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

(21) **PI0706759-3 A2**

BRPI0706759A2

(22) Data de Depósito: 17/01/2007
(43) Data da Publicação: 05/04/2011
(RPI 2100)

(51) Int.Cl.:
C07D 405/06
C07D 233/54
A61K 31/4174
A61K 31/4178
A61P 25/00

(54) Título: **USO DE DERIVADOS DE 4-IMIDAZOL PARA DISTÚRBIOS DO CNS**

(30) Prioridade Unionista: 27/01/2006 EP 06100938.7

(73) Titular(es): F. Hofmann-La Roche AG

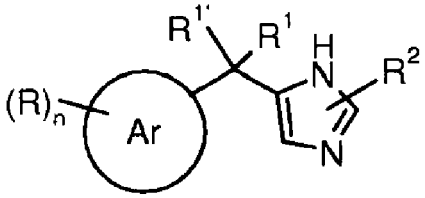
(72) Inventor(es): Guido Galley, Henri Stalder, Katrin Groebke Zbinden, Marius Hoener, Roger Norcross

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007050441 de 17/01/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/085556de 02/08/2007

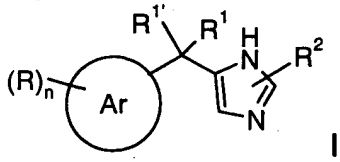
(57) Resumo: USO DE DERIVADOS DE 4-IMIDAZOL PARA DISTURBIOS DO CNS em que R é hidrogênio, halogênio, alquila inferior, alcóxi baixo, hidróxi, fenila, S-fenila ou 0-fenila, que são opelonalmente substituidos por alcóxi baixo ou halogênio, ou é benziloxi, C(O)O-alquila inferior, cicloalquila, ou é alquila inferior ou alcóxi baixo substituído por halogênio; Ar é arila ou heteroarila, selecionados do grupo que consiste em fenila, naftila, piridinila, benzofuranila, dihidrobenzofuranila ou pirazol; R^1/R^1são independentemente um do outro hidrogênio, hidróxi, alquila inferior, alcóxi baixo ou são fenila ou benzila, que são opcionalmente substituidos por halogênio; R^2 é hidrogênio ou alquila inferior; n é 1, 2, 3 ou 4; e a seus sais farmaceuticamente ativos, misturas racêmicas, enanciômeros, isômeros óticos, e formas tautoméricas para a preparação de medicamentos para o tratamento da depressão, distúrbios de ansiedade, distúrbios bipolares, distúrbios de hiperatividade com déficit de atenção, distúrbios relativos a estresse, distúrbios psicóticos tais como esquizofrenia, doenças neurológicas, tais como mal de Parkinson, distúrbios neurodegenerativos, tais como doença de Alzheimer, epilepsia, enxaqueca, hipertensão, doenças metabólicas e abuso de substância, tais como distúrbios alimentares, diabetes, complicações de diabetes, obesidade, dislipidemia, discidistúrbios de consumo e assimilação de energia, distúrbios e mal função da homeostase da temperatura do corpos, distúrbios do sono e do ritmo da circulação, e distúrbios cardiovasculares.



(I)

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"USO DE DERIVADOS DE 4-IMIDAZOL PARA DISTÚRBIOS DO CNS".**

A presente invenção refere-se ao uso de compostos de fórmula



I

onde

R é hidrogênio, halogênio, alquila inferior, alcóxi baixo, hidróxi, fenila, S-fenila ou O-fenila, que são opcionalmente substituídos por alcóxi baixo ou halogênio, ou é benziloxi, C(O)O-alquila inferior, cicloalquila, ou é alquila inferior ou alcóxi baixo substituído por halogênio;

Ar é arila ou heteroarila, selecionados do grupo que consiste em fenila, naftila, piridinila, benzofuranila, dihidrobenzofuranila ou pirazolila;

$R^1/R^{1'}$ são independentemente um do outro hidrogênio, hidróxi, alquila inferior, alcóxi baixo, ou são fenila ou benzila, que são opcionalmente substituídos por halogênio;

R^2 é hidrogênio ou alquila inferior;

n é 1, 2, 3 ou 4;

e seus sais farmaceuticamente ativos, misturas racêmicas, enanciômeros, isômeros óticos e formas tautoméricas, para a preparação de medicamentos para o tratamento da depressão, distúrbios de ansiedade, distúrbios bipolares, distúrbio de déficit de atenção por hiperatividade, distúrbios relacionados a estresse, distúrbios psicóticos tais como esquizofrenia, doenças neurológicas tais como mal de Parkinson, distúrbios neurodegenerativos tais como doença de Alzheimer, epilepsia, enxaqueca, hipertensão, abuso de substâncias e distúrbios metabólicos, tais como distúrbios de alimentação, diabetes, complicações diabéticas, obesidade, dislipidemia, distúrbios de consumo e assimilação de energia, distúrbios e mau funcionamento da homeostasia da temperatura corporal, distúrbios do sono e ritmo circadiano, e distúrbios cardiovasculares.

Alguns dos compostos descritos na fórmula I são compostos conhecidos descritos, por exemplo, nas referências mencionadas abaixo, ou

estão incluídos em bibliotecas químicas públicas. Os compostos dos exemplos 1 - 23 e 44 - 80 são novos.

Verificou-se que os compostos de fórmula I têm boa afinidade com os receptores associados a aminas-traço (TAARs), especialmente para TAAR1.

As aminas biogênicas clássicas (serotonina, norepinefrina, epinefrina, dopamina, histamina) desempenham papéis importantes como neurotransmissores no sistema nervoso central e periférico [1]. Sua síntese e armazenamento, bem como sua degeneração e reabsorção após o desprendimento são firmemente regulados. Sabe-se que um desequilíbrio nos níveis das aminas biogênicas é responsável pela função cerebral alterada que ocorre sob sob muitas condições patológicas [2-5]. Uma segunda classe de compostos de amina endógenos, as denominadas aminas-traço (TAs), significativamente se sobrepõem às aminas biogênicas clássicas no que se refere à estrutura, metabolismo e localização subcelular. As TAs incluem p-tiraminas, β-feniletilamina, triptamina e octopamina, e elas estão presentes no sistema nervoso dos mamíferos geralmente em níveis mais baixos do que as aminas biogênicas clássicas [6].

Sua desregulação está ligada a várias doenças psiquiátricas, como esquizofrenia e depressão [7], e a outras condições, como distúrbio de déficit de atenção por hiperatividade, enxaquecas, doenças de Parkinson, abuso de substâncias químicas e distúrbios de alimentação [8,9].

Por um longo tempo, receptores específicos de TA só tinham sido hipoteticamente presumidos, baseado na alta afinidade dos locais de ligação de TA, anatomicamente discretos, no CNS de humanos e de outros mamíferos [10,11]. Concordantemente, acreditou-se que os efeitos farmacológicos das TAs foram mediados através do mecanismo bem-conhecido das aminas biogênicas clássicas, tanto pelo início do processo de seu desprendimento, inibindo sua reabsorção, ou por "reação cruzada" com seus sistemas receptores [9,12,13]. Esta visão mudou significativamente com a recente identificação de diversos membros de uma nova família de GPCRs, os receptores associados a aminas-traço (TAARs) [7,14]. Existem 9 genes TA-

AR em seres humanos (incluindo 3 pseudogenes) e 16 genes em ratazana (incluindo 1 pseudogene). Os genes TAAR não contêm íntrons (com uma exceção, TAAR2 contém 1 íntron) e estão localizados próximos um do outro no mesmo segmento cromossomal. O relacionamento filogenético dos genes receptores, em concordância com uma comparação a fundo de similaridade de GPCR farmacófora e dados farmacológicos sugerem que esses receptores formam três subfamílias distintas [7,14]. TAAR1 está na primeira subclasse de quatro genes (TAAR1-4) altamente conservados entre seres humanos e roedores. TAs ativam TAAR1 via Gαs. Mostrou-se que a desregulação das TAs contribui para a etiologia de várias doenças, como depressão, psicose, distúrbio de déficit de atenção por hiperatividade, abuso de substâncias, mal de Parkinson, enxaqueca, distúrbios de apetite, distúrbios metabólicos, e para tanto os ligantes TAAR têm um alto potencial para o tratamento dessas doenças.

Portanto, há um amplo interesse em aumentar o conhecimento sobre receptores associados a aminas-traço.

