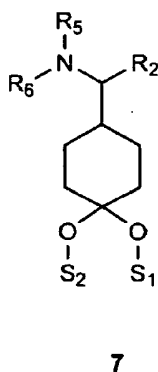
em que S1 e S2 em cada caso representam um grupo protector, formando de preferência um anel e representando em conjunto -CH₂-CH₂-. O éster **4** é reduzido mediante um agente redutor, por exemplo hidreto de diisobutil-alumínio, ao aldeído **5**.



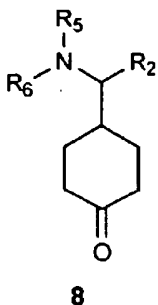
Através de adição de uma amina de fórmula geral R^5R^6NH e de um cianeto, por exemplo KCN ou NaCN, o aldeído **5** é transformado sob adição de um ácido, por exemplo ácido clorídrico, num solvente orgânico, por exemplo metanol ou etanol, no nitrilo **6**.



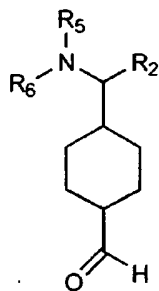
O nitrilo **6** é transformado com um reagente de Grignard de fórmula geral R^2MgHal , em que Hal representa Br, Cl ou I, ou com um composto organometálico de fórmula geral R^2Li num solvente orgânico, por exemplo éter dietílico, dioxano ou tetra-hidrofurano, num composto de fórmula geral **7**.



Os grupos protectores são retirados de acordo com os métodos habituais, obtendo-se desta maneira a cetona **8**.

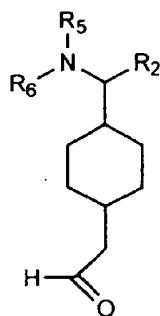


O aldeído **9**



9

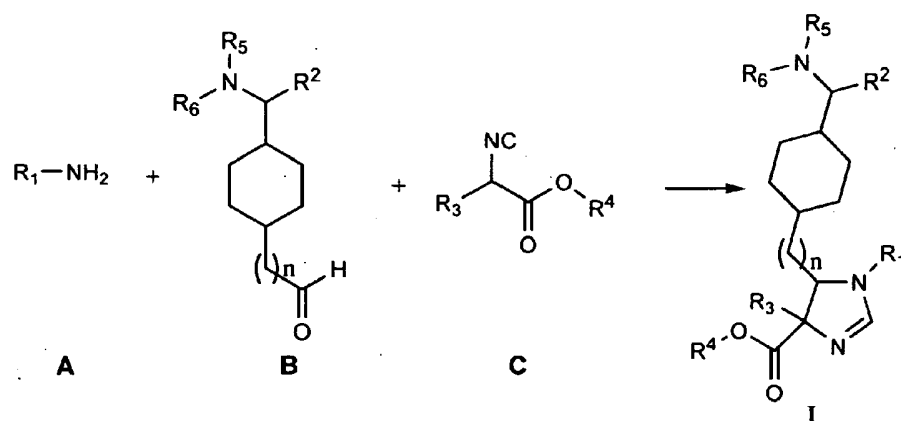
é obtido através de reacção da cetona **8** com cloreto de (metoximetil)trifenilfosfónio e uma base forte, por exemplo *tert*-butilato de potássio, a uma temperatura de -20°C e $+30^{\circ}\text{C}$. Através de reacção do aldeído **9** com cloreto de (metoximetil)trifenilfosfónio e uma base forte, por exemplo *tert*-butilato de potássio, a uma temperatura de -20°C e $+30^{\circ}\text{C}$, é obtido um aldeído de fórmula geral **10**.



10

Através de uma repetição da última operação reaccional podem ser obtidos aldeídos nos quais n representa 2.

Os aldeídos de fórmula geral **B** são transformados com aminas de fórmula geral **A** e ésteres de isonitrilo de fórmula geral **C** num solvente orgânico, por exemplo metanol ou etanol, a uma temperatura de $20-100^{\circ}\text{C}$, de acordo com o esquema de síntese seguinte, em derivados substituídos de imidazolina de fórmula geral I.



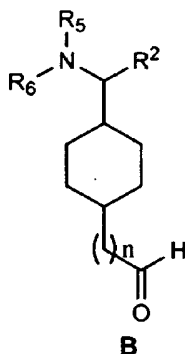
As aminas de fórmula geral **A** podem ser adquiridos comercialmente ou são sintetizadas de acordo com métodos familiares ao perito. Os isonitrilos de fórmula geral **C** podem ser adquiridos comercialmente ou então são sintetizados de acordo com o método de R.S. Bon *et al.*, *Org. Lett.* 2003, 5, 20, 3759-3762.

A separação dos diastereoisómeros e/ou enantiómeros é realizada de acordo com métodos familiares ao perito, por exemplo através de recristalização, cromatografia ou, em especial, cromatografia HPLC ou cristalização com um ácido ou uma base opcionalmente quiral e separação dos sais ou cromatografia HPLC quiral (Fogassy *et al.*, *Optical resolution methods*, *Org. Biomol. Chem* 2006, 4, 3011-3030).

Em compostos nos quais R^4 significa C_{1-4} -alquilo ou um arilo ligado através de uma cadeia C_{1-3} -alquilo, R^4 pode ser retirado de acordo com o método seguinte:

O éster é dissolvido ou suspenso numa quantidade reduzida de dioxano ou THF e aquecido, sob refluxo, com lixívia de soda cáustica ou potassa cáustica 1N (10 ml/g), até tudo estar dissolvido. Para o processamento a mistura é, primeiro, concentrada até à secura e, a seguir, é adicionada justamente uma quantidade de água que o resíduo fique dissolvido. Acidifica-se (Acidula-se?) cuidadosamente com HCl conc. (pH 1) e o ácido é extraído várias vezes com éter dietílico ou diclorometano. As fases orgânicas reunidas são lavadas com uma quantidade reduzida de solução saturada de sal de cozinha, são secas e concentradas.

Os aldeídos de fórmula geral **B** são novos e apresentam, inesperadamente, uma boa ligação ao receptor opióide μ , assim como uma inibição da reabsorção da noradrenalina assim como da serotonina. Um outro objecto do invento é, por isso, um aldeído de fórmula geral **B**



em que os radicais R^2 , R^5 , R^6 assim como n têm o significado anteriormente indicado.

Preferem-se aldeídos de acordo com o invento de fórmula geral **B** do grupo que consiste em

- 4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexanocarbaldeído
- 4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexanocarbaldeído
- 4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexanocarbaldeído
- 4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexanocarbaldeído
- {4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}acetaldeído
- {4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}acetaldeído
- 4-(dimetilaminotiofen-2-ilmetil)ciclo-hexanocarbaldeído
- {4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}acetaldeído
- [4-(dimetilaminotiofen-2-ilmetil)ciclo-hexil]acetaldeído
- [4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexil]acetaldeído

sob a forma do racemato; dos enantiómeros, diastereoisómeros, misturas dos enantiómeros ou diastereoisómeros ou de um enantiómero ou diastereoisómero individual; das bases e/ou sais de ácidos fisiologicamente aceitáveis.

As substâncias de acordo com o invento são adequadas para servirem como substâncias activas farmacêuticas em medicamentos. Um outro objecto do invento são, por isso, medicamentos que contêm, pelo menos, um derivado substituído de imidazolina de acordo com o invento de fórmula geral I ou um aldeído substituído de acordo com o invento de fórmula geral **B** assim como, opcionalmente, aditivos e/ou substâncias auxiliares adequados e/ou, opcionalmente, outras substâncias activas.

Os medicamentos de acordo com o invento contêm além de, pelo menos, um derivado substituído de imidazolina de acordo com o invento ou um aldeído substituído de acordo com o invento, opcionalmente, aditivos e/ou substâncias auxiliares adequados e, desta maneira, também materiais de suporte, substâncias de enchimento, solventes, diluentes, corantes e/ou aglutinantes e podem ser administrados como formas de medicamento líquidas sob a forma de soluções para injeção, gotas ou sumos, como formas de medicamento semi-sólidas sob a forma de granulados, comprimidos, peletes, pensos, cápsulas, emplastros ou aerossóis. A escolha das substâncias auxiliares, etc., assim como as suas quantidades a aplicar, dependem de como se pretende aplicar o medicamento: por via oral, peroral, parentérica, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal ou local, por exemplo na pele, nas mucosas ou nos olhos. Para a aplicação oral são adequadas preparações sob a forma de comprimidos, drageias, cápsulas, granulados, gotas, sumos e xaropes, para as aplicações parentérica, tópica e inalativa soluções, suspensões, preparações secas facilmente reconstituíveis, assim como sprays. Derivados de imidazolina de acordo com o invento num depósito, sob a forma dissolvida ou num emplastro, opcionalmente sob adição de agentes que fomentam a penetração na pele, são preparações de aplicação percutânea apropriadas. As formas de preparação para aplicação oral ou percutânea podem libertar os derivados de imidazolina ou aldeídos de acordo com o invento de forma retardada. Em princípio é possível adicionar aos medicamentos de acordo com o invento outras substâncias activas familiares ao perito.

A quantidade de substância activa a administrar ao paciente varia em função do peso do paciente, do tipo de

aplicação, da indicação e da gravidade da doença. Usualmente são aplicados 0,005 a 20 mg/kg, de preferência 0,05 a 5 mg/kg de, pelo menos, um derivado de imidazolina ou aldeído de acordo com o invento.

Um derivado de imidazolina de acordo com o invento ou aldeído de acordo com o invento contidos no medicamento podem estar presentes sob a forma de um diastereoisómero e/ou enantiómero puro, como racemato ou sob a forma de uma mistura não equimolar ou equimolar dos diastereoisómeros e/ou enantiómeros.

Um outro objecto do invento é a utilização de um derivado de imidazolina ou aldeído substituído de acordo com o invento, para a fabricação de um medicamento para o tratamento da dor, em especial da dor aguda, neuropática ou crónica.

Um outro objecto do invento é a utilização de um derivado de imidazolina ou aldeído substituído de acordo com o invento, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de depressões e/ou para a ansiólise.

Os derivados substituídos de imidazolina ou aldeídos substituídos de fórmula geral I ou de fórmula geral **B**, respectivamente, são também adequados para o tratamento da incontinência urinária, diarreia, prurido, consumo abusivo do álcool e de drogas, dependência de medicamentos e abulia.

Um objecto do invento é, por isso, também a utilização de um derivado substituído de imidazolina de fórmula geral I ou de um aldeído substituído de fórmula geral **B**, respectivamente, para a fabricação de um medicamento para o tratamento da incontinência urinária, diarreia, prurido, consumo abusivo do álcool e de drogas, dependência de medicamentos e abulia.

Os derivados substituídos de imidazolina ou aldeídos substituídos de acordo com o invento utilizados para a fabricação de um medicamento para o tratamento de dores, em especial de dores agudas, neuropáticas ou crónicas, de depressões e/ou para a ansiólise, para o tratamento da incontinência urinária, diarreia, prurido, consumo abusivo do

álcool e de drogas, dependência de medicamentos e abulia, são de particular preferência escolhidos do grupo seguinte:

- 4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexanocarbaldeído
- 4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexanocarbaldeído
- 4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexanocarbaldeído
- 4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexanocarbaldeído
- {4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}acetaldeído
- {4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}acetaldeído
- 4-(dimetilaminotiofen-2-ilmetil)ciclo-hexanocarbaldeído
- {4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}acetaldeído
- [4-(dimetilaminotiofen-2-ilmetil)ciclo-hexil]acetaldeído
- [4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexil]acetaldeído
- 1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]-ciclo-hexil}-4-isobutil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-(4-clorobenzil)-1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-butil-1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-1-ciclo-hexil-4-isobutil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-(4-clorobenzil)-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]-ciclo-hexil}-1-ciclo-hexil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-1-ciclo-hexil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-1-ciclo-hexil-4-isobutil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-(4-clorobenzil)-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]-ciclo-hexilmetil}-1-ciclo-hexil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo

- 4-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-1-ciclo-hexil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-(4-clorobenzil)-1-ciclo-hexil-5-[4-(dimetilaminotiofen-2-ilmetil)ciclo-hexilmetil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4-isobutil-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-(4-clorobenzil)-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-4-isobutil-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-(4-clorobenzil)-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-isobutil-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-(4-clorobenzil)-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4-isobutil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-4-(4-clorobenzil)-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-4-isobutil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-4-(4-clorobenzil)-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo

- 1,4-dibutil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclohexil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclohexilmetil}-4-isobutil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-4-(4-clorobenzil)-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclohexilmetil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1,4-dibutil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclohexilmetil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclohexil}-4-isobutil-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-(4-clorobenzil)-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclohexil}-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclohexil}-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclohexil}-4-isobutil-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-(4-clorobenzil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclohexil}-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclohexil}-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclohexilmetil}-4-isobutil-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-(4-clorobenzil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclohexilmetil}-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclohexilmetil}-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclohexil}-4-isobutil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo

- 1-benzil-4-(4-clorobenzil)-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-4-isobutil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-4-(4-clorobenzil)-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-isobutil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-1-ciclo-hexil-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexil}-1-ciclo-hexil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-1-ciclo-hexil-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-1-ciclo-hexil-4-metilsulfanilmetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-1-ciclo-hexil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4-metilsulfanilmetil-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-4-(2-metoxicarboniletil)-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexil}-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo

- 5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-sec-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-metilsulfanilmetil-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4-metilsulfanilmetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-1-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-1-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-(2-metoxicarboniletil)-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-4-sec-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-metilsulfanilmetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo

- 4-benzilsulfanilmetil-1-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-metilsulfanilmetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-1-butil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-sec-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-(2-metoxicarboniletil)-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-4-sec-butil-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo

- 1-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-metilsulfanilmetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-1-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4-(2-metoxicarboniletil)-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4-metilsulfanilmetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-metilsulfanilmetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo

- 1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]-ciclo-hexilmetil}-4-(2-metilsulfaniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]-ciclo-hexilmetil}-4-metil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]-ciclo-hexilmetil}-4-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]-ciclo-hexilmetil}-4-(2-metilsulfaniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]-ciclo-hexilmetil}-4-metil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-(2-metilsulfaniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-metil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-1,4-dipropil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metilsulfaniletil)-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-4-(4-clorobenzil)-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-4-butil-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]-ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]-ciclo-hexil}-4-(2-metoxycarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo

- 5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-metil-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-1,4-dipropil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metilsulfaniletil)-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-1,4-dipropil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-(2-metilsulfaniletil)-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metilsulfaniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-metil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metilsulfaniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-(2-metilsulfaniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-1-fenetil-4-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metilsulfaniletil)-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo

- 5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-metil-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-1-fenetil-4-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metilsulfaniletil)-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-metil-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-1-fenetil-4-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-(2-metilsulfaniletil)-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-metil-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metilsulfaniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-metil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metilsulfaniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-metil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo

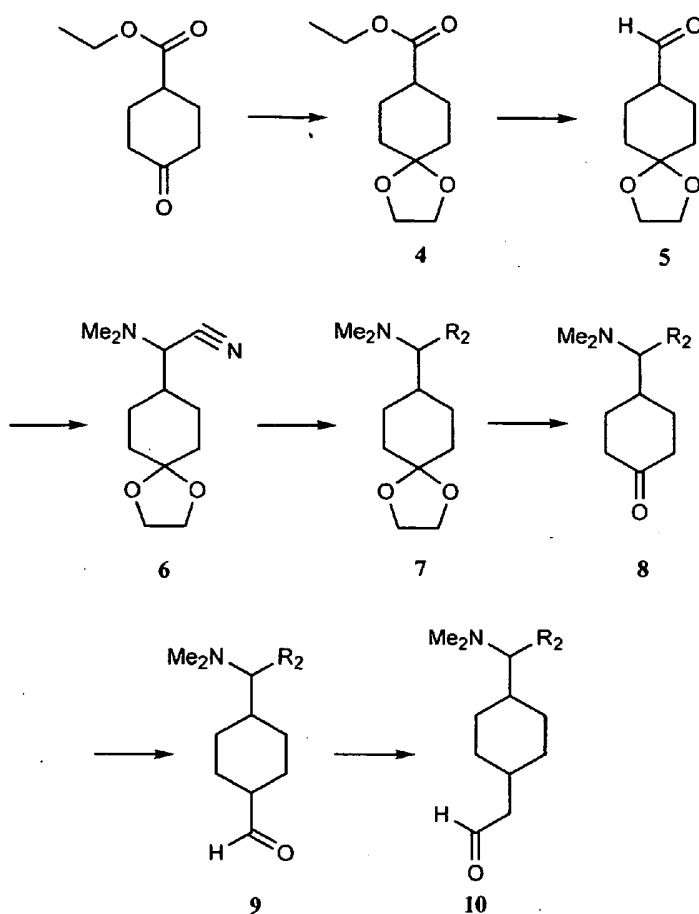
- 1-benzil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-(2-metilsulfaniletil)-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-metil-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]-ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-sec-butil-1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]-ciclo-hexilmetil}-4-metilsulfanilmetil-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]-ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-sec-butil-1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]-ciclo-hexilmetil}-4-metilsulfanilmetil-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-metilsulfanilmetil-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-1-ciclo-hexil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-1-propil-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-metilsulfanilmetil-1-propil-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo

- 5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxycarboniletil)-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-metilsulfanilmetil-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)-metil]ciclo-hexilmetil}-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-*sec*-butil-5-((4-((4-clorofenil)(dimetilamino)metil)-ciclo-hexil)metil)-1-ciclo-hexil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo

sob a forma do racemato; dos enantiómeros, diastereoisómeros, misturas dos enantiómeros ou diastereoisómeros ou de um enantiómero ou diastereoisómero individual; das bases e/ou sais de ácidos fisiologicamente aceitáveis.

Exemplos

Instruções gerais para a síntese de 4-[dimetilaminometil]-ciclo-hexanocarbaldeídos ou 4-[dimetilaminometil]ciclo-hexil-acetaldeídos



1ª etapa

Síntese do 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo **4**

4-Oxo-ciclo-hexanocarboxilato de etilo (52,8 g, 0,31 mol, Merck, código para encomenda 814249), etilenoglicol (67,4 g, 1,08 mol) e ácido *p*-toluenossulfónico (0,7 g) em tolueno (160 ml) foram agitados durante 20 h à TA, a solução reaccional foi deitada em éter dietílico (300 ml) e lavada com água, solução de hidrogenocarbonato de sódio e solução de cloreto de sódio. A solução foi seca (Na₂SO₄), concentrada sob vácuo e o líquido incolor remanescente foi submetido ao processamento subsequente sem ser purificado.

2ª etapa

Síntese do 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbaldeído **5**

A uma solução de 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo **4** (32,13 g, 150 mmol) em tolueno absoluto (160 ml) foi adicionado gota a gota, a uma temperatura de -70 a -65°C,

sob árgon, hidreto de diisobutilalumínio (solução 1,5M em tolueno, 102 ml, 153 mmol) e agitou-se durante 30 min. A seguir, a preparação foi sujeita a um *quenching* a uma temperatura de -70 a -60°C, através da adição de metanol (80 ml). A solução reaccional foi aquecida até à TA, foi-lhe adicionada uma solução saturada de cloreto de sódio (100 ml) e a solução reaccional foi separada por aspiração através de diatomito. O diatomito foi duas vezes lavado com acetato de etilo, a solução aquosa foi separada e duas vezes extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos reunidos foram lavados com solução saturada de cloreto de sódio, secos através de sulfato de sódio e concentrados sob vácuo.

3ª etapa

Síntese do dimetilamino-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-acetonitrilo **6**

A uma mistura de ácido clorídrico 4N (37 ml) e metanol (22 ml) foram adicionados, sob refrigeração com gelo, uma solução aquosa de dimetilamina a 40 por cento (85 ml, 0,67 mol), 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbaldeído **5** (240 g, 0,141 mol) e cianeto de potássio (22,05 g, 0,338 mol). A mistura foi agitada durante 4 d à temperatura ambiente e a seguir, após a adição de água (80 ml), extraída com éter dietílico (4×100 ml). A fase orgânica foi seca através de sulfato de sódio, concentrada sob vácuo e o produto foi obtido sob a forma de um sólido branco.

4ª etapa

Síntese das [(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)metil]dimetilaminas **7**

A uma solução 1M do respectivo reagente de Grignard em THF ou éter dietílico (220 ml, 220 mmol) foi adicionada gota a gota, sob árgon e refrigeração com gelo, uma solução do aminonitrilo **6i** (19,89 g, 88 mmol) em THF absoluto (160 ml) ou éter dietílico absoluto (160 ml), conforme o solvente do reagente de Grignard, e agitou-se durante 20 h à TA. Para o processamento da mistura reaccional foi adicionada, sob refrigeração com gelo, uma solução saturada de cloreto de amónio (100 ml) e água (100 ml) e extraiu-se com éter dietílico (3×100 ml). A fase orgânica foi lavada com água e solução saturada de cloreto de sódio, foi seca (Na₂SO₄) e

concentrada. O produto obtido foi utilizado sem outra purificação adicional na etapa seguinte.

5ª etapa

Síntese das 4-[dimetilaminometil]ciclo-hexanonas

O produto bruto da respectiva [(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)metil]dimetilamina **7i** (88 mmol) foi dissolvido em água (40 ml), foi-lhe adicionado ácido clorídrico concentrado (59 ml) e agitou-se durante 20 h à TA. A mistura reaccional foi extraída com éter dietílico (2×100 ml), a fase aquosa foi alcalinizada com NaOH 5N sob refrigeração com gelo, extraída com diclorometano (3×100 ml), seca e concentrada. Os produtos foram obtidos sob a forma de sólidos ou óleos brancos.

6ª etapa

Síntese dos 4-[dimetilaminometil]ciclo-hexanocarbaldeídos **9**

Cloreto de (metoximetil)trifenilfosfónio (25,7 g, 75 mmol) foi suspenso, sob árgon, em THF absoluto (100 ml), foi-lhe adicionado gota a gota, a 0°C, *terc*-butilato de potássio (8,42 g, 75 mmol) dissolvido em THF absoluto (70 ml) e, a seguir, agitou-se ainda durante 15 min a 0°C.

A TA foi adicionada a seguir, gota a gota, a respectiva 4-[dimetilaminometil]ciclo-hexanona **8** (50 mmol) dissolvida em THF absoluto (75 ml) à solução acima mencionada e agitou-se durante a noite à TA. Sob refrigeração com água gelada hidrolisou-se, gota a gota, com água (38 ml) e HCl 6N (112 ml). A seguir a 1 h de agitação A TA extraiu-se com éter (10×50 ml), a fase aquosa foi ajustada a pH 11 com NaOH 5N, extraída com acetato de etilo (3×50 ml), foi seca através de Na₂SO₄ e concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado através de cromatografia instantânea com acetato de etilo/ciclo-hexano (1:1). Foram geralmente obtidos dois diastereoisómeros em proporções diferentes.

7ª etapa

Síntese dos {4-[dimetilaminometil]ciclo-hexil}acetaldeídos **10**

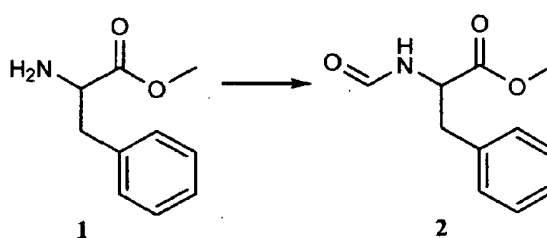
Cloreto de (metoximetil)trifenilfosfónio (43,53 g, 127 mmol) foi suspenso, sob árgon, em THF absoluto (200 ml), foi-lhe adicionado gota a gota, a 0°C, *terc*-butilato de potássio

(14,25 g, 127 mmol), dissolvido em THF absoluto (130 ml) e, a seguir, agitou-se ainda durante 15 min a 0°C.

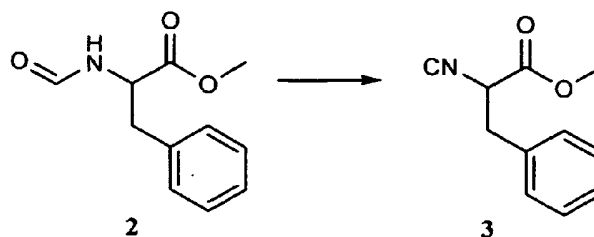
A TA foi adicionado a seguir, gota a gota, o respectivo 4-[dimetilaminometil]ciclo-hexanocarbaldeídos **9i** (85 mmol), dissolvido em THF absoluto (130 ml) e agitou-se durante a noite à TA. Sob refrigeração com água gelada hidrolisou-se, gota a gota, com água (80 ml) e HCl 6N (200 ml). A seguir a 1 h de agitação A TA extraiu-se dez vezes com éter (cada uma das vezes 100 ml). A fase aquosa foi ajustada a pH 11 com NaOH 5N, três vezes extraída com acetato de etilo (cada uma das vezes 100 ml), foi seca através de Na₂SO₄ e concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado através de cromatografia instantânea com acetato de etilo/ciclo-hexano (1:1 ou 1:2). Foram geralmente obtidos dois diastereoisômeros em proporções diferentes.

Os ésteres de isonitrilo (componente **C**) puderam ser adquiridos comercialmente ou foram sintetizados em analogia com o método descrito em R.S. Bon *et al.*, *Org. Lett.* 2003, 5, 20, 3759-3762. Na primeira etapa realizou-se, primeiro, uma formilação. Através da adição de POCl₃ é produzido, a partir daí, o isonitrilo.