Referências usadas:

1 Deutch, A.Y. e Roth, R.H. (1999) Neurotransmitters. Em *Fundamental Neuroscience* (2ª ed) (Zigmond, M.J., Bloom, F.E., Landis, S.C., Roberts, J.L, e Squire, L.R., eds.), págs. 193-234, Academic Press;

2 Wong, M.L. e Licinio, J. (2001) Research and treatment approaches to depression. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 343-351;

3 Carlsson, A. *et al.* (2001) Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 41, 237-260;

4 Tuite, P. e Riss, J. (2003) Recent developments in the pharmacological treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin. Investig. Drugs* 12, 1335-1352,

5 Castellanos, F.X. e Tannock, R. (2002) Neuroscience of attention-déficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 617-628;

6 Usdin, E. e Sandler, M. eds. (1984), *Trace Amines and the brain*, Dekker;

7 Lindemann, L. e Hoener, M. (2005) A renaissance in trace amines inspired by a novel GPCR family. *Trends in Pharmacol. Sci.* 26, 274-281;

8 Branchek, T.A. e Blackburn, T.P. (2003) Trace amine receptors as targets for novel therapeutics: legend, myth and fact. *Curr. Opin. Pharmacol.* 3, 90-97;

9 Premont, R.T. *et al.* (2001) Following the trace of elusive amines. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 9474-9475;

10 Mousseau, D.D. e Butterworth, R.F. (1995) A high-affinity [3H] tryptamine binding site in human brain. *Prog. Brain Res.* 106, 285-291;

11 McCormack, J.K. *et al.* (1986) Autoradiographic localization of tryptamine binding sites in the rat and dog central nervous system. *J. Neurosci.* 6, 94-101;

12 Dyck, L.E. (1989) Release of some endogenous trace amines from rat striatal slices in the presence and absence of a monoamine oxidase inhibitor. *Life Sci.* 44, 1149-1156;

13 Parker, E.M. e Cubeddu, L.X. (1988) Comparative effects of amphetamine, feniletilamine and related drugs on dopamine efflux, dopamine uptake and mazindol binding. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 245, 199-210;

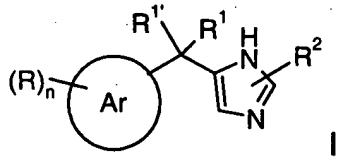
14 Lindemann, L. *et al.* (2005) Trace amine associated receptors form structurally and functionally distinct subfamilies of novel G protein-coupled receptors. *Genomics* 85, 372-385.

Objetos da presente invenção são novos compostos de fórmula I e o uso dos compostos de fórmula I e seus sais farmaceuticamente aceitáveis para a preparação de medicamentos para o tratamento de doenças relacionadas à afinidade dos receptores associados à amina traço, novos compostos específicos dentro do escopo da fórmula I, sua preparação, medicamentos baseados em um composto de acordo com a invenção, e sua

preparação bem como o uso de compostos de fórmula I no controle ou prevenção de doenças tais como depressão, distúrbios de ansiedade, distúrbio bipolar, distúrbio de hiperatividade e déficit de atenção, distúrbios relacionados a estresse, distúrbios psicóticos tais como esquizofrenia, doenças neurológicas tais como mal de Parkinson, distúrbios neurodegenerativos tais como doença de Alzheimer, epilepsia, enxaqueca, hipertensão, abuso de substâncias e distúrbios metabólicos tais como, distúrbios de alimentação, diabetes, complicações diabéticas, obesidade, dislipidemia, distúrbios de consumo de energia e assimilação, distúrbios e mau funcionamento da homeostase da temperatura corporal, distúrbios do sono e ritmo circadiano, e distúrbios vasculares.

As indicações preferidas usando os compostos da presente invenção são depressão, psicose, mal de Parkinson, ansiedade e distúrbio de hiperatividade e déficit de atenção (ADHD).

A invenção refere-se também a novos compostos de fórmula I



I

R é hidrogênio, halogênio, alquila inferior, alcóxi baixo, hidróxi, fenila, S-fenila ou O-fenila, que são opcionalmente substituídos por alcóxi baixo ou halogênio, ou é benziloxi, C(O)O-alquila inferior, cicloalquila, ou é alquila inferior ou alcóxi baixo substituído por halogênio;

Ar é arila ou heteroarila, selecionados do grupo que consiste em fenila, naftila, piridinila, benzofuranila, dihidrobenzofuranila ou pirazolila;

$R^1/R^{1'}$ são independentemente um do outro hidrogênio, hidróxi, alquila inferior, alcóxi baixo, ou são fenila ou benzila, que são opcionalmente substituídos por halogênio;

R^2 é hidrogênio ou alquila inferior;

n é 1, 2, 3 ou 4;

e seus sais farmaceuticamente ativos, misturas racêmicas, enanciômeros, isômeros óticos e formas tautoméricas, com a exceção dos seguintes compostos

(S)-4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol; Dexomedetomidina

4-(2,3-dimetil-benzil)-1H-imidazol; Detomidina

4-(2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol

4-(2-bromo-benzil)-1H-imidazol

4-(2-cloro-benzil)-1H-imidazol

4-(2,6-dimetil-benzil)-1H-imidazol

4-benzil-1H-imidazol

4-(2,3,5,6-tetrametil-benzil)-1H-imidazol

4-(3-metóxi-benzil)-1H-imidazol

4-(2,6-dicloro-benzil)-1H-imidazol

rac-4-[1-(2,3-dimetil-fenil)-etil]-2-metil-1H-imidazol

4-[4-[(4-metoxifenil)-sulfanil]-benzil]-1H-imidazol

rac-4-[1-(2-metil-fenil)-etil]-1H-imidazol

rac-4-[1-(2,3-dimetil-fenil)-pentil]-1H-imidazol

4-benzil-2-metil-1H-imidazol

4-naftaleno-2-ilmetil-1H-imidazol

rac-4-(1-naftaleno-1-il-etil)-1H-imidazol

5-(1-metil-1-fenil-etil)-1H-imidazol triflúor-acetato

(3H-Imidazol-4-il)-fenil-metanol ou

4-(1-Naftaleno-1-il-propil)-1H-imidazol.

Conforme usado aqui, o termo "alquila inferior" denota um grupo de cadeia reta ou ramificada contendo de 1 a 7 átomos de carbono, por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, n-butila, i-butila, 2-butila, t-butila e similares. Grupos alquila preferidos são grupos com 1 - 4 átomos de carbono.

Conforme usado aqui, o termo "alcóxi baixo" denota um grupo onde o resíduo alquila é conforme definido acima e está ligado via um átomo de oxigênio.

Conforme usado aqui, o termo "alquila inferior substituída por halogênio" denota um grupo alquila conforme definido acima, onde pelo menos um átomo de hidrogênio é substituído por halogênio, por exemplo, CF_3, CHF_2, CH_2F, CH_2CF_3, $CH_2CF_2CF_3$ e similares.

O termo "halogênio" denota cloro, iodo, flúor e bromo.

O termo "sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis", abrange sais com ácidos inorgânicos e orgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maléico, acido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfônico, ácido p-toluenossulfônico e similares.

Compostos preferidos de fórmula I para o uso acima mencionado são aqueles, onde arila é fenila, pelo menos um dos $R^1/R^{1'}$ é alquila inferior, e R^2 é hidrogênio, por exemplo, os seguintes compostos

rac-4-(1-fenil-butil)-1H-imidazol

rac-4-[1-(2-flúor-fenil)-etil]-1H-imidazol

rac-4-[1-(3,5-diflúor-fenil)-propil]-1H-imidazol

rac-4-(1-fenil-propil)-1H-imidazol

rac-4-[1-(2-flúor-fenil)-propil]-1H-imidazol

rac-4-[1-(3-flúor-fenil)-propil]-1H-imidazol

rac-4-(1-fenil-etil)-1H-imidazol

rac-4-[1-(3-flúor-fenil)-etil]-1H-imidazol

rac-4-[1-(2,3-diflúor-fenil)-etil]-1H-imidazol

rac-4-[1-(2,3-diflúor-fenil)-propil]-1H-imidazol

5-(1-metil-1-fenil-etil)-1H-imidazol triflúor-acetato ou

4-[(R)-1-(2,3-Diflúor-fenil)-etil]-1H-imidazol.

Outros compostos de fórmula I preferidos para o uso acima mencionado são aqueles, onde arila é fenila, $R^1/R^{1'}$ e R^2 são hidrogênio, por exemplo os seguintes compostos

4-(4-metóxi-2,3-dimetil-benzil)-1H-imidazol

4-(2-cloro-6-flúor-benzil)-1H-imidazol

4-(2,3-dimetil-benzil)-1H-imidazol; Detomidina

4-(2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol

4-(2-bromo-benzil)-1H-imidazol

4-(2,6-dimetil-benzil)-1H-imidazol

4-benzil-1H-imidazol

4-(2,3,5,6-tetrametil-benzil)-1H-imidazol ou

4-(2,6-dicloro-benzil)-1H-imidazol.