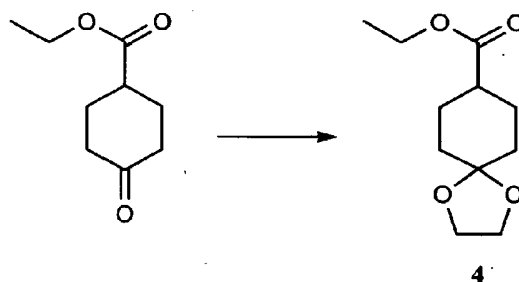
2-(Formilamino)-3-fenilpropanoato de metilo **2**



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 3,07-3,22 (m, 2H); 3,74 (s, 3H); 4,92-5,01 (m, 1H); 6,20 (bs, 1H); 7,07-7,15 (m, 2H); 7,23-7,34 (m, 3H); 8,15 (s, 1H).

2-Isociano-3-fenil-propionato de metilo 3

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 3,14 (dd, 1H, $J_{\text{AA}} = 8,66$ Hz, $J_{\text{AB}} = 8,29$ Hz); 3,23 (dd, 1H, $J_{\text{AA}} = 4,52$ Hz, $J_{\text{AB}} = 4,90$ Hz); 3,80 (s, 3H), 4,46 (dd, 1H, $J = 8,29$; $J = 4,90$ Hz); 7,22-7,39 (m, 5H).

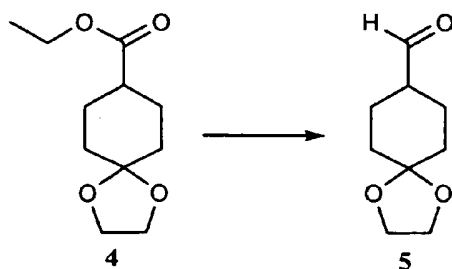
1,4-Dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo 4

4-Oxo-ciclo-hexanocarboxilato de etilo (52,8 g, 0,31 mol, Merck, código para encomenda 814249), etilenoglicol (67,4 g, 1,08 mol) e ácido *p*-toluenossulfónico (0,7 g) em tolueno (160 ml) foram agitados durante 20 h à TA, a solução reaccional foi deitada em éter dietílico (300 ml) e lavada com água, solução de hidrogenocarbonato de sódio e solução de cloreto de sódio. A solução foi seca (Na_2SO_4), concentrada sob vácuo e o líquido incolor remanescente foi submetido ao processamento subsequente sem ser purificado.

Rendimento: 66,5 g (100%)

^1H -RMN (CDCl_3): 1,24 (t, 3H); 1,53 (m, 2H); 1,76 (m, 4H); 1,92 (m, 2H); 2,31 (m, 1H); 3,91 (s, 4H); 4,11 (q, 2H).

^{13}C -RMN (CDCl_3): 14,28(q); 26,32(t); 33,76(t); 41,59(d); 60,14(t); 64,21(t); 107,90(d); 174,77 (s).

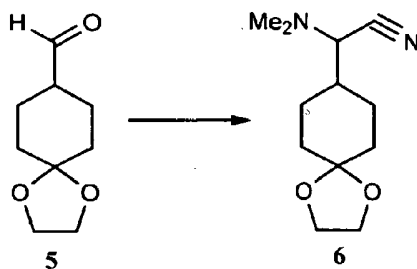
1,4-Dioxaspiro[4.5]decano-8-carbaldeído 5

A uma solução de 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo **4** (32,13 g, 150 mmol) em tolueno absoluto (160 ml) foi adicionado gota a gota, a uma temperatura de -70 a -65°C, sob árgon, hidreto de diisobutilalumínio (solução 1,5M em tolueno, 102 ml, 153 mmol) e agitou-se durante 30 min. A seguir, a preparação foi sujeita a um *quenching* a uma temperatura de -70 a -60°C, através da adição de metanol (80 ml). A solução reaccional foi aquecida até à TA, foi-lhe adicionada uma solução saturada de cloreto de sódio (100 ml) e a solução reaccional foi separada por aspiração através de diatomito. O diatomito foi duas vezes lavado com acetato de etilo, a solução aquosa foi separada e duas vezes extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos reunidos foram lavados com solução saturada de cloreto de sódio, secos através de sulfato de sódio e concentrados sob vácuo.

Rendimento: 24,01 g (94%), óleo amarelo.

¹H-RMN (CDCl₃): 1,54 (m, 2H); 1,74 (m, 4H); 1,91 (m, 2H); 2,21 (m, 1H); 3,91 (s, 4H); 9,60 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃): 23,35(t); 33,37(t); 48,18(d); 64,30(t); 107,89(d); 203,51(s).

Dimetilamino-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)acetonitrilo 6

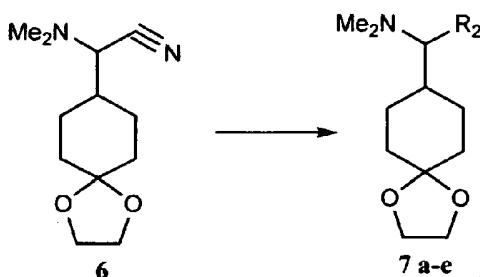
A uma mistura de ácido clorídrico 4N (37 ml) e metanol (22 ml) foram adicionados, sob refrigeração com gelo, uma solução aquosa de dimetilamina a 40 por cento (85 ml, 0,67 mol), 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbaldeído **5** (240 g, 0,141 mol) e cianeto de potássio (22,05 g, 0,338 mol). A mistura foi agitada durante 4 d à temperatura ambiente e a seguir, após a adição de água (80 ml), extraída com éter dietílico (4×100 ml). A fase orgânica foi seca através de sulfato de sódio, concentrada sob vácuo e o produto foi obtido sob a forma de um sólido branco.

Rendimento: 25,2 g (81%).

Ponto de fusão: 48-51°C.

¹H-RMN (CDCl₃): 1,23-2,03 (m, 9H); 2,28 (s, 6H); 3,16 (d, 1H); 3,93 (m, 4H).

¹³C-RMN (CDCl₃): 26,67(t); 27,93(t); 33,87(t); 36,94(d); 41,90 (q); 64,30(t); 64,36(t); 108,33(d); 115,94 (s).



[(1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-4-fluorofenilmetil]-dimetilamina **7a** (R² = 4-fluorofenilo)

A uma solução 1M de brometo de 4-fluorofenil-magnésio em THF (220 ml, 220 mmol) foi adicionada gota a gota, sob árgon e refrigeração com gelo, uma solução do aminonitrilo **6** (19,89 g, 88 mmol) em THF absoluto (160 ml) e agitou-se durante 20 h à TA. Para o processamento da mistura reaccional foi adicionada, sob refrigeração com gelo, uma solução saturada de cloreto de amónio (100 ml) e água (100 ml) e extraiu-se com éter dietílico (3×100 ml). A fase orgânica foi lavada com água e solução saturada de cloreto de sódio, foi seca (Na₂SO₄) e concentrada.

Rendimento: 31 g (>100%).

¹³C-RMN (CDCl₃): 26,68(t); 28,11(t); 34,43(t); 34,55(t); 37,37(d); 41,68(q); 64,12(t); 73,65(d); 108,88(d); 114,23(d); 114,44(d); 130,27; 130,35; 132,43; 160,36(s); 162,78(s).

[(1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-3-fluorofenilmetil]-
dimetilamina **7b** (R^2 = 3-fluorofenilo)

A uma solução 1M de brometo de 3-fluorofenil-magnésio em THF (208 ml, 208 mmol) foi adicionada gota a gota, sob árgon e refrigeração com gelo, uma solução do aminonitrilo **6** (23,45 g, 104 mmol) em THF absoluto (100 ml) e agitou-se durante 20 h à TA. Para o processamento da mistura reaccional foi adicionada, sob refrigeração com gelo, uma solução saturada de cloreto de amónio (100 ml) e água (100 ml) e extraiu-se com éter dietílico (3×100 ml). A fase orgânica foi lavada com água e solução saturada de cloreto de sódio, foi seca (Na_2SO_4) e concentrada.

Rendimento: 30,33 g (99%).

^1H -RMN (CDCl_3): 1,12(m, 1H); 1,26(m, 1H); 1,46-1,81 (m, 7H); 2,10(s, 6H); 3,10 (d, 1H); 3,90 (m, 4H); 6,85 (m, 3H); 7,27 (m, 1H).

^{13}C -RMN (CDCl_3): 26,80(t); 28,08(t); 34,48(t); 34,45(t); 34,59(t); 37,26(d); 41,71(q); 64,19(t); 74,04(t); 108,91(d); 113,51(d); 113,71(d); 115,52(d); 115,72(d); 124,83(d); 128,82(d); 128,90(d); 139,66(s); 161,15(s); 163,58(s).

[(4-Clorofenil)-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)metil]-
dimetilamina **7c** (R^2 = 4-clorofenilo)

A uma solução 1M de brometo de 4-clorofenil-magnésio em éter (200 ml, 200 mmol) foi adicionada gota a gota, sob árgon e refrigeração com gelo, uma solução do aminonitrilo **6** (22,43 g, 100 mmol) em éter absoluto (100 ml) e agitou-se durante 20 h à TA. Para o processamento da mistura reaccional foi adicionada, sob refrigeração com gelo, uma solução saturada de cloreto de amónio (100 ml) e água (100 ml) e extraiu-se com éter dietílico (3×100 ml). A fase orgânica foi lavada com água e solução saturada de cloreto de sódio, foi seca e concentrada.

Rendimento: 30,9 g (100%)

^{13}C -RMN (CDCl_3): 26,65(t); 28,11(t); 34,46(t); 34,60(t); 37,28(d); 41,76(q); 64,17(t); 73,8(d); 108,88(s); 127,72(d); 129,53(d); 132,39(d); 135,33(d).

[(1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-8-il)tiofen-2-ilmetil]dimetilamina **7d**
(R² = 2-tienilo)

A uma solução 1M de brometo de tiofen-2-il-magnésio em THF (20 ml, 20 mmol) foi adicionada gota a gota, sob árgon e refrigeração com gelo, uma solução do aminonitrilo **6** (2,24 g, 10 mmol) em THF absoluto (10 ml) e agitou-se durante 20 h à TA. Para o processamento da mistura reaccional foi adicionada, sob refrigeração com gelo, uma solução saturada de cloreto de amónio (10 ml) e água (10 ml) e extraiu-se com éter dietílico (3×10 ml). A fase orgânica foi lavada com água e solução saturada de cloreto de sódio, foi seca e concentrada.

Rendimento: 2,8 g (100%).

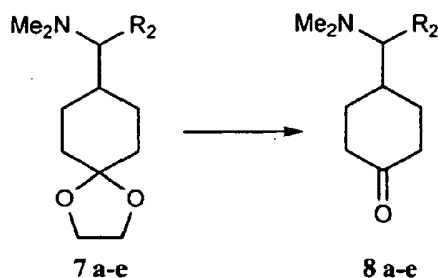
¹³C-RMN (CDCl₃): 27,72(t); 27,88(t); 34,27(t); 39,28(d); 41,10(q); 64,11(t); 68,89(d); 108,88(s); 123,55(d); 125,88(d); 127,53(d); 139,50(s).

[1-(1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-3-fenilpropil]dimetilamina **7e**
(R² = fenetilo)

A uma solução 1M de cloreto de feniletil-magnésio em THF (242 ml, 242 mmol) foi adicionada gota a gota, sob árgon e refrigeração com gelo, uma solução do aminonitrilo **6** (21,93 g, 97 mmol) em THF absoluto (180 ml) e agitou-se durante 20 h à TA. Para o processamento da mistura reaccional foi adicionada, sob refrigeração com gelo, uma solução saturada de cloreto de amónio (100 ml) e água (100 ml) e extraiu-se com éter dietílico (3×100 ml). A fase orgânica foi lavada com água e solução saturada de cloreto de sódio, foi seca e concentrada.

Rendimento: 34 g (>100%).

¹³C-RMN (CDCl₃): 27,43(t); 28,95(t); 29,42(t); 34,82(t); 35,40(t); 38,76(d); 41,16(q); 64,17(t); 67,41(d); 108,86(s); 125,41(d); 127,66(d); 128,11(d); 142,69 (s).



4-(Dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexanona **8a** ($R^2 =$ 4-fluorofenilo)

O produto bruto do cetal **7a** (26 g, 88 mmol) foi dissolvido em água (40 ml), juntou-se-lhe ácido clorídrico concentrado (59 ml) e agitou-se durante 20 h à TA. A mistura reaccional foi extraída com éter dietílico (2×100 ml), a fase aquosa alcalinizada com NaOH 5N sob refrigeração com gelo, extraída com diclorometano (3×100 ml), seca e concentrada.

Rendimento: 21,36 g (98%)

^{13}C -RMN (CDCl_3): 28,90(t); 30,48(t); 37,00(t); 40,49(t); 40,72(t); 41,79(q); 72,98(d); 114,42(d); 114,62(d); 130,20(d); 130,28(d); 131,88(s); 160,50(s); 162,93(s); 211,44(s).