4-(2-etil-6-metil-benzil)-1H-imidazol

4-(2-ciclopropil-6-etil-benzil)-1H-imidazol

4-[3-(4-cloro-fenóxi)-benzil]-1H-imidazol

4-(2-cloro-6-etil-benzil)-1H-imidazol

4-bifenil-2-ilmetil-1H-imidazol

4-(2,6-dietil-4-metóxi-benzil)-1H-imidazol

4-(2,6-dietil-3-metóxi-benzil)-1H-imidazol

4-bifenil-3-ilmetil-1H-imidazol

4-(4-etóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol

4-(4-benzilóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol

4-(3-etóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol

4-(2-etil-6-flúor-benzil)-1H-imidazol

4-(2,6-dietil-4-fenóxi-benzil)-1H-imidazol ou

4-(2,6-dietil-3-fenóxi-benzil)-1H-imidazol.

Outros compostos de fórmula I preferidos para o uso acima mencionado são aqueles, onde arila é naftila, por exemplo, os seguintes compostos

4-naftaleno-2-ilmetil-1H-imidazol ou

rac-4-(1-naftaleno-1-il-etil)-1H-imidazol.

Outros compostos de fórmula I preferidos para o uso acima mencionado são aqueles, nos quais arila é benzofuran-7-ila, por exemplo os seguintes compostos

4-(5-bromo-benzofuran-7-ilmetil)-1-imidazol ou

4-benzofuran-7-ilmetil-1-imidazol.

Outros compostos de fórmula I preferidos para o uso acima mencionado são aqueles, onde arila é dihidrobenzofuran-7ila, por exemplo o composto

4-(2,3-dihidro-benzofuran-7-ilmetil)-1-imidazol.

Outros compostos de fórmula I preferidos para o uso acima mencionado são aqueles onde arila é pirazolila.

Outros compostos de fórmula I preferidos para o uso acima

mencionado são aqueles onde arila é piridinila.

Novos compostos de fórmula I preferidos são aqueles onde arila é fenila, pelo menos um dos $R^1/R^{1'}$ é alquila inferior, e R^2 é hidrogênio, por exemplo os seguintes compostos

rac-4-(1-fenil-butil)-1H-imidazol

rac-4-[1-(2-flúor-fenil)-etil]-1H-imidazol

rac-4-[1-(3,5-diflúor-fenil)-propil]-1H-imidazol

rac-4-(1-fenil-propil)-1H-imidazol

rac-4-[1-(2-flúor-fenil)-propil]-1H-imidazol

rac-4-[1-(3-flúor-fenil)-propil]-1H-imidazol

rac-4-(1-fenil-etil)-1H-imidazol

rac-4-[1-(3-flúor-fenil)-etil]-1H-imidazol

rac-4-[1-(2,3-diflúor-fenil)-etil]-1H-imidazol

rac-4-[1-(2,3-diflúor-fenil)-propil]-1H-imidazol ou

4-[(R)-1-(2,3-diflúor-fenil)-etil]-1H-imidazol.

Outros novos compostos de fórmula I preferidos são aqueles, onde arila é fenila, $R^1/R^{1'}$ e R^2 são hidrogênio, por exemplo os seguintes compostos

4-(4-metóxi-2,3-dimetil-benzil)-1H-imidazol

4-(2-cloro-6-flúor-benzil)-1H-imidazol

4-(2-etil-6-metil-benzil)-1H-imidazol

4-(2-ciclopropil-6-etil-benzil)-1H-imidazol

4-[3-(4-cloro-fenóxi)-benzil]-1H-imidazol

4-(2-cloro-6-etil-benzil)-1H-imidazol

4-bifenil-2-ilmetil-1H-imidazol

4-(2,6-dietil-4-metóxi-benzil)-1H-imidazol

4-(2,6-dietil-3-metóxi-benzil)-1H-imidazol

4-bifenil-3-ilmetil-1H-imidazol

4-(4-etóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol

4-(4-benzilóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol

4-(3-etóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol

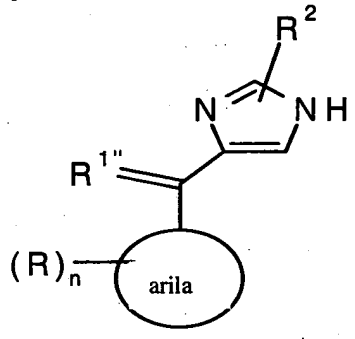
4-(2-etil-6-flúor-benzil)-1H-imidazol

4-(2,6-dietil-4-fenóxi-benzil)-1H-imidazol ou

4-(2,6-dietil-3-fenóxi-benzil)-1H-imidazol.

Os presentes compostos de fórmula I e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser preparados por métodos conhecidos na técnica, por exemplo por processos descritos abaixo, cujo processo compreende

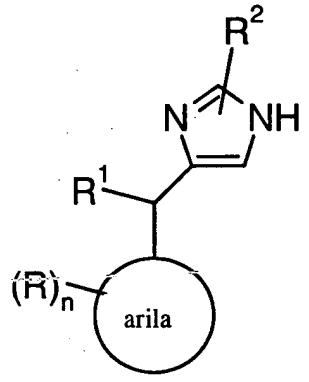
a) hidrogenação catalítica de um composto de fórmula



II

com Pd/C, H_2

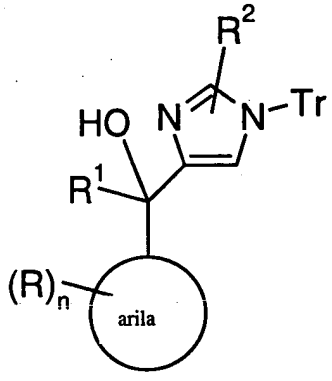
para formar um composto de fórmula



I-1

onde $R^{1"}$ é um grupo alquenila, R^1 é alquila, e R, R^2 e n são conforme descritos acima, ou

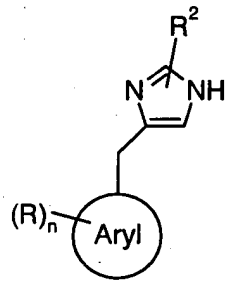
b) redução de um composto de fórmula



VII

com CF_3CO_2H e Et_3SiH

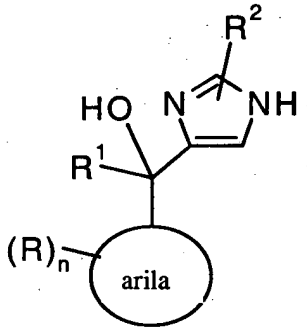
para formar um composto de fórmula



I-2

onde R^1 é hidrogênio, e R, R^2 e n são conforme descritos acima, ou

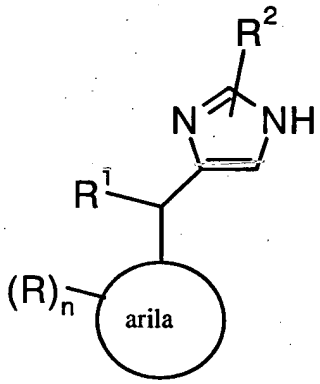
c) hidrogenação catalítica de um composto de fórmula



I-3

com Pd/C, H_2

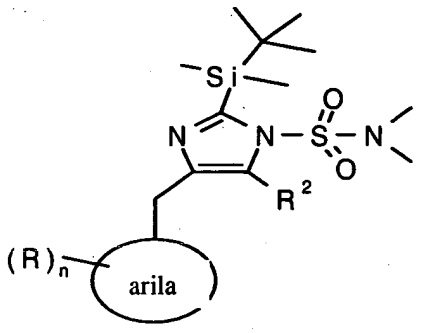
para formar um composto de fórmula



I-1

onde R^1 é alquila inferior, e R, R^2 e n são conforme descritos acima, ou

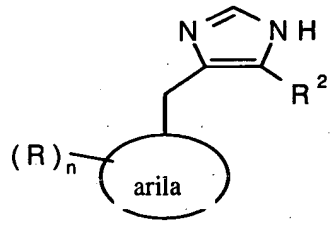
d) desproteção de um composto de fórmula