4-[Dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexanona **8b** ($R^2 =$ 3-fluorofenilo)

O cetal **7b** (30,3 g, 103 mmol) foi dissolvido em água (44 ml) foi-lhe adicionado ácido clorídrico concentrado (64 ml) e agitou-se durante 20 h à TA. A mistura reaccional foi extraída com éter dietílico (2×100 ml), a fase aquosa foi alcalinizada com NaOH 5N sob refrigeração com gelo, extraída com diclorometano (3×100 ml), seca e concentrada. A cetona foi isolada sob a forma de um sólido incolor.

Rendimento: 22,4 g (87%)

Ponto de fusão: 72-75°C.

^{13}C -RMN (CDCl_3): 28,97(t); 30,44(t); 36,90(t); 40,52(t); 40,75(t); 41,82 (q); 73,37(d); 113,84; 114,06; 115,42; 115,62; 124,71; 129,03; 129,11; 139,00; 139,06; 161,16; 163,60; 211,40(s).

4-[(4-Clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexanona **8c** (R^2 = 4-clorofenilo)

O cetal **7c** (30,98 g, 100 mmol) foi dissolvido em água (44 ml) foi-lhe adicionado ácido clorídrico concentrado (64 ml) e agitou-se durante 20 h à TA. A mistura reaccional foi extraída com éter dietílico (2×100 ml), a fase aquosa foi alcalinizada com NaOH 5N sob refrigeração com gelo, extraída com diclorometano (3×100 ml), seca e concentrada. A cetona foi isolada sob a forma de um óleo.

Rendimento: 21,9 g (82%)

^{13}C -RMN (CDCl_3): 28,88(t); 30,45(t); 36,89(t); 40,49(t); 40,74(t); 41,83 (q); 73,12(d); 127,87(d); 130,16(d); 132,75(d); 13470(s); 211,35(s).

4-(Dimetilaminotiofen-2-ilmetil)ciclo-hexanona **8d** (R^2 = 2-tienilo)

O cetal **7d** (2,80 g, 10 mmol) foi dissolvido em água (4,4 ml) foi-lhe adicionado ácido clorídrico concentrado (6,4 ml) e agitou-se durante 20 h à TA. A mistura reaccional foi extraída com éter dietílico (2×10 ml), a fase aquosa foi alcalinizada com NaOH 5N sob refrigeração com gelo, extraída com diclorometano (3×10 ml), seca e concentrada. A cetona foi isolada sob a forma de um óleo.

Rendimento: 1,79 g (75%)

^{13}C -RMN (CDCl_3): 30,02(t); 30,18(t); 38,84(t); 40,29(t); 39,28(d); 41,17(q); 68,24(d); 123,88(d); 126,01(d); 126,34(d); 138,77(d); 211,49(s).

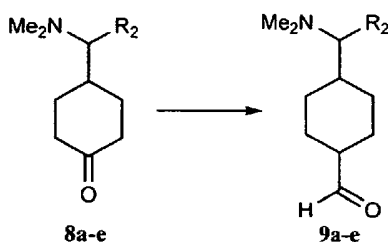
4-(1-Dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexanona **8e** (R^2 = fenetilo)

O produto bruto do cetal **7e** (29,6 g, 97 mmol) foi dissolvido em água (44 ml) foi-lhe adicionado ácido clorídrico concentrado (64 ml) e agitou-se durante 20 h à TA. A mistura reaccional foi extraída com éter dietílico (2×100 ml), a fase aquosa foi alcalinizada com NaOH 5N sob refrigeração com gelo, extraída com diclorometano (3×100 ml), seca e concentrada. A cetona foi isolada sob a forma de um óleo incolor.

Rendimento: 16,9 g (58%)

^{13}C -RMN (CDCl_3): 29,40(t); 30,02(t); 30,97(t); 35,34(t);

38,71(t); 40,79(t); 41,01(t); 41,23(q); 66,65(d); 125,66(d); 128,12(d); 128,19(d); 142,27(s); 211,70(s).



4-[Dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexanocarbaldeído **9a**
(R^2 = 4-fluorofenilo)

Cloreto de (metoximetil)trifenilfosfônio (25,7 g, 75 mmol) foi suspenso, sob árgon, em THF absoluto (100 ml), foi-lhe adicionado gota a gota, a 0°C, *tert*-butilato de potássio (8,42 g, 75 mmol) dissolvido em THF absoluto (70 ml) e, a seguir, agitou-se ainda durante 15 min a 0°C.

A TA foi adicionada a seguir, gota a gota, a cetona **8a** (12,44 g, 50 mmol) dissolvida em THF absoluto (75 ml) à solução acima mencionada e agitou-se durante a noite à TA. Sob refrigeração com água gelada hidrolisou-se, gota a gota, com água (38 ml) e HCl 6N (112 ml). A seguir a 1 h de agitação A TA extraiu-se com éter (10×50 ml), a fase aquosa foi ajustada a pH 11 com NaOH 5N, extraída com acetato de etilo (3×50 ml), foi seca através de Na₂SO₄ e concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea com acetato de etilo/ciclo-hexano (1:1).

Rendimento: 9,13 g (70%).

¹H-RMN (DMSO, 600 MHz, sinais escolhidos): δ = 1,97 (s, 3H); 1,99 (s, 3H); 3,08 (d, 1H, J = 9,06 Hz); 3,14 (d, 1H, J = 9,82 Hz); 9,53 (s, 1H); 9,56 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, ambos os diastereoisómeros): δ = 23,97; 24,21; 25,85; 26,02; 26,17; 27,35; 28,00; 29,90; 37,26; 38,34 ; 41,50; 41,95; 47,36; 50,55; 72,75; 75,84; 114,25; 114,45; 130,33; 130,40; 132,61; 160,41; 162,83; 204,10; 204,93.

4-[Dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexanocarbaldeído **9b**
(R^2 = 3-fluorofenilo)

Cloreto de (metoximetil)trifenilfosfônio (15,42 g, 45 mmol) foi suspenso, sob árgon, em THF absoluto (50 ml), foi-

lhe adicionado gota a gota, a 0°C, *tert*-butilato de potássio (5,05 g, 45 mmol) dissolvido em THF absoluto (50 ml) e, a seguir, agitou-se ainda durante 15 min a 0°C.

A TA foi adicionada a seguir, gota a gota, a cetona **8b** (7,48 g, 0,30 mmol) dissolvida em THF absoluto (50 ml) à solução acima mencionada e agitou-se durante a noite à TA. Sob refrigeração com água gelada hidrolisou-se, gota a gota, com água (25 ml) e HCl 6N (75 ml). A seguir a 1 h de agitação A TA extraiu-se com éter (10×50 ml), a fase aquosa foi ajustada a pH 11 com NaOH 5N, extraída com acetato de etilo (3×50 ml), foi seca através de Na₂SO₄ e concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea com acetato de etilo/ciclo-hexano (1:1).

Rendimento: 6,55 g (83%).

Ponto de fusão: 40-43°C.

¹H-RMN (DMSO, 600 MHz, sinais escolhidos): δ = 1,99 (s, 3H); 2,01 (s, 3H); 3,10 (d, 1H, *J* = 9,06 Hz); 3,18 (d, 1H, *J* = 9,82 Hz); 9,54 (s, 1H); 9,56 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃): 23,93; 24,12; 25,79; 25,95; 26,19; 27,19; 27,99; 29,77; 37,05; 38,16; 41,45; 41,91; 47,30; 50,49; 71,50; 74,78; 113,50; 115,37; 124,78; 128,24; 130,59; 131,24; 131,67; 139,14; 139,76; 160,06; 163,50; 204,01; 204,85.

4-[(4-Clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexanocarbaldeído **9c**
(R² = 4-clorofenilo)

Cloreto de (metoximetil)trifenilfosfônio (68,55 g, 200 mmol) foi suspenso, sob árgon, em THF absoluto (200 ml), foi-lhe adicionado gota a gota, a 0°C, *tert*-butilato de potássio (22,44 g, 200 mmol) dissolvido em THF absoluto (300 ml) e, a seguir, agitou-se ainda durante 15 min a 0°C.

A TA foi adicionada a seguir, gota a gota, a cetona **8c** (38 g, 143 mmol) dissolvida em THF absoluto (200 ml) à solução acima mencionada e agitou-se durante a noite à TA. Sob refrigeração com água gelada hidrolisou-se, gota a gota, com água (150 ml) e HCl 6N (450 ml). A seguir a 1 h de agitação A TA extraiu-se com éter (10×100 ml), a fase aquosa foi ajustada a pH 11 com NaOH 5N, extraída com acetato de etilo (3×100 ml), foi seca através de Na₂SO₄ e concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado através de duas colunas de sílica gel (400 g) com acetato de etilo/ciclo-hexano (1:1).

Rendimento: 32,17 g (80%).

^1H -RMN (DMSO, 600 MHz, sinais escolhidos): δ = 1,97 (s, 3H); 1,99 (s, 3H); 3,07 (d, 1H, J = 9,07 Hz); 3,14 (d, 1H, J = 9,82 Hz); 9,53 (s, 1H); 9,55 (s, 1H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , ambos os diastereoisómeros): δ = 23,92; 24,16; 25,80; 25,97; 26,13; 27,25; 27,90; 29,81; 37,08; 38,19; 41,47; 41,96; 47,29; 50,48; 72,81; 74,54; 127,65; 130,28; 132,40; 134,78; 135,43; 203,98; 204,82.

4-(Dimetilaminotiofen-2-ilmetil)ciclo-hexanocarbaldeído **9d**
(R^2 = 2-tienilo)

Cloreto de (metoximetil)trifenilfosfônio (20,56 g, 60 mmol) foi suspenso, sob árgon, em THF absoluto (70 ml), foi-lhe adicionado gota a gota, a 0°C, *terc*-butilato de potássio (6,73 g, 60 mmol) dissolvido em THF absoluto (70 ml) e, a seguir, agitou-se ainda durante 15 min a 0°C.

A TA foi adicionada a seguir, gota a gota, a cetona **8d** (9,4 g, 40 mmol) dissolvida em THF absoluto (70 ml) à solução acima mencionada e agitou-se durante a noite à TA. Sob refrigeração com água gelada hidrolisou-se, gota a gota, com água (60 ml) e HCl 6N (180 ml). A seguir a 1 h de agitação A TA extraiu-se com éter (5×50 ml), a fase aquosa foi ajustada a pH 11 com NaOH 5N, extraída com acetato de etilo (3×50 ml), foi seca através de Na_2SO_4 e concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado através de cromatografia instantânea com acetato de etilo/ciclo-hexano (1:1).

Rendimento: 7,66 g (77%).

^1H -RMN (DMSO, 600 MHz, sinais escolhidos): δ = 2,03 (s, 3H); 2,05 (s, 3H); 3,44 (d, 1H, J = 9,82 Hz); 3,52 (d, 1H, J = 10,58 Hz); 9,54 (s, 1H); 9,58 (s, 1H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , ambos os diastereoisómeros): δ = 23,74; 23,83; 25,80; 25,84; 26,98; 27,09; 29,15; 29,68; 39,13; 40,20; 40,98; 41,29 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 47,48; 50,49; 67,81; 69,79; 123,61; 123,70; 125,89; 126,20; 126,24; 139,14; 139,48; 204,07; 204,82.

4-(1-Dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexanocarbaldeído **9e**
(R^2 = fenetilo)

Cloreto de (metoximetil)trifenilfosfônio (20,56 g, 60 mmol) foi suspenso, sob árgon, em THF absoluto (85 ml), foi-

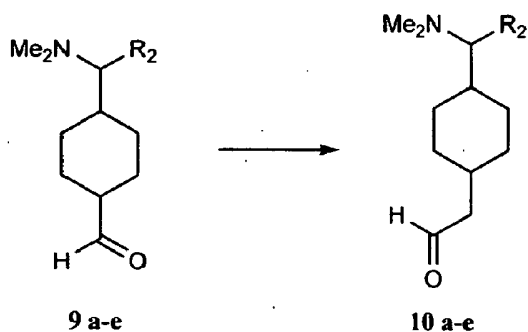
lhe adicionado gota a gota, a 0°C, *terc*-butilato de potássio (6,73 g, 60 mmol) dissolvido em THF absoluto (70 ml) e, a seguir, agitou-se ainda durante 15 min a 0°C.

A TA foi adicionada a seguir, gota a gota, a cetona **8e** (10,2 g, 40 mmol) dissolvida em THF absoluto (60 ml) à solução acima mencionada e agitou-se durante a noite à TA. Sob refrigeração com água gelada hidrolisou-se, gota a gota, com água (35 ml) e HCl 6N (90 ml). A seguir a 1 h de agitação A TA extraiu-se com éter (10×50 ml), a fase aquosa foi ajustada a pH 11 com NaOH 5N, extraída com acetato de etilo (3×50 ml), foi seca através de Na₂SO₄ e concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea com acetato de etilo/ciclo-hexano (1:1).

Rendimento: 6,73 g (63%).