IV

com ácido clorídrico

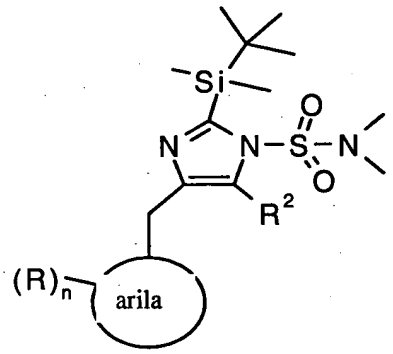
para formar um composto de fórmula



I-5

onde R, R^2 e n são conforme descritos acima, ou

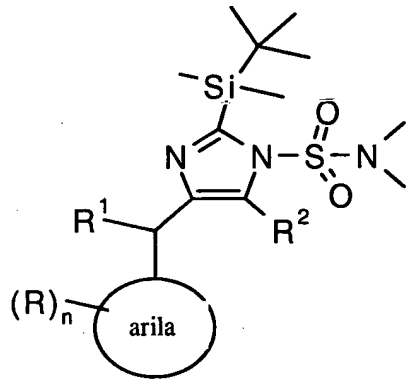
e) alquilação de um composto de fórmula



IV

com R^1X

para formar um composto de fórmula

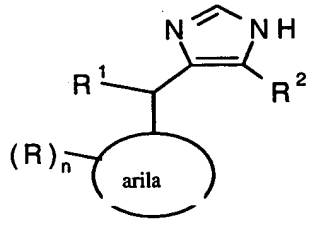


XVII

onde R^1 é alquila inferior, ou benzila opcionalmente substituída por halogênio, R, R^2 e n são conforme descritos acima e X é halogênio, seguido por desproteção

com ácido clorídrico

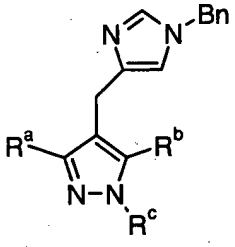
para formar um composto de fórmula



I-4

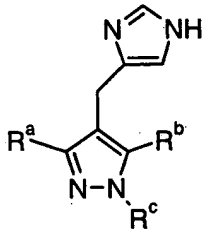
onde R, R^2 e n são conforme descritos acima, ou

f) desproteção de um composto de fórmula



XII

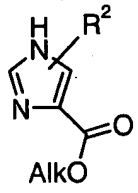
com sódio em amônia ou por hidrogenação catalítica com Pd/C, H_2 para formar um composto de fórmula



I-6

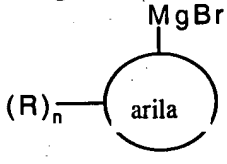
onde R^a, R^b e R^c são hidrogênio, alquila inferior ou fenila, ou

g) reação de um composto de fórmula



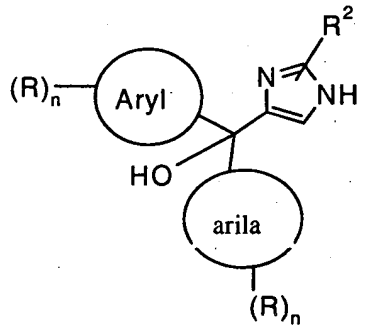
XIV

com dois equivalentes de um reagente de Grignard de fórmula



IX

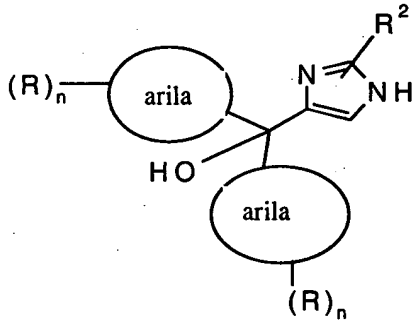
em um composto de fórmula



I-7

onde R é hidrogênio, halogênio, alquila inferior, alcóxi baixo, ou fenila e n é conforme descrito acima, ou

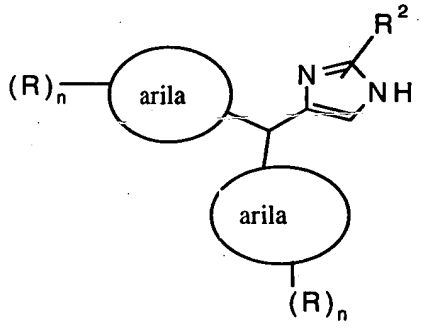
h) hidrogenação catalítica de um composto de fórmula



I-7

com Pd/C, H_2

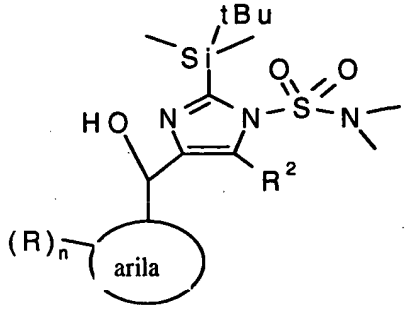
para formar um composto de fórmula



I-8

onde R é hidrogênio, alquila inferior, alcóxi baixo ou fenila e n é conforme descrito acima, ou

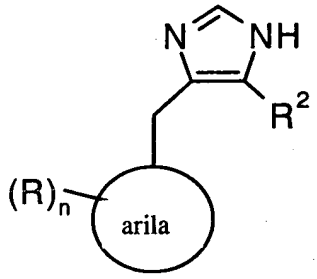
i) redução um composto de fórmula



XV

com Pd/C, H_2 ou com CF_3CO_2H and Et_3SiH

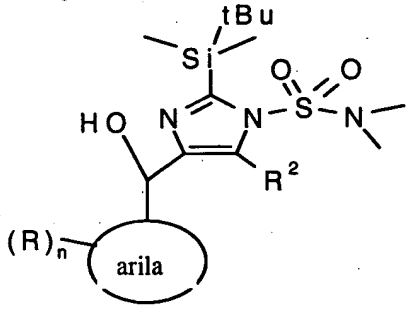
para formar um composto de fórmula



I-5

onde R^1 é hidrogênio, e R, R^2 e n são conforme descritos acima, ou

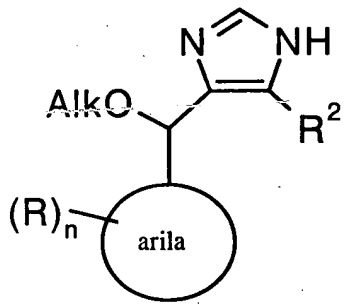
j) desproteção de um composto de fórmula



XV

com ácido clorídrico na presença de um álcool de fórmula AlcOH

para formar um composto de fórmula



I-5

onde AlcO é alcóxi baixo, e R, R^2 e n são conforme descritos acima, e, se desejado,

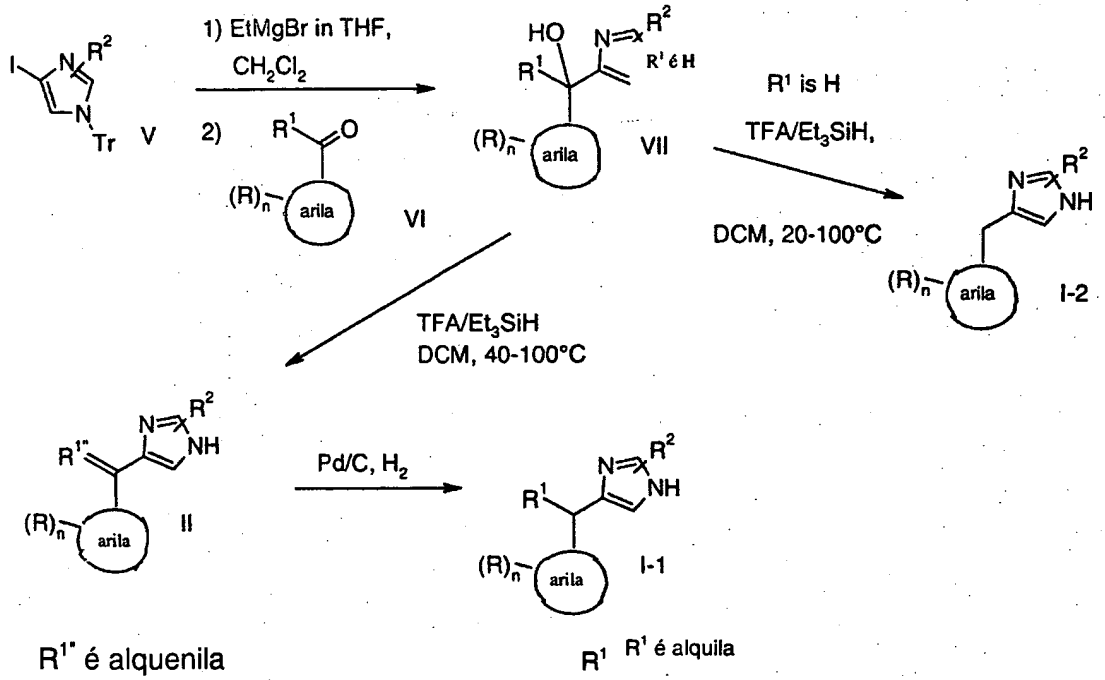
conversão dos compostos obtidos em sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis.

Os derivados de 4-imidazol são preparados em analogia aos procedimentos da literatura seguindo vias retiradas dos esquemas de 1 até 6. Os materiais de partida são tanto comercialmente disponíveis, ou são por outro lado conhecidos na literatura química, ou podem ser preparados de acordo com os métodos conhecidos na técnica.

PROCEDIMENTO 1

Esquema 1

Preparação de compostos de fórmula I para R^1 sendo hidrogênio ou alquila inferior, opcionalmente substituída por halogênio, partindo de uma 4-iodoimidazol



Os compostos de fórmula I-1 são obtidos por redução, de preferência por uma hidrogenação catalítica dos derivados II de 4-(1-aril-alquenil)-1H-imidazol correspondentes. A hidrogenação catalítica é usualmente conduzida na presença de Pd/C à temperatura ambiente e pressão normal em um solvente apropriado, de preferência acetato de etila.

As 4-(1-aril-alquenil)-1H-imidazóis de fórmula II são preparadas por desidratação e desproteção dos 1-(1H-imidazol-4-il)-1-aril-alcanóis de fórmula VII correspondentes. O tratamento de álcool VII com ácido trifluoracético (TFA) e trietilsilano em diclorometano a temperatura elevada fornece a 4-alquenil-imidazol. No caso de R^1 ser hidrogênio, também é possível obter compostos de fórmula I-2 diretamente dos compostos de fórmula VII, por tratamento de álcool VII com ácido trifluoracético (TFA) e trietilsilano em diclorometano a temperaturas elevadas. A reação pode ser executada em um tubo de pressão para que a reação possa ser operada a temperaturas entre

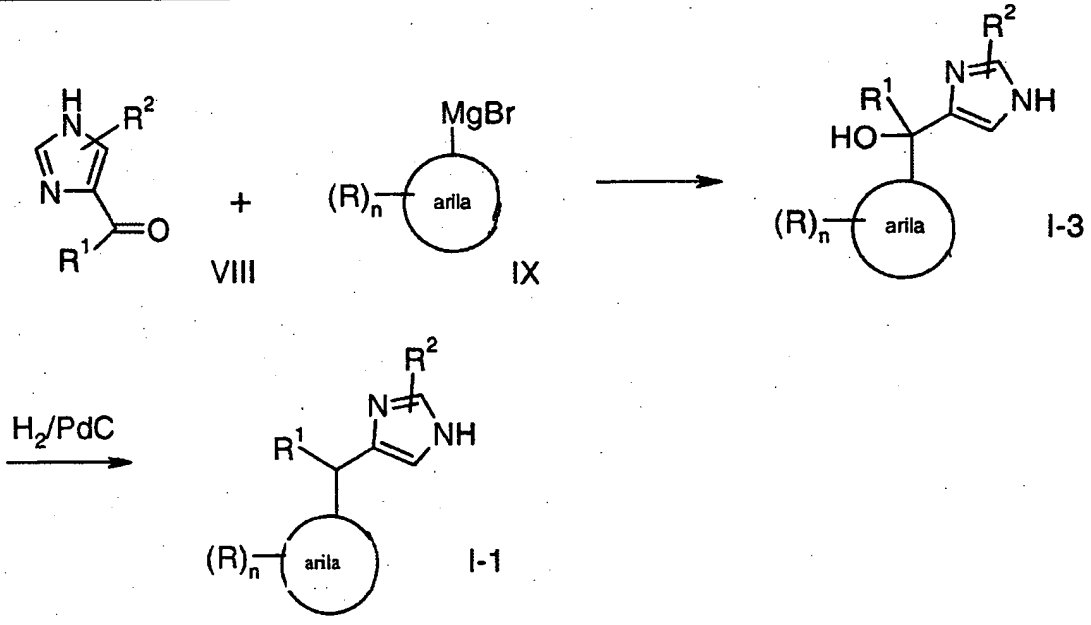
20°C e 100°C.

1-(1H-Imidazol-4-il)-1-aril-alcanóis de fórmula VII são sintetizados por reação das aril cetonas ou aril aldeídos correspondentes de fórmula VI com 4-magnésio-N-tritil-midazol que é gerada in situ a partir de 4-iodo-N-tritil-imidazol V e um reagente de alquila Grignard, de preferência brometo de etil magnésio, em um solvente orgânico, de preferência diclorometano, à temperatura ambiente por 12 até 36 horas, de preferência 16 até 20 horas, seguindo a metodologia reportada em *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5739-5740. As aril cetonas ou aril aldeídos de fórmula VI são comercialmente disponíveis, ou são por outro lado conhecidas na literatura, ou podem ser preparadas por métodos bastante conhecidos na técnica.

PROCEDIMENTO 2

Esquema 2

Preparação de compostos de fórmula I para R^1 sendo alquila inferior, partindo de uma 4-acil-imidazol



R^1 é alquila inferior

Os compostos de fórmula I-1 são obtidos por hidrogenação catalítica de 1-(1H-imidazol-4-il)-1-aril-alcanóis de fórmula I-3. A hidrogenação catalítica é usualmente conduzida na presença de Pd/C sob pressão, usualmente de 0,5 mPa (5 bar), em um solvente orgânico apropriado, de prefe-

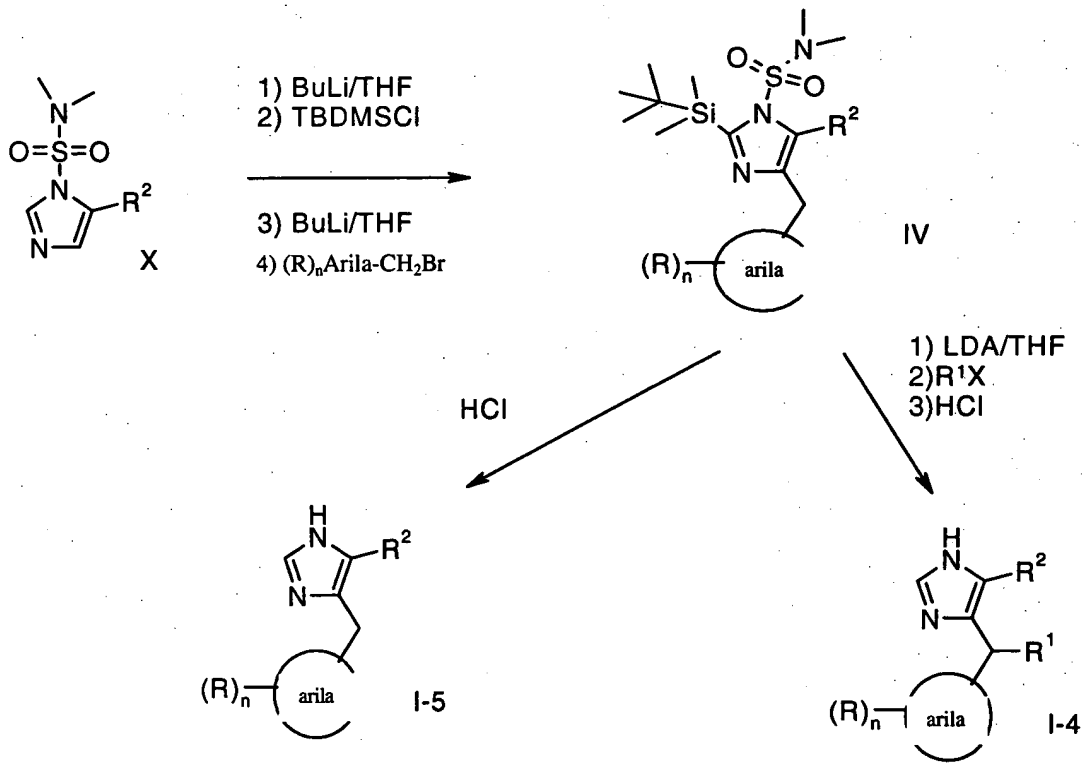
rência um álcool inferior ou acetato de etila ou uma mistura deles com um ácido, usualmente ácido clorídrico, a 20°C até 100°C, de preferência 50°C.

1-(1H-Imidazol-4-il)-1-aril-alcanóis de fórmula I-3 são preparados a partir de uma 4-acil-imidazol VIII e um reagente de arila Grignard IX seguindo os procedimentos conhecidos da literatura.

PROCEDIMENTO 3

Esquema 3

Preparação de compostos de fórmula I-4 e I-5 para $R^1/R^{1'}$ sendo hidrogênio, alquila inferior, fenila ou benzila opcionalmente substituídos por halogênio, partindo de 1-(N,N-dimetil-sulfamoil)-imidazol



Compostos de fórmula I-5 e I-4 podem ser obtidos por desproteção de dimetilamidas de ácido 4-arilmetil-2-terc-butil-dimetilsilanil-imidazol-1-sulfônico de fórmula IV por aquecimento em ácido fortemente diluído, sendo preferido ácido clorídrico aquoso a 1M até 5M, até a temperatura de refluxo por algumas horas.