¹H-RMN (DMSO, 600 MHz, sinais escolhidos): δ = 2,18 (s, 3H); 2,20 (s, 3H diclorometano); 9,54 (s, 1H); 9,61 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, ambos os diastereoisómeros): δ = 24,35; 24,49; 26,00; 26,09; 26,85; 27,79; 29,07; 29,13; 35,27; 39,02; 40,98; 41,19; 46,99; 50,33; 66,85; 67,85; 70,54; 71,42; 125,40; 125,44; 128,02; 128,13; 131,15; 131,17; 142,45; 204,10; 205,01.



{4-[Dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}acetaldeído **10a**
 (R² = 4-fluorofenilo)

Cloreto de (metoximetil)trifenilfosfônio (43,53 g, 127 mmol) foi suspenso, sob argon, em THF absoluto (200 ml), foi-lhe adicionado gota a gota, a 0°C, *terc*-butilato de potássio (14,25 g, 127 mmol) dissolvido em THF absoluto (130 ml) e, a seguir, agitou-se ainda durante 15 min a 0°C.

A TA foi adicionado a seguir, gota a gota, o aldeído **9a** (22,3 g, 85 mmol) dissolvido em THF absoluto (130 ml) e

agitou-se durante a noite à TA. Sob refrigeração com água gelada hidrolisou-se, gota a gota, com água (80 ml) e HCl 6N (200 ml). A seguir a 1 h de agitação A TA extraiu-se dez vezes com éter (cada uma das vezes 100 ml). A fase aquosa foi ajustada a pH 11 com NaOH 5N, três vezes extraída com acetato de etilo (cada uma das vezes 100 ml), foi seca através de Na₂SO₄ e concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado através de cromatografia instantânea com acetato de etilo/ciclo-hexano (1:1).

Rendimento: 15,8 g (67%)

¹³C-RMN (CDCl₃, ambos os diastereoisómeros): δ = 25,08; 25,87; 28,80; 29,10; 29,13; 29,62; 30,82; 32,90; 33,08; 36,19; 38,43; 41,36; 42,01; 47,94; 51,17; 71,11; 74,69; 114,11; 114,20; 114,32; 130,32; 130,40; 132,00; 132,92; 160,31; 162,74; 202,15; 202,23.

{4-[Dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}acetaldeído **10b**
(R² = 3-fluorofenilo)

Cloreto de (metoximetil)trifenilfosfônio (26,73 g, 78 mmol) foi suspenso, sob árgon, em THF absoluto (90 ml), foi-lhe adicionado gota a gota, a 0°C, *tert*-butilato de potássio (8,75 g, 78 mmol) dissolvido em THF absoluto (90 ml) e, a seguir, agitou-se ainda durante 15 min a 0°C.

A TA foi adicionado a seguir, gota a gota, o aldeído **9b** (13,69 g, 52 mmol) dissolvido em THF absoluto (90 ml) e agitou-se durante a noite à TA. Sob refrigeração com água gelada hidrolisou-se, gota a gota, com água (50 ml) e HCl 6N (150 ml). A seguir a 1 h de agitação A TA extraiu-se dez vezes com éter (cada uma das vezes 100 ml). A fase aquosa foi ajustada a pH 11 com NaOH 5N, três vezes extraída com acetato de etilo (cada uma das vezes 100 ml), foi seca através de Na₂SO₄ e concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado através de cromatografia instantânea com acetato de etilo/ciclo-hexano (1:1).

Rendimento: 12,61 g (87%)

¹³C-RMN (CDCl₃, ambos os diastereoisómeros): δ = 25,19; 25,83; 28,90; 29,06; 29,14; 29,68; 30,77; 32,92; 32,98; 33,10; 36,05; 38,36; 41,39; 42,04; 48,02; 51,20; 71,48; 75,07; 113,43; 113,49; 113,64; 113,69; 115,55; 115,76; 124,89; 128,70; 128,78; 128,88; 139,24; 140,08; 140,14; 161,09; 163,52; 202,19; 202,27.

{4-[(4-Clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}acetaldeído **10c**
(R² = 4-clorofenilo)

Cloreto de (metoximetil)trifenilfosfônio (25,02 g, 73 mmol) foi suspenso, sob árgon, em THF absoluto (90 ml), foi-lhe adicionado gota a gota, a 0°C, *terc*-butilato de potássio (8,19 g, 73 mmol) dissolvido em THF absoluto (90 ml) e, a seguir, agitou-se ainda durante 15 min a 0°C.

A TA foi adicionado a seguir, gota a gota, o aldeído **9c** (13,86 g, 49 mmol) dissolvido em THF absoluto (90 ml) e agitou-se durante a noite à TA. Sob refrigeração com água gelada hidrolisou-se, gota a gota, com água (50 ml) e HCl 6N (150 ml). A seguir a 1 h de agitação A TA extraiu-se dez vezes com éter (cada uma das vezes 50 ml). A fase aquosa foi ajustada a pH 11 com NaOH 5N, três vezes extraída com acetato de etilo (cada uma das vezes 100 ml), foi seca através de Na₂SO₄ e concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado através de cromatografia instantânea com acetato de etilo/ciclo-hexano (1:1).

Rendimento: 12,07 g (84%).

¹³C-RMN (CDCl₃, ambos os diastereoisômeros): δ = 25,06; 25,82; 28,74; 29,00; 29,13; 29,60; 30,77; 32,87; 32,94; 33,07; 36,06; 38,32; 41,38; 42,05; 47,95; 51,17; 71,23; 74,80; 127,58; 127,66; 130,31; 132,28; 132,34; 134,81; 135,77; 202,12; 202,20.

{4-[Dimetilaminotiofen-2-ilmetil]ciclo-hexil}acetaldeído **10d**
(R² = 2-tienilo)

Cloreto de (metoximetil)trifenilfosfônio (28,79 g, 84 mmol) foi suspenso, sob árgon, em THF absoluto (100 ml), foi-lhe adicionado gota a gota, a 0°C, *terc*-butilato de potássio (9,42 g, 84 mmol) dissolvido em THF absoluto (100 ml) e, a seguir, agitou-se ainda durante 15 min a 0°C.

A TA foi adicionado a seguir, gota a gota, o aldeído **9d** (14,08 g, 56 mmol) dissolvido em THF absoluto (100 ml) e agitou-se durante a noite à TA. Sob refrigeração com água gelada hidrolisou-se, gota a gota, com água (50 ml) e HCl 6N (150 ml). A seguir a 1 h de agitação A TA extraiu-se dez vezes com éter (cada uma das vezes 50 ml). A fase aquosa foi ajustada a pH 11 com NaOH 5N, três vezes extraída com acetato de etilo (cada uma das vezes 100 ml), foi seca através de

Na₂SO₄ e concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado através de cromatografia instantânea com acetato de etilo/ciclo-hexano (1:2).

Rendimento: 11,48 g (77%).

¹³C-RMN (CDCl₃, ambos os diastereoisómeros): δ = 25,80; 25,88; 28,73; 29,95; 30,49; 32,23; 32,76; 37,89; 40,21; 40,88; 41,23; 48,36; 51,09; 66,02; 69,97; 123,19; 123,72; 125,95; 126,31; 139,42; 139,91; 202,61.

[4-(1-Dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexil]acetaldeído **10e**
(R² = fenetilo)

Cloreto de (metoximetil)trifenilfosfônio (50,3 g, 147 mmol) foi suspenso, sob árgon, em THF absoluto (150 ml), foi-lhe adicionado gota a gota, a 0°C, *terc*-butilato de potássio (16,5 g, 147 mmol) dissolvido em THF absoluto (140 ml) e, a seguir, agitou-se ainda durante 15 min a 0°C.

A TA foi adicionado a seguir, gota a gota, o aldeído **9e** (27,0 g, 98 mmol) dissolvido em THF absoluto (150 ml) e agitou-se durante a noite à TA. Sob refrigeração com água gelada hidrolisou-se, gota a gota, com água (102 ml) e HCl 6N (240 ml). A seguir a 1 h de agitação A TA extraiu-se cinco vezes com éter (cada uma das vezes 200 ml). A fase aquosa foi ajustada, sob refrigeração com gelo, a pH 11 com NaOH 5N, três vezes extraída com acetato de etilo (cada uma das vezes 200 ml), foi seca através de Na₂SO₄ e concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado através de cromatografia instantânea com acetato de etilo/ciclo-hexano (1:1).

Rendimento: 18,1 g (64%)

¹³C-RMN (CDCl₃, ambos os diastereoisómeros): δ = 25,55; 26,19; 29,04; 29,15; 29,35; 29,85; 31,00; 32,87; 32,68; 33,04; 35,33; 38,49; 40,86; 41,13; 47,51; 51,15; 65,48; 68,09.

Exemplos:

- 9a 4-[Dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexanocarbaldeído
- 9b 4-[Dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexanocarbaldeído
- 9c 4-[(4-Clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexanocarbaldeído
- 9d 4-(Dimetilaminotiofen-2-ilmetil)ciclo-hexanocarbaldeído
- 9e 4-(1-Dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexanocarbaldeído
- 10a {4-[Dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}acetaldeído
- 10b {4-[Dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}acetaldeído
- 10c {4-[(4-Clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}acetaldeído
- 10d [4-[Dimetilaminotiofen-2-ilmetil]ciclo-hexil]acetaldeído
- 10e [4-(Dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexil]acetaldeído

A síntese dos derivados de imidazolina de acordo com o invento foi realizada por meio do acelerador SLT106 da empresa Chemspeed Ltd.

Instruções de síntese para a síntese automatizada

Num reactor de vidro de camisa dupla seco de 13 ml (Chemspeed) foram colocados, à temperatura ambiente, 220 μ mol de derivado da amina (solução II, 1,1 ml, 0,2M em metanol) e foram adicionados 220 μ mol de derivado do aldeído (solução I, 1,1 ml, 0,2M em metanol) e 110 μ mol de derivado do isonitrilo (solução III, 1 ml, 0,1M em metanol). A seguir, a mistura foi feita ferver durante 10 h sob refluxo. Terminada a reacção, o solvente foi removido. A purificação foi realizada por meio de HPLC. A purificação foi realizada através de HPLC-MS. Em todos os casos apresentados, a massa exacta foi encontrada como M+1.

Exemplos:

Nº	Nome	Massa
11	1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]-ciclo-hexil}-4-isobutil-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo	499,36
12	4-(4-clorobenzil)-1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo	567,30
13	4-butil-1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo	499,36
14	5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-1-ciclo-hexil-4-isobutil-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo	515,33
15	4-(4-clorobenzil)-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexil}-1-ciclo-hexil-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo	583,27
16	4-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-1-ciclo-hexil-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo	515,33
17	5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-1-ciclo-hexil-4-isobutil-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo	529,34
18	4-(4-clorobenzil)-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-1-ciclo-hexil-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo	597,29

19	4-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-1-ciclo-hexil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	529,34
20	4-(4-clorobenzil)-1-ciclo-hexil-5-[4-(dimetilaminotiofen-2-ilmetil)ciclo-hexilmetil]-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	569,28
21	5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4-isobutil-1-propil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	459,33
22	4-(4-clorobenzil)-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil]ciclo-hexil}-1-propil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	527,27
23	4-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-1-propil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	459,33
24	5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-4-isobutil-1-propil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	475,30
25	4-(4-clorobenzil)-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]-ciclo-hexil}-1-propil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	543,24
26	5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-isobutil-1-propil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	489,31
27	4-(4-clorobenzil)-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-1-propil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	557,26
28	4-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-1-propil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	489,31
29	1-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4-isobutil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	473,34
30	1-butil-4-(4-clorobenzil)-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	541,29
31	1-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-4-isobutil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	489,31
32	1-butil-4-(4-clorobenzil)-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	557,26
33	1,4-dibutil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	489,31
34	1-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-isobutil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	503,33
35	1-butil-4-(4-clorobenzil)-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	571,27
36	1,4-dibutil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	503,33

37	5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4-isobutil-1-fenetil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	521,34
38	4-(4-clorobenzil)-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil]ciclo-hexil}-1-fenetil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	589,29
39	4-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-1-fenetil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	521,34
40	5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-4-isobutil-1-fenetil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	537,31
41	4-(4-clorobenzil)-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexil}-1-fenetil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	605,26
42	4-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-1-fenetil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	537,31
43	5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-isobutil-1-fenetil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	551,33
44	4-(4-clorobenzil)-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-1-fenetil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	619,27
45	4-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-1-fenetil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	551,33
46	1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4-isobutil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	507,33
47	1-benzil-4-(4-clorobenzil)-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	575,27
48	1-benzil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-4-isobutil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	523,30
49	1-benzil-4-(4-clorobenzil)-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	591,24
50	1-benzil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-isobutil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	537,31
51	5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-1-ciclo-hexil-4-(2-metoxycarboniletil)-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	545,30
52	4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexil}-1-ciclo-hexil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	595,30
53	5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-1-ciclo-hexil-4-(2-metoxycarboniletil)-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	559,32