Dimetilamidas de ácido 4-arilmetil-2-terc-butil-dimetilsilanil-imidazol-1-sulfônico de fórmula IV com $R^1/R^{1'}$ = H pode ser desprotonado com uma base forte, de preferência lítio diisopropil amida, em um solvente orgâ-

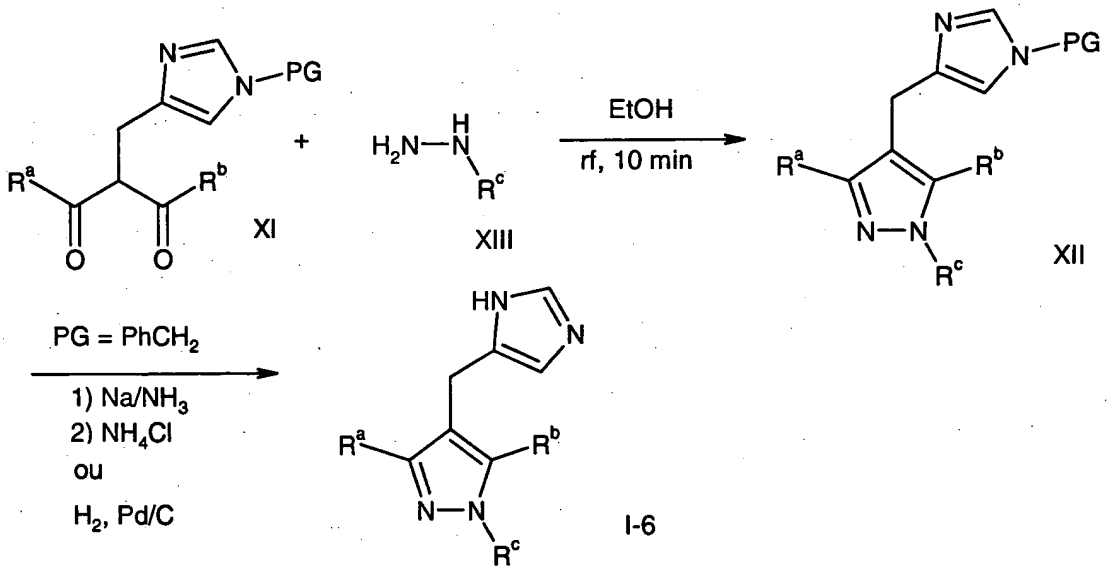
nico, sendo preferido tetrahidrofurano, e alquilado com haletos de R^1X onde R^1 é alquila inferior ou benzila,opcionalmente substituídos por halogênio, e X sendo Cl, Br ou I.

Dimetilamidas de ácido 4-arilmetil-2-terc-butil-dimetilsilanil-imidazol-1-sulfônico de fórmula IV são sintetizadas por reação de um haleto de arilmetila apropriadamente substituído, de preferência um brometo, com dimetilamida de ácido 4-lítio-2-terc-butil-dimetilsilanil-imidazol-1-sulfônico que é preparado a partir de 1-(N,N-dimetil-sulfamoil)-imidazol X em duas etapas: a) desprotonização com n-butil lítio em tetrahidrofurano seguido por adição de cloreto de terc-butildimetilsilila que fornece dimetilamida de ácido 2-terc-butil-dimetilsilanil-imidazol-1-sulfônico; b) n-butil lítio em tetrahidrofurano que fornece dimetilamida de ácido 4-lítio-2-terc-butil-dimetilsilanil-imidazol-1-sulfônico.

PROCEDIMENTO 4

Esquema 4

Preparação de derivados de pirazol de fórmula I-6



PG: Benzila ou outros grupos compatíveis com a síntese

R^a, R^b e R^c são hidrogênio, alquila ou fenila.

Derivados de pirazol de fórmula XII podem ser preparados por condensação de um derivado de hidrazina de fórmula XIII com um composto de β-dicarbonila de fórmula XI, comportando no α-carbono um resíduo 1-

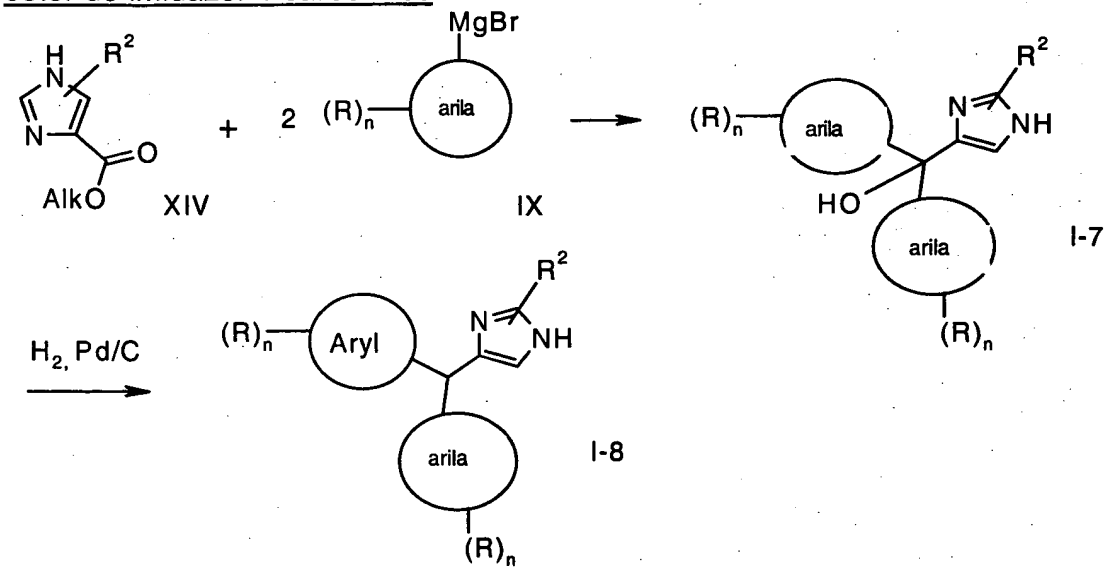
benzil-1H-imidazol-4(ou -5)-ilmetila. Os compostos de β-dicarbonila podem ser preparados seguindo os procedimentos conhecidos na técnica.

A desbenzilação dos derivados de pirazol de fórmula XII pode ser executada tanto por hidrogenação catalítica ou com sódio em amônia líquida para se obter os compostos desprotegidos fórmula 1-6. A hidrogenação catalítica é normalmente conduzida na presença de Pd/C sob condições normais ou pressão usualmente de 3 até 0,3 até 10 mPa (10 mPa (100 bar), em um solvente orgânico apropriado, de preferência um álcool mais baixo ou acetato de etila ou uma mistura deles, misturado com um ácido, usualmente ácido clorídrico a 20°C até 120°C, de preferência a 50°C até 100°C.

PROCEDIMENTO 5

Esquema 5

Preparação dos compostos de fórmula I com R^1 sendo hidrogênio ou hidróxi e $R^{1'}$ sendo fenila, opcionalmente substituídas por halogênio, partindo de um éster de imidazol-4-carboxílico



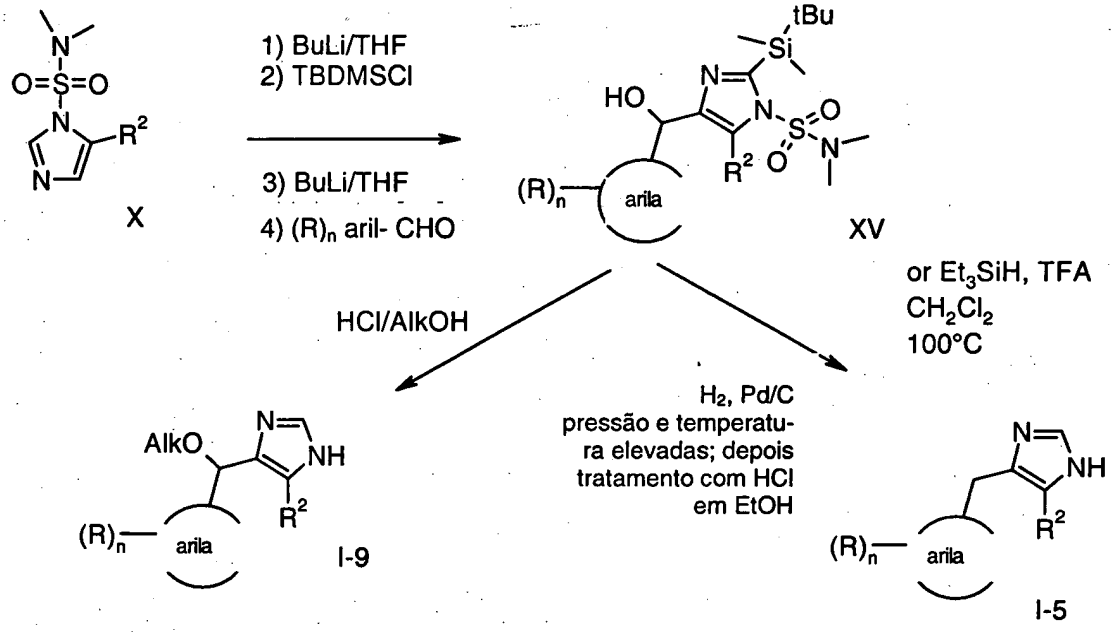
Os compostos de fórmula I-8 podem ser obtidos por hidrogenação catalítica de 1-(1H-imidazol-4-il)-1-aril-alcanóis de fórmula I-7. A hidrogenação catalítica é usualmente conduzida na presença de Pd/C sob pressão, usualmente de 10 mPa (100 bar), em um solvente orgânico apropriado, de preferência um álcool inferior ou acetato de etila ou uma mistura deles, misturado com um ácido, usualmente ácido clorídrico a 20°C até 120°C, de preferência 100°C.

1-(1H-Imidazol-4-il)-1-aril-alcanóis de fórmula I-7 podem ser preparados a partir de um éster de ácido imidazol-4-carboxílico XIV e um reagente de arila Grignard IX seguindo procedimentos conhecidos na literatura.

PROCEDIMENTO 6

Esquema 6

Preparação de compostos de fórmula I-5 com R^1 sendo hidrogênio ou I-9 com R^1 sendo alcóxi, partindo de um composto de imidazol protegido



Dimetilamidas de ácido 4-arilmetil-2-terc-butil-dimetilsilanil-imidazol-1-sulfônico de fórmula XV podem ser sintetizadas por reação de um aldeído de arila apropriadamente substituído com dimetilamida de ácido 4-litio-2-terc-butil-dimetilsilanil-imidazol-1-sulfônico que podem ser preparada *in situ* a partir de um derivado de 1-(N,N-dimetil-sulfamoil)-imidazol X em duas etapas: a) desprotonização com n-butil lítio em tetrahidrofurano seguido por adição de cloreto de terc-butildimetilsilila, que fornece dimetilamidas de ácido 2-terc-butil-dimetilsilanil-imidazol-1-sulfônico; b) n-butil lítio em tetrahidrofurano, que fornece dimetilamida de ácido 4-lítio-2-terc-butil-dimetilsilanil-imidazol-1-sulfônico.

Os aldeídos de arila requisitados são tanto comercialmente disponíveis, ou são de outro modo conhecidos na literatura, ou podem ser preparados por métodos bastante conhecidos na técnica.

Compostos de fórmula I-9 são obtidos por desproteção de XV por aquecimento em misturas de álcool / clorídrico por algumas horas.

Os compostos de fórmula I-5 podem ser obtidos por hidrogenação catalítica de -(1H-imidazol-4-il)-1-aril-alcanóis de fórmula XV. A hidrogenação catalítica é usualmente conduzida na presença de Pd/C sob pressão, usualmente de 10 mPa (100 bar), em um solvente orgânico apropriado, de preferência um álcool inferior ou acetato de etila ou uma mistura deles a 20°C até 100°C, de preferência 100 °C. Subseqüentemente, a desproteção é efetuada por tratamento com HCl em EtOH a 20°C até 100°C, de preferência 100°C. Alternativamente, também é possível obter os compostos de fórmula I-5 através de tratamento dos álcoois XV com ácido trifluoracético (TFA) e trietilsilano em diclorometano à temperatura elevada. A reação pode ser executada em um tubo com pressão para que a reação possa ser operada a temperaturas entre 50°C e 100°C, de preferência a 100°C.

Isolamento e purificação dos compostos

O isolamento e purificação dos compostos e intermediários descritos aqui podem ser efetuados, se desejado, por qualquer procedimento de separação ou purificação apropriado tais como, por exemplo, filtração, extração, cristalização, coluna cromatográfica, cromatografia de camada fina, cromatografia de camada espessa, cromatografia líquida preparatória de baixa ou alta pressão, ou uma combinação desses procedimentos. Ilustrações específicas de procedimentos de separação e isolamento apropriados podem ser obtidas por referência às preparações e exemplos aqui abaixo. Entretanto, outra separação equivalente ou procedimentos de isolamento também poderiam, é claro, ser usados. Misturas racêmicas de compostos quirais de fórmula I podem ser separados usando HPLC quiral.

Sais dos compostos de fórmula I

Os compostos de fórmula I são básicos e podem ser convertidos a um sal de adição ácido correspondente. A conversão é conseguida por tratamento com pelo menos uma quantidade estequiométrica de um ácido apropriado, tal como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e similares, e ácidos orgânicos tais como ácido acéti-

co, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malônico, ácido succínico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico e similares. Tipicamente, a base livre é dissolvida em um solvente orgânico inerte tal como éter ílico acetato de etila, clorofórmio, etanol ou metanol e similares, e o ácido adicionado em um solvente similar. A temperatura é mantida entre 0 °C e 50 °C. Os precipitados de sal resultantes precipitam espontaneamente ou podem ser obtidos da solução com um solvente menos polar.

Os sais ácidos de adição dos compostos básicos de fórmula I podem ser convertidos nas bases livres correspondentes com pelo menos um equivalente estequiométrico de uma base apropriada, tal como hidróxido de sódio ou de potássio, carbonato de potássio, bicarbonato de sódio, amônia, e similares.

Os compostos de fórmula I e seus sais de adição farmaceuticamente empregáveis possuem propriedades farmacológicas valiosas. Especificamente, verificou-se que os compostos da presente invenção têm uma boa afinidade com os receptores associados às aminas-traço (TAARs), especialmente TAAR1.

Os compostos foram investigados de acordo com o teste apresentado aqui posteriormente.

Materiais e Métodos

Construção de plasmídeos de expressão TAAR e linhas celulares estavelmente transfectadas

Para a construção de plasmídeos de expressão, as seqüências codificadoras de TAAR 1 humano, de rato e camundongos foram ampliadas a partir de DNA genômico essencialmente conforme descrito por Lindemann et al. [14]. O sistema Expand High Fidelity PCR System (Roche Diagnostics) foi empregado com 1,5 mM de Mg^{2+} e produtos PCR purificados foram clonados no vetor pCR2.1-TOPO (Invitrogen) seguindo as instruções do fabricante. Os produtos PCR foram subclonados no vetor pIRESneo2 (BD Clon-

tech, Palo Alto, Califórnia), e vetores de expressão foram verificados em seqüência antes da introdução em linhas celulares.

Células HEK293 (ATCC Nº CRL-1573) foram cultivadas essencialmente conforme descrito por Lindemann et al. (2005). Para a geração de linhas celulares estavelmente transfectadas, células HEK293 foram transfectadas com os plasmídeos de expressão pIRESneo2 contendo as seqüências codificadoras TAAR (descritas acima) com Lipofectamine 2000 (Invitrogen) de acordo com as instruções do fabricante, e 24 horas pós-transfecção o meio de cultura foi suplementado com 1 mg/ml de G418 (Sigma, Buchs, Suíça). Após um período de cultura de cerca de 10 dias, clones foram isolados, expandidos e testados quanto à sensibilidade a aminas-traço (todos os compostos comprados da Sigma) com o sistema cAMP Biotrak Enzyme immunoassay (EIA) System (Amersham) seguindo o procedimento de não-acetilação EIA fornecido pelo fabricante. Linhas celulares monoclonais que mostraram um EC_{50} estável por um período de cultura de 15 passagens foram usadas para todos os estudos subseqüentes.

Preparação da membrana e ligação radioligando

Células em confluência foram enxagüadas com solução salina de fosfato gelada sem Ca^{2+} e Mg^{2+} contendo 10 mM de EDTA e peletizadas por centrifugação a 1000 rpm por 5 min. a 4°C. O pélete foi então lavado duas vezes com solução salina tamponada de fosfato gelada e pelota celular foi congelado imediatamente por imersão em nitrogênio líquido e armazenada até o uso a -80°C. O pélete celular foi então suspenso em 20 ml de HEPES-NaOH (20 mM), pH 7,4 contendo 10 mM de EDTA, e homogeneizada com um Polytron (PT 3000, Kinematica) a 10.000 rpm por 10 s. O homogenado foi centrifugado a 48.000×*g* por 30 min. a 4 °C e o pélete foi ressuspenso em 20 ml HEPES-NaOH (20 mM), pH 7,4 contendo 0,1 mM de EDTA (solução tampão A), e homogenada com um Polytron a 10.000 rpm por 10 s. O homogenado foi então centrifugado a 48.000×*g* por 30 min. a 4°C e o pélete foi ressuspenso em 20 ml de solução tampão A, e homogeneizada com um Polytron a 10.000 rpm por 10 s. A concentração de proteína foi determinada pelo método de Pierce (Rockford, IL). O homogenado foi então centri-

fugado a 48.000×*g* por 10 min. a 4 °C, ressuspenso em HEPES-NaOH (20 mM), pH 7,0 incluindo $MgCl_2$ (10 mM) e $CaCl_2$ g proteína por ml e (2 mM) (solução tampão B) a 200 homogeneizado com um Polytron a 10.000 rpm por 10 s.