54	1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-propil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	529,34
55	5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-1-ciclo-hexil-4-metilsulfanilmetil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	533,28
56	4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-1-ciclo-hexil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	609,32
57	5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4-metilsulfanilmetil-1-propil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	463,27
58	4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-1-propil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	539,30
59	5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-4-(2-metoxicarboniletil)-1-propil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	505,27
60	4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexil}-1-propil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	555,27
61	5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-1-propil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	519,29
62	4-sec-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-1-propil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	489,31
63	5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-metilsulfanilmetil-1-propil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	493,25
64	4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-1-propil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	569,28
65	1-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	503,32
66	1-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4-metilsulfanilmetil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	477,28
67	4-benzilsulfanilmetil-1-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	553,31
68	1-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	519,29
69	4-benzilsulfanilmetil-1-butil-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	569,28
70	1-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	533,30

71	5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-(2-metoxicarboniletil)-1-propil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	513,36
72	1-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	517,33
73	1-butil-4-sec-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	487,36
74	1-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-metilsulfanilmetil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	491,30
75	4-benzilsulfanilmetil-1-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	567,33
76	1-butil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	517,33
77	1-butil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-metilsulfanilmetil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	491,30
78	1-butil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	527,37
79	4-benzilsulfanilmetil-1-butil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	577,37
80	5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-1-fenetil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	565,33
81	4-sec-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil]ciclo-hexilmetil}-1-fenetil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	535,36
82	4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-1-fenetil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	615,33
83	5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-1-fenetil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	565,33
84	5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-(2-metoxicarboniletil)-1-fenetil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	575,37
85	1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	551,32
86	1-benzil-4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	601,31
87	1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	551,32

88	1-butil-4-sec-butil-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo	503,33
89	1-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-metilsulfanilmetil-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo	507,27
90	4-benzilsulfanilmetil-1-butil-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo	583,30
91	5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4-(2-metoxycarboniletil)-1-fenetil-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo	551,32
92	4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil]ciclo-hexil}-1-fenetil-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo	601,31
93	4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexil}-1-fenetil-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo	617,28
94	5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxycarboniletil)-1-fenetil-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo	581,30
95	1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4-(2-metoxycarboniletil)-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo	537,30
96	1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4-metilsulfanilmetil-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo	511,27
97	1-benzil-4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo	587,30
98	1-benzil-4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo	603,27
99	1-benzil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxycarboniletil)-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo	567,29
100	1-benzil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-metilsulfanilmetil-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo	541,25
101	1-benzil-4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo	617,28
102	1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]-ciclo-hexilmetil}-4-propil-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo	499,36
103	1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]-ciclo-hexilmetil}-4-(2-metilsulfaniletil)-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo	531,33
104	1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]-ciclo-hexilmetil}-4-metil-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo	471,33

105	1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]-ciclo-hexilmetil}-4-propil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	499,36
106	1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]-ciclo-hexilmetil}-4-(2-metilsulfaniletil)-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	531,33
107	1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]-ciclo-hexilmetil}-4-metil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	471,33
108	1-ciclo-hexil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-propil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	509,40
109	1-ciclo-hexil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-(2-metilsulfaniletil)-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	541,37
110	1-ciclo-hexil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-metil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	481,37
111	5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-1,4-dipropil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	459,33
112	5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metilsulfaniletil)-1-propil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	491,30
113	1-benzil-4-(4-clorobenzil)-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	605,26
114	1-benzil-4-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	537,31
115	1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]-ciclo-hexil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	529,33
116	4-benzilsulfanilmetil-1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	579,33
117	5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-metil-1-propil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	431,29
118	5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-1,4-dipropil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	459,33
119	5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metilsulfaniletil)-1-propil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	491,30
120	5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-1,4-dipropil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	469,37
121	5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-(2-metilsulfaniletil)-1-propil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	501,34
122	1-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-propil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	473,34

123	1-butyl-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclohexilmetil}-4-(2-metilsulfaniletil)-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	505,31
124	1-butyl-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclohexilmetil}-4-metil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	445,31
125	1-butyl-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclohexilmetil}-4-propil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	473,34
126	1-butyl-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclohexilmetil}-4-(2-metilsulfaniletil)-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	505,31
127	1-butyl-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclohexilmetil]-4-propil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	483,38
128	1-butyl-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclohexilmetil]-4-(2-metilsulfaniletil)-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	515,35
129	5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclohexilmetil}-1-fenetil-4-propil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	521,34
130	5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclohexilmetil}-4-(2-metilsulfaniletil)-1-fenetil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	553,31
131	5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclohexilmetil}-4-metil-1-fenetil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	493,31
132	5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclohexilmetil}-1-fenetil-4-propil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	521,34
133	5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclohexilmetil}-4-(2-metilsulfaniletil)-1-fenetil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	553,31
134	5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclohexilmetil}-4-metil-1-fenetil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	493,31
135	5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclohexilmetil]-1-fenetil-4-propil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	531,38
136	5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclohexilmetil]-4-(2-metilsulfaniletil)-1-fenetil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	563,35
137	5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclohexilmetil]-4-metil-1-fenetil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	503,35
138	1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclohexilmetil}-4-propil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	507,33
139	1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclohexilmetil}-4-(2-metilsulfaniletil)-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	539,30

140	1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-metil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	479,29
141	1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-propil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	507,33
142	1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metilsulfaniletil)-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	539,30
143	1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-metil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	479,29
144	1-benzil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-propil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	517,37
145	1-benzil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-(2-metilsulfaniletil)-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	549,34
146	1-benzil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-metil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	489,34
147	1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]-ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	543,35
148	4-sec-butil-1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	513,37
149	1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]-ciclo-hexilmetil}-4-metilsulfanilmetil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	517,31
150	4-benzilsulfanilmetil-1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	593,35
151	1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]-ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	543,35
152	4-sec-butil-1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	513,37
153	1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]-ciclo-hexilmetil}-4-metilsulfanilmetil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	517,31
154	1-ciclo-hexil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	553,39
155	1-ciclo-hexil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-metilsulfanilmetil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	527,35
156	4-benzilsulfanilmetil-1-ciclo-hexil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	603,39

157	5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-1-propil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	503,32
158	5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-metilsulfanilmetil-1-propil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	477,28
159	5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-1-propil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	503,32
160	5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-metilsulfanilmetil-1-propil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	477,28
161	4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-1-propil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxilato de metilo	553,31

Ensaio referente à eficácia dos compostos de acordo com o invento

Método para determinação da afinidade para o receptor opióide μ humano

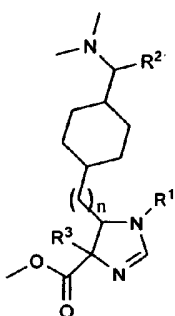
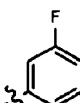
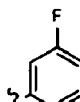
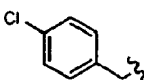
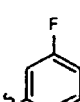
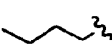
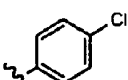
A afinidade para o receptor opióide μ humano é determinada numa preparação homogénea em placas de microtitulação. Para este efeito são incubadas séries de diluições das substâncias a testar, com uma preparação da membrana do receptor (15-40 μ g de proteína / 250 μ l de preparação de incubação) de células CHO-K1 expressoras do receptor opióide μ humano (preparação da membrana de receptor RB-HOM da empresa PerkinElmer Life Sciences, Zaventem, Bélgica), na presença de 1 nmol/l do ligando radioactivo [3 H]-naloxona (NET719, empresa PerkinElmer Life Sciences, Zaventem, Bélgica), assim como de 1 mg de pérolas WGA-SPA (*Wheat germ agglutinin SPA Beads* da empresa Amersham/Pharmacia, Freiburg, Alemanha), num volume total de 250 μ l, durante 90 minutos à temperatura ambiente. Como tampão de incubação utiliza-se Tris-HCl 50 mmol/l, com suplemento de 0,06% de albumina de soro bovino. Para determinação da ligação não específica são adicionados, além disso, 100 μ mol/l de naloxona. Tendo terminado o tempo de incubação de noventa minutos, as placas de microtitulação são centrifugadas durante 20 minutos a 1000 g e a radioactividade é medida num contador β (Microbeta-Trilux, empresa PerkinElmer Wallac, Freiburg, Alemanha). O deslocamento percentual do ligando radioactivo da sua ligação ao receptor

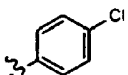
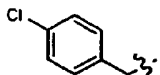
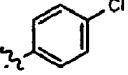
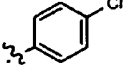
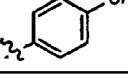
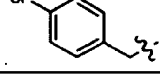
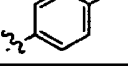
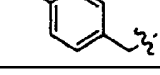
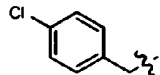
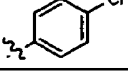
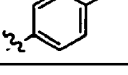
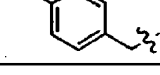
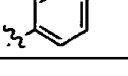
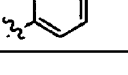
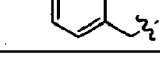
opióide μ humano é determinado a uma concentração de 1 $\mu\text{mol/l}$ das substâncias a testar e indicado como inibição em por cento da ligação específica.

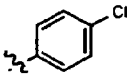
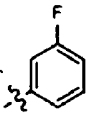
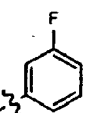
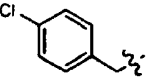
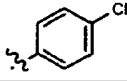
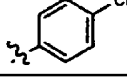
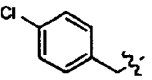
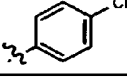
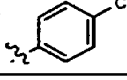
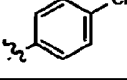
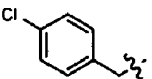
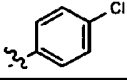
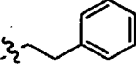
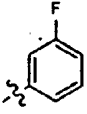
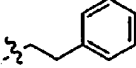
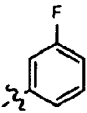
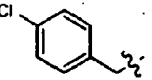
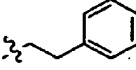
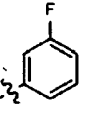
Tabela 1: Afinidades μ de aldeídos escolhidos

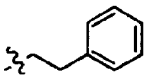
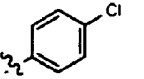
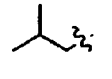
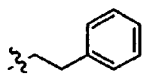
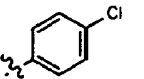
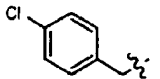
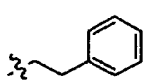
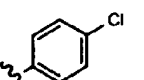
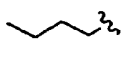
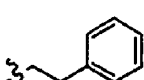
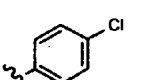
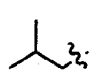
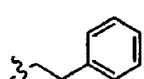
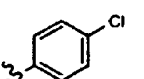
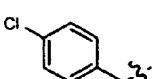
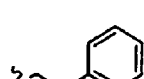
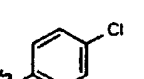
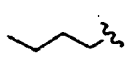
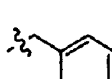
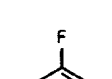
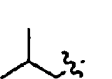
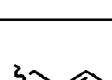
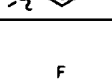
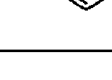
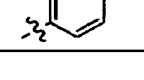
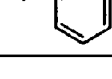
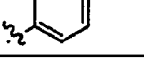
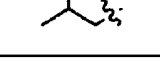
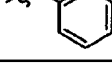
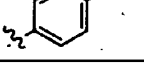
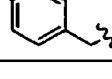
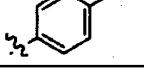
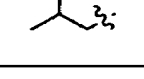
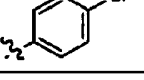
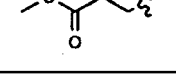
Nº	Receptor opióide μ , inibição em % [1 μM]
9c	45
10c	50
10b	67
9d	69
10d	79

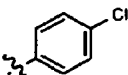
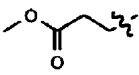
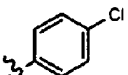
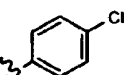
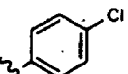
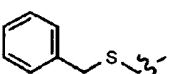
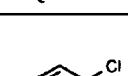
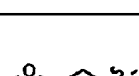
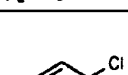
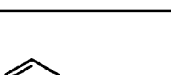
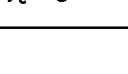
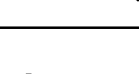
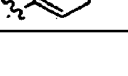
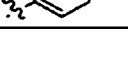
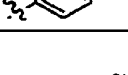
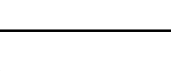
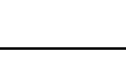
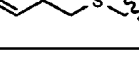
Tabela 2: Afinidades μ dos exemplos 11-161:

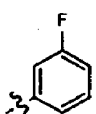
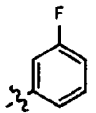
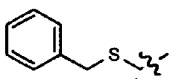
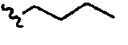
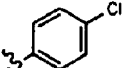
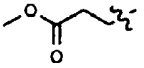
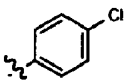
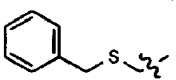
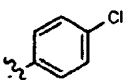
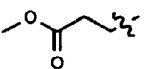
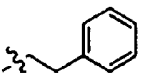
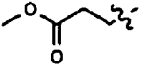
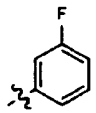
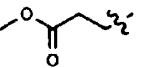
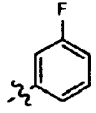
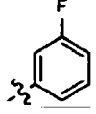
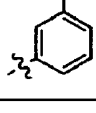
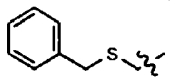
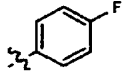
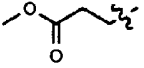
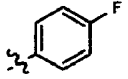
					
Nº	n	R ¹	R ²	R ³	Receptor opióide μ , inibição em % [1 μM]
11	0				84
12	0				73
13	0				94
14	0				92

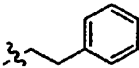
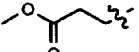
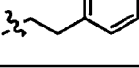
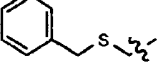
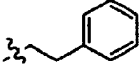
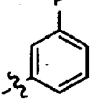
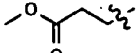
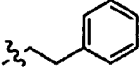
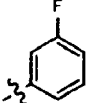
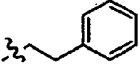
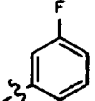
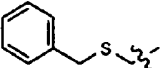
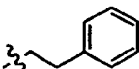
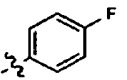
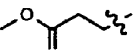
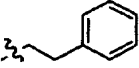
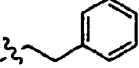
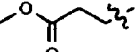
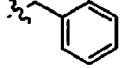
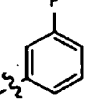
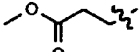
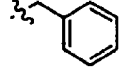
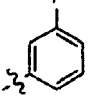
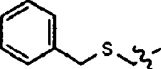
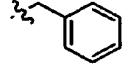
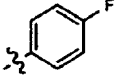
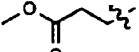
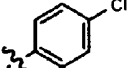
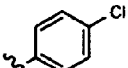
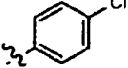
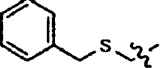
15	0				76
16	0				92
17	1				96
18	1				90
19	1				96
20	1				95
21	0				83
22	0				88
23	0				76
24	0				89
25	0				83
26	1				96
27	1				96

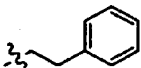
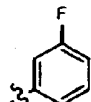
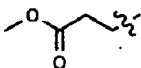
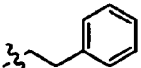
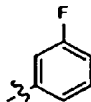
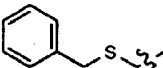
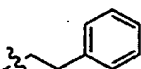
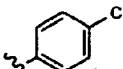
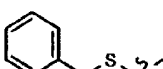
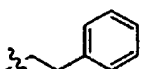
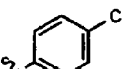
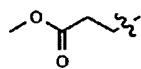
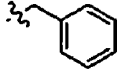
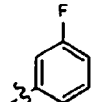
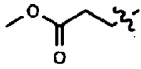
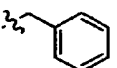
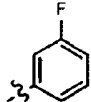
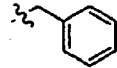
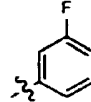
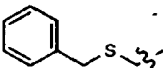
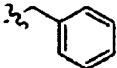
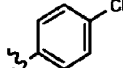
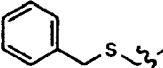
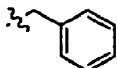
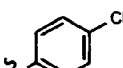
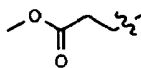
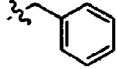
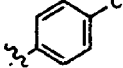
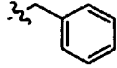
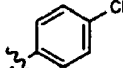
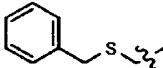
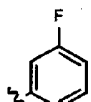
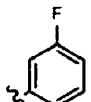
28	1				97
29	0				89
30	0				89
31	0				91
32	0				74
33	0				85
34	1				98
35	1				92
36	1				97
37	0				93
38	0				84
39	0				88

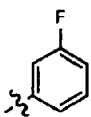
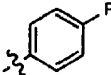
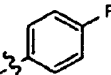
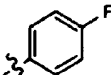
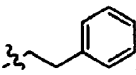
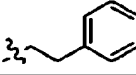
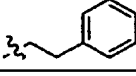
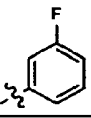
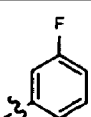
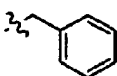
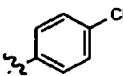
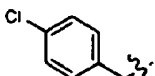
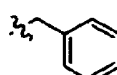
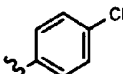
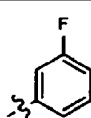
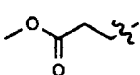
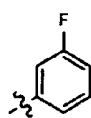
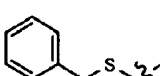
40	0				95
41	0				79
42	0				94
43	1				97
44	1				91
45	1				97
46	0				92
47	0				74
48	0				93
49	0				84
50	1				94
51	0				96
52	0				99

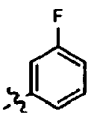
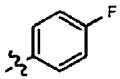
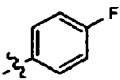
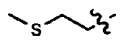
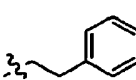
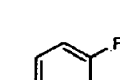
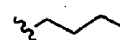
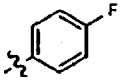
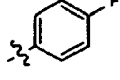
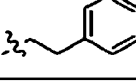
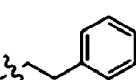
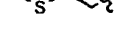
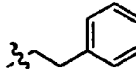
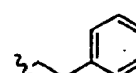
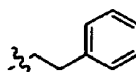
53	1				96
54	1				100
55	1				91
56	1				97
57	0				86
58	0				81
59	0				84
60	0				95
61	1				93
62	1				98
63	1				97
64	1				98
65	0				78

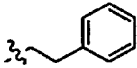
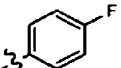
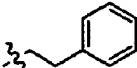
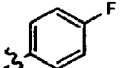
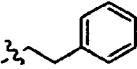
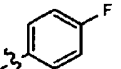
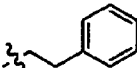
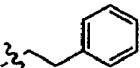
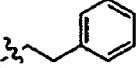
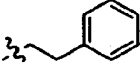
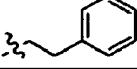
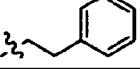
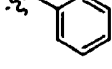
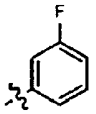
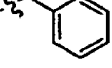
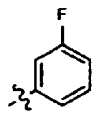
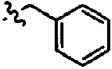
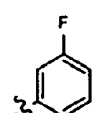
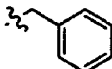
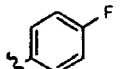
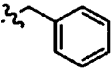
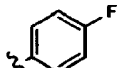
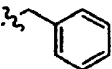
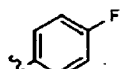
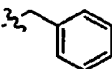
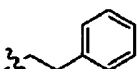
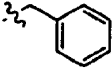
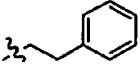
66	0				89
67	0				88
68	0				90
69	0				95
70	1				96
71	1				78
72	1				95
73	1				92
74	1				95
75	1				98
76	1				93
77	1				88

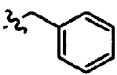
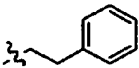
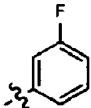
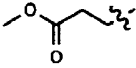
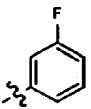
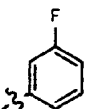
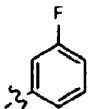
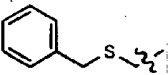
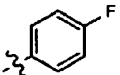
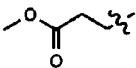
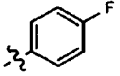
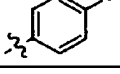
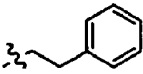
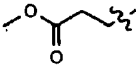
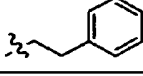
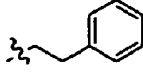
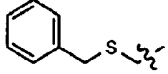
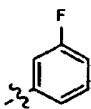
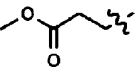
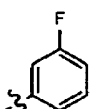
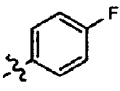
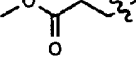
78	1				67
79	1				79
80	1				90
81	1				76
82	1				95
83	1				77
84	1				75
85	1				95
86	1				71
87	1				95
88	1				98
89	1				96
90	1				99

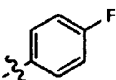
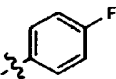
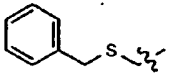
91	0				85
92	0				95
93	0				92
94	1				97
95	0				94
96	0				97
97	0				97
98	0				95
99	1				100
100	1				97
101	1				96
102	1				91
103	1				99

104	1			Me	93
105	1				95
106	1				92
107	1			Me	87
108	1				86
109	1				87
110	1			Me	67
111	1				90
112	1				95
113	1				92
114	1				86
115	0				98
116	0				101

117	1			Me	88
118	1				87
119	1				90
120	1				62
121	1				77
122	1				95
123	1				98
124	1			Me	95
125	1				91
126	1				98
127	1				74
128	1				83
129	1				93
130	1				97
131	1			Me	100

132	1				98
133	1				84
134	1			Me	92
135	1				85
136	1				76
137	1			Me	61
138	1				101
139	1				100
140	1			Me	98
141	1				98
142	1				97
143	1			Me	100
144	1				90
145	1				79

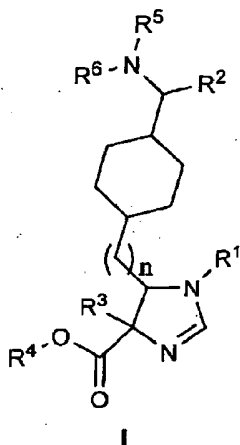
146	1			Me	79
147	1				98
148	1				95
149	1				99
150	1				98
151	1				95
152	1				93
153	1				93
154	1				82
155	1				86
156	1				92
157	1				91
158	1				95
159	1				79

160	1				74
161	1				91

Lisboa, 2009-12-10

REIVINDICAÇÕES

1. Derivados substituídos de imidazolina de fórmula geral I,



em que

n significa 0, 1 ou 2;

R¹ significa C₁₋₈-alquilo saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou mono- ou poli-substituído; C₃₋₈-cicloalquilo ou um cicloalquilo correspondente no qual um ou dois átomos de carbono estão substituídos por um heteroátomo de S, N ou O, saturados ou insaturados, não substituídos ou mono- ou polissubstituídos;

onde "mono- ou polissubstituído", significa em cada caso a substituição de um ou vários radicais de hidrogénio por F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-C₁₋₆-alquilo, NH-C₁₋₆-alquil-OH, N(C₁₋₆-alquilo)₂, N(C₁₋₆-alquil-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-alquilo, S-benzilo, O-C₁₋₆-alquilo, OH, O-C₁₋₆-alquil-OH, =O, C₁₋₆-alquilo, benzilo, O-benzilo, C(=O)C₁₋₆-alquilo, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alquilo, ocorrendo a polissubstituição em átomos diferentes ou nos mesmos átomos, com os mesmos substituintes ou com substituintes diferentes;

um radical arilo ou heteroarilo ligados através de uma cadeia C₁₋₃-alquilo, em cada caso não substituídos ou mono- ou polissubstituídos,

onde "mono- ou polissubstituído", significa em cada caso a substituição de um ou vários radicais de hidrogénio do sistema anelar por F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-C₁₋₆-alquilo, NH-C₁₋₆-alquil-OH, N(C₁₋₆-alquilo)₂, N(C₁₋₆-alquil-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-alquilo, OH, O-C₁₋₆-alquilo, O-C₁₋₆-alquil-OH, C(=O)C₁₋₆-alquilo, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alquilo, CF₃, C₁₋₆-alquilo e a polissubstituição ocorre num átomo ou em diferentes átomos, com o mesmo substituinte ou com substituintes diferentes,

R² significa arilo ou heteroarilo, em cada caso não substituídos ou mono- ou polissubstituídos, como definido acima para o radical arilo ou heteroarilo; um radical arilo ligado através de uma cadeia C₁₋₃-alquilo, em cada caso não substituído ou mono- ou polissubstituído como definido acima para o radical arilo,

R³ significa C₁₋₈-alquilo saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou mono- ou polissubstituído como definido acima para C₁₋₈-alquilo; um radical arilo ligado através de uma cadeia C₁₋₃-alquilo, em cada caso não substituído ou mono- ou polissubstituído como definido acima para o radical arilo,

R⁴ significa H, C₁₋₄-alquilo ou um radical arilo ligado através de uma cadeia C₁₋₃-alquilo,

R⁵ e R⁶ independentemente um do outro significam H; C₁₋₆-alquilo, em cada caso saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, em que R⁵ e R⁶ não significam simultaneamente H,

ou os radicais R⁵ e R⁶ em conjunto significam CH₂CH₂OCH₂CH₂ ou (CH₂)₃₋₆,

sob a forma do racemato; dos enantiómeros, diastereoisómeros, misturas dos enantiómeros ou diastereoisómeros ou de um enantiómero ou diastereoisómero individual; das bases e/ou sais de ácidos fisiologicamente aceitáveis.

2. Derivados substituídos de imidazolina de acordo com a reivindicação 1, em que R¹ significa C₁₋₈-alquilo ramificado ou não ramificado, não substituído ou mono- ou poli-

substituído com F, Cl, -CN, SH, S-C₁₋₆-alquilo, S-benzilo, OH, O-benzilo, O-C₁₋₆-alquilo, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alquilo; C₃₋₈-cicloalquilo, em cada caso não substituído ou mono- ou poli-substituído com F, Cl, -CN, SH, S-C₁₋₆-alquilo, S-benzilo, OH, O-benzilo, O-C₁₋₆-alquilo, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alquilo; um radical fenilo ligado através de uma cadeia C₁₋₃-alquilo, em cada caso não substituído ou mono- ou polissubstituído com F, Cl, CN, NO₂, SH, S-C₁₋₆-alquilo, OH, O-C₁₋₆-alquilo, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alquilo, CF₃, C₁₋₆-alquilo.

3. Derivados substituídos de imidazolina de acordo com a reivindicação 1, em que R¹ significa ciclo-hexilo, *n*-propilo, *n*-butilo, fenetilo ou benzilo.

4. Derivados substituídos de imidazolina de acordo com uma das reivindicações 1-3, em que R² significa fenilo ou tienilo, em cada caso não substituídos ou mono- ou poli-substituídos com F, Cl, CN, NO₂, SH, S-C₁₋₆-alquilo, OH, O-C₁₋₆-alquilo, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alquilo, CF₃, C₁₋₆-alquilo; um radical fenilo ligado através de uma cadeia C₁₋₃-alquilo, em cada caso não substituído ou mono- ou polissubstituído com F, Cl, CN, NO₂, SH, S-C₁₋₆-alquilo, OH, O-C₁₋₆-alquilo, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alquilo, CF₃, C₁₋₆-alquilo.

5. Derivados substituídos de imidazolina de acordo com uma das reivindicações 1-3, em que R² significa fenilo não substituído ou mono- ou polissubstituído com Cl ou F, tienilo ou fenetilo.

6. Derivados substituídos de imidazolina de acordo com uma das reivindicações 1-5, em que R³ significa C₁₋₈-alquilo ramificado ou não ramificado, não substituído ou mono- ou polissubstituído com F, Cl, -CN, SH, S-C₁₋₆-alquilo, S-benzilo, OH, O-benzilo, O-C₁₋₆-alquilo, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alquilo; um radical fenilo ligado através de uma cadeia C₁₋₃-alquilo, em cada caso não substituído ou mono- ou polissubstituído com F, Cl, CN, NO₂, SH, S-C₁₋₆-alquilo, OH, O-C₁₋₆-alquilo, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alquilo, CF₃, C₁₋₆-alquilo.

7. Derivados substituídos de imidazolina de acordo com uma das reivindicações 1-5, em que R³ significa *sec*-butilo, isobutilo, *n*-butilo, *n*-propilo, CH₃, CH₂CH₂COOCH₃, CH₂-S-benzilo, CH₂CH₂-S-CH₃, CH₂-S-CH₃ ou 4-Cl-benzilo.

8. Derivados substituídos de imidazolina de acordo com uma das reivindicações 1-7, em que R⁴ significa CH₃.

9. Derivados substituídos de imidazolina de acordo com uma das reivindicações 1-8, em que R⁵ e R⁶ significam CH₃.

10. Derivados substituídos de imidazolina de acordo com uma das reivindicações 1-9, provenientes do grupo seguinte:

- 1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]-ciclo-hexil}-4-isobutil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-(4-clorobenzil)-1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-butil-1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-1-ciclo-hexil-4-isobutil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-(4-clorobenzil)-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]-ciclo-hexil}-1-ciclo-hexil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-1-ciclo-hexil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-1-ciclo-hexil-4-isobutil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-(4-clorobenzil)-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]-ciclo-hexilmetil}-1-ciclo-hexil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-1-ciclo-hexil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-(4-clorobenzil)-1-ciclo-hexil-5-[4-(dimetilaminotiofen-2-ilmetil)ciclo-hexilmetil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4-isobutil-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo

- 4-(4-clorobenzil)-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil]ciclo-hexil}-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-4-isobutil-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-(4-clorobenzil)-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]-ciclo-hexil}-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-isobutil-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-(4-clorobenzil)-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]-ciclo-hexilmetil}-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4-isobutil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-4-(4-clorobenzil)-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-4-isobutil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-4-(4-clorobenzil)-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1,4-dibutil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-isobutil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-4-(4-clorobenzil)-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo

- 1,4-dibutil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclohexilmetil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4-isobutil-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-(4-clorobenzil)-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil]ciclo-hexil}-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclohexil}-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-4-isobutil-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-(4-clorobenzil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]-ciclo-hexil}-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclohexil}-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-isobutil-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-(4-clorobenzil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]-ciclo-hexilmetil}-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclohexilmetil}-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclohexil}-4-isobutil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-4-(4-clorobenzil)-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclohexil}-4-isobutil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-4-(4-clorobenzil)-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo

- 1-benzil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-isobutil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-1-ciclo-hexil-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilamino-metil]ciclo-hexil}-1-ciclo-hexil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-1-ciclo-hexil-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-1-ciclo-hexil-4-metilsulfanilmetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilamino-metil]ciclo-hexilmetil}-1-ciclo-hexil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4-metilsulfanilmetil-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil]ciclo-hexil}-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-4-(2-metoxicarboniletil)-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilamino-metil]ciclo-hexil}-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-sec-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-metilsulfanilmetil-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo

- 4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilamino-metil]ciclo-hexilmetil}-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4-metilsulfanilmetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-1-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-1-butil-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-(2-metoxicarboniletil)-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-4-sec-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-metilsulfanilmetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-1-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-metilsulfanilmetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo

- 1-butyl-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-1-butyl-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-sec-butyl-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-(2-metoxicarboniletil)-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butyl-4-sec-butyl-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butyl-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-metilsulfanilmetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-1-butyl-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4-(2-metoxicarboniletil)-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo

- 4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil]ciclo-hexil}-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilamino-metil]ciclo-hexil}-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4-metilsulfanilmetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4-metilsulfanilmetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]-ciclo-hexilmetil}-4-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]-ciclo-hexilmetil}-4-(2-metilsulfaniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]-ciclo-hexilmetil}-4-metil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]-ciclo-hexilmetil}-4-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo

- 1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]-ciclo-hexilmetil}-4-(2-metilsulfaniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]-ciclo-hexilmetil}-4-metil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-(2-metilsulfaniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-metil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-1,4-dipropil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metilsulfaniletil)-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-4-(4-clorobenzil)-5-{4-[(4-clorofenil)-dimetilaminometil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-4-butil-5-{4-[(4-clorofenil)dimetilamino-metil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]-ciclo-hexil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-metil-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-1,4-dipropil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metilsulfaniletil)-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo

- 5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-1,4-dipropil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-(2-metilsulfaniletil)-1-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metilsulfaniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-metil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metilsulfaniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-butil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-(2-metilsulfaniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-1-fenetil-4-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metilsulfaniletil)-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-metil-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-1-fenetil-4-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metilsulfaniletil)-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo

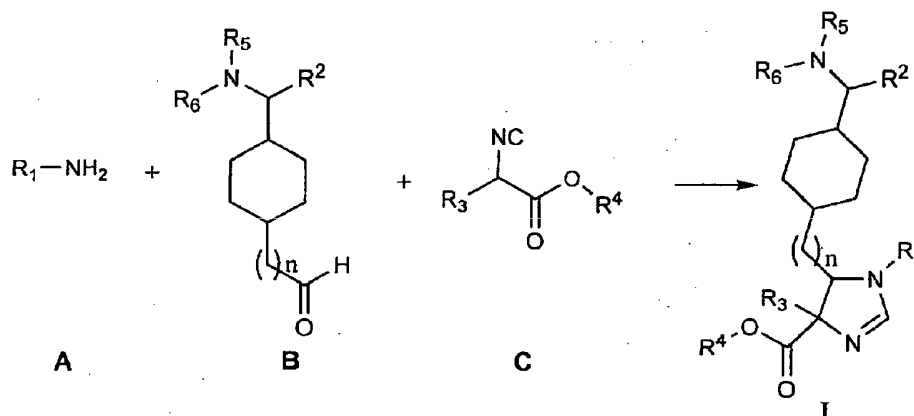
- 5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-metil-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-1-fenetil-4-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-(2-metilsulfaniletil)-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-metil-1-fenetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metilsulfaniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-metil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metilsulfaniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-metil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-propil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-(2-metilsulfaniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-benzil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-metil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]-ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo

- 4-sec-butil-1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]-ciclo-hexilmetil}-4-metilsulfanilmetil-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]-ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-sec-butil-1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]-ciclo-hexilmetil}-4-metilsulfanilmetil-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-(2-metoxicarboniletil)-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 1-ciclo-hexil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4-metilsulfanilmetil-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-1-ciclo-hexil-5-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexilmetil]-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-1-propil-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-metilsulfanilmetil-1-propil-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-(2-metoxicarboniletil)-1-propil-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexilmetil}-4-metilsulfanilmetil-1-propil-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo
- 4-benzilsulfanilmetil-5-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)-metil]ciclo-hexilmetil}-1-propil-4,5-di-hidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo

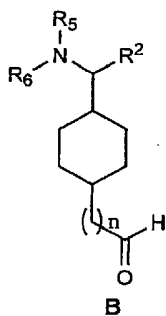
- 4-sec-butil-5-((4-((4-clorofenil) (dimetilamino)metil)-ciclo-hexil)metil)-1-ciclo-hexil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo

sob a forma do racemato; dos enantiómeros, diastereoisómeros, misturas dos enantiómeros ou diastereoisómeros ou de um enantiómero ou diastereoisómero individual; das bases e/ou sais de ácidos fisiologicamente aceitáveis.

11. Processo para a produção de um derivado de imidazolina de acordo com o invento, no qual se transforma aminas de fórmula geral A com aldeídos de fórmula geral B e ésteres de isonitrilo de fórmula geral C, num solvente orgânico, por exemplo etanol ou metanol, a uma temperatura de 20-100°C, de acordo com o esquema de síntese que se segue, em derivados substituídos de imidazolina de fórmula geral I



12. Aldeído substituído de fórmula geral B



em que os radicais R^2 , R^5 , R^6 , assim como n têm o significado indicado nas reivindicações 1, 4, 5 e 9.

13. Aldeídos substituídos de acordo com a reivindicação 12, provenientes do grupo seguinte:

4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexanocarbaldeído
4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexanocarbaldeído
4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexanocarbaldeído
4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexanocarbaldeído
{4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclo-hexil}acetaldeído
{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}acetaldeído
4-(dimetilaminotiofen-2-ilmetil)ciclo-hexanocarbaldeído
{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclo-hexil}acetaldeído
[4-(dimetilaminotiofen-2-ilmetil)ciclo-hexil]acetaldeído
[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclo-hexil]acetaldeído

sob a forma do racemato; dos enantiómeros, diastereoisómeros, misturas dos enantiómeros ou diastereoisómeros ou de um enantiómero ou diastereoisómero individual; das bases e/ou sais de ácidos fisiologicamente aceitáveis.

14. Medicamento que contém pelo menos um derivado substituído de imidazolina de acordo com a reivindicação 1 ou um aldeído substituído de acordo com a reivindicação 12, opcionalmente sob a forma do racemato; dos enantiómeros, diastereoisómeros, misturas dos enantiómeros ou diastereoisómeros ou de um enantiómero ou diastereoisómero individual; das bases e/ou sais de ácidos fisiologicamente aceitáveis, assim como opcionalmente aditivos e/ou substâncias auxiliares adequados e/ou opcionalmente outras substâncias activas.

15. Utilização de um derivado substituído de imidazolina de acordo com a reivindicação 1 ou de um aldeído substituído de acordo com a reivindicação 12, opcionalmente sob a forma do racemato; dos enantiómeros, diastereoisómeros, misturas dos enantiómeros ou diastereoisómeros ou de um enantiómero ou diastereoisómero individual; das bases e/ou sais de ácidos fisiologicamente aceitáveis, para a fabricação de um medicamento para o tratamento da dor, em especial de dor aguda, neuropática ou crónica.

16. Utilização de um derivado substituído de imidazolina de acordo com a reivindicação 1 ou de um aldeído substituído

de acordo com a reivindicação 12, opcionalmente sob a forma do racemato; dos enantiómeros, diastereoisómeros, misturas dos enantiómeros ou diastereoisómeros ou de um enantiómero ou diastereoisómero individual; das bases e/ou sais de ácidos fisiologicamente aceitáveis, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de depressões, incontinência urinária, diarreia, prurido, consumo abusivo do álcool e de drogas, dependência de medicamentos, abulia e/ou para a ansiólise.

Lisboa, 2009-12-10

RESUMO**"Derivados substituídos de imidazolina"**

O presente invento refere-se a derivados substituídos de imidazolina de fórmula (I), a processos para a sua produção, a medicamentos contendo estes compostos e à utilização de derivados substituídos de imidazolina para a fabricação de medicamentos.