O ensaio de ligação foi realizado a 4 °C em um volume final de 1 ml, e com um tempo de incubação de 30 minutos. O radioligando [^{3}H]-rac-2-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)-2-imidazolina foi empregado a uma concentração igual ao valor calculado K_d de 60 nM para originar uma ligação em torno de 0,1 % da concentração total adicionada de radioligando, e uma ligação específica que representou aproximadamente 70 - 80 % da ligação total. Ligação não específica foi definida como a quantidade de [^{3}H]-rac-2-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)-2-imidazolina ligada na presença do ligando apropriado não rotulado (10µM). Ligandos que competem foram testados em uma ampla faixa de concentrações (10 pM - 30 µM). A concentração final do teste de sulfóxido de dimetila foi de 2%, e ela não afetou a ligação radioligando. Cada experimento foi realizado em duplicata. Todas as incubações terminaram por uma rápida filtração através de 96 placas UniFilter (Packard Instrument Company) e filtro de vidro GF/C, pré-embebido por pelo menos 2 h em polietilenoimina 0,3%, e usando um Filtermate 96 Cell Harvester (Packard Instrument Company). Os tubos e filtros foram então lavados 3 vezes com frações de tamponador B frio de 1 ml. Filtros não foram secados e embebidos em Ultima gold (45 µl/cavidade, Packard Instrument Company) e radioatividade ligada foi contada por um contador TopCount Microplate Scintillation Counter (Packard Instrument Company).

Os compostos preferidos mostram em um TAAR1 de camundongo um valor de Ki na faixa de 0,03 - 0,050 µM, conforme mostrado na tabela abaixo.

Exemplo	Ki	Exemplo	Ki	Exemplo	Ki	Exemplo	Ki
1	0,049	20	0,018	41	0,0461	67	0,0276
2	0,012	25	0,043	46	0,0078	69	0,0026
4	0,028	26	0,010	49	0,0009	70	0,0038
5	0,036	27	0,034	50	0,0202	71	0,0391
6	0,022	29	0,004	51	0,0093	72	0,0127
7	0,032	30	0,020	572	0,0056	73	0,0117

12	0,019	31	0,016	57	0,0108	74	0,0037
14	0,004	33	0,003	58	0,0098	78	0,0179
15	0,019	39	0,029	60	0,0276	79	0,0056
17	0,011	40	0,003	61	0,0115	80	0,0139

Os compostos de fórmula I e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos sais dos compostos de fórmula I podem ser empregados como medicamentos, por exemplo na forma de preparações farmacêuticas. As preparações farmacêuticas podem ser administradas oralmente, por exemplo na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas, cápsulas de gelatina duras e macias, soluções, emulsões ou suspensões. A administração pode, entretanto, também ser efetuada retalmente, por exemplo na forma de supositórios, parenteralmente, por exemplo na forma de soluções para injeção.

Os compostos de fórmula I podem ser processados com veículos orgânicos ou inorgânicos farmaceuticamente inertes, para a preparação de produtos farmacêuticos. Lactose, amido de milho ou seus derivados, talco, ácidos esteáricos ou seus sais e similares podem ser empregados, por exemplo, tais como veículos para comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas e cápsulas de gelatina duras. Veículos apropriados para cápsulas de gelatina macias são, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras, polióis semi-sólidos e líquidos e similares. Dependendo da natureza da substância ativa, nenhum veículo, entretanto, é requisitado, no caso das cápsulas de gelatina macia. Veículos apropriados para a preparação de soluções e xaropes são, por exemplo, água, polióis, glicerol, óleo vegetal e similares. Veículos apropriados para supositórios são, por exemplo, óleos naturais ou óleos endurecidos, ceras, gorduras, polióis semi-líquidos ou líquidos e similares.

Os preparados farmacêuticos podem, além disso, conter conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes umectantes, emulsificantes, adoçantes, colorantes, flavorizantes, sais para variar a pressão osmótica, tampões, agentes mascaradores ou antioxidantes. Eles também ainda podem conter outras substâncias terapeuticamente valiosas.

Medicamentos contendo um composto de fórmula I ou um seu

sal farmaceuticamente aceitável e um veículo terapeuticamente inerte são também um objeto da presente invenção, assim como é um processo para sua produção, que compreende a ligação em ponte de um ou mais compostos de fórmula I e/ou sais ácidos de adição farmaceuticamente aceitáveis e, se desejado, uma ou mais outras substâncias terapeuticamente valiosas, em uma forma de administração galênica, junto com um ou mais veículos terapeuticamente inertes.

As indicações mais preferidas de acordo com a presente invenção são aquelas que incluem distúrbios do sistema nervoso central, por exemplo o tratamento ou prevenção da depressão, psicose, mal de Parkinson, ansiedade e distúrbio de hiperatividade com déficit de atenção (ADHD).

A dosagem pode variar dentro de amplos limites e terá, é claro, que ser ajustada às exigências individuais em cada caso particular. No caso de administração oral, a dosagem para adultos pode variar de cerca de 0,01 mg até cerca de 1000 mg por dia de um composto de fórmula geral I ou da quantidade correspondente de um seu sal farmaceuticamente aceitável. A dosagem diária pode ser administrada como uma dose simples ou em doses divididas, e além disso o limite superior também pode ser excedido quando acredita-se que isto é indicado.

Formulação de Comprimido (Granulação Úmida)

Item	Ingredientes	mg/comprimido			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Composto de fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactose Anidro DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	Celulose microcristalina	30	30	30	150
5.	Estearato de magnésio	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

Procedimento de Fabricação

1. Misture os itens 1, 2, 3 e 4 e o granulado com água purificada.
2. Seque os grânulos a 50°C.
3. Passe os grânulos através do equipamento apropriado de trituração.
4. Adicione o item 5 e misture por três minutos; comprima em uma prensa apropriada.

Formulação da Cápsula

Item	Ingredientes	mg/cápsula			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Composto da fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactose hidratada/aquosa	159	123	148	---
3.	Amido de milho	25	35	40	70
4.	Talco	10	15	10	25
5.	Estearato de mágnésio	1	2	2	5
	Total	200	200	300	600

Procedimento de Fabricação

1. Misture os itens 1, 2 e 3 em um misturador apropriado por 30 minutos.
2. Adicione os itens 4 e 5 e misture por 3 minutos.
3. Preencha em uma cápsula.

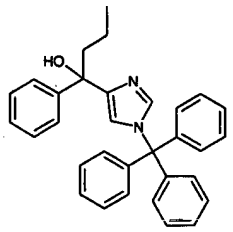
Experimentos

Os seguintes exemplos ilustram a invenção mas não são pretendidos como limitantes de seu escopo.

Exemplo 1

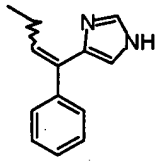
rac-4-(1-Fenil-butil)-1H-imidazol

a) rac-1-Fenil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-butan-1-ol



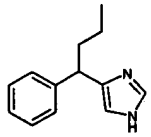
A uma solução de 200 mg (0,46 mmol) de 4-iodo-1-tritil-imidazol em 3 ml de diclorometano anidro adicionou-se à temperatura ambiente 0,16 ml (0,48 mmol) de brometo de etil magnésio 3M em éter dietílico. A mistura foi agitada por 1 hora, depois uma solução de 55 mg (0,37 mmol) de 1-fenil-butan-1-ona em 0,1 ml de diclorometano anidro foi adicionada em uma porção e a mistura de reação foi agitada por 16 horas. Cloreto de amônio aquoso saturado (5 ml) foi então adicionado à mistura de reação e o total foi extraído com diclorometano (3 x 5 ml). A fase orgânica foi lavada com água (3 x 5 ml), depois salmoura (3 x 5 ml), secada em $MgSO_4$, concentrada e purificada por HPLC preparatório para originar 90 mg de rac-1-fenil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-butan-1-ol como um óleo incolor: EM (ISP): 459,0 $((M+H)^{+\cdot})$; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 0,80 (3H, t, CH_3), 1,30 (2H, m), 2,05 (2H, m, CH_2), 3,45 (1H, s, br, OH), 6,70 (1H, s), 7,05-7,45 (21H, m).

b) (E/Z-)-4-(1-Fenil-but-1-enil)-1H-imidazol



A uma solução de 81 mg (0,182 mmol) de rac-1-fenil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-butan-1-ol em 10 ml de ácido trifluoracético/diclorometano (1:1) adicionou-se 85 mg de trietil silano (115μl, 0,79 mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi aquecida até o refluxo por 16 horas e monitorada por HPLC. Uma vez todo o material de partida tenha sido consumido, a mistura de reação foi evaporada até a secagem. O resíduo obtido foi dissolvido em diclorometano e extraído com HCl a 1M (3 x 10 ml). A fase aquosa foi combinada, lavada com diclorometano (10 ml) depois neutralizada até o pH 7 com NaOH a 1M e extraída com diclorometano (3 x 10 ml). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura (3 x 10 ml), secada em $MgSO_4$ e evaporada para originar 33 mg (98%) de (E/Z-)-4-(1-fenil-but-1-enil)-1H-imidazol como um óleo incolor que não necessitou de maior purificação. LC @ 215 nm, Rt 1,07 & 1,09 (Isômeros E e Z): 95%; EM (ISP): 199.0 ($(M+H)^+$); ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, isômeros E e Z): 0,85-1,10 (2H, t, CH_3 e 1H, t, CH_3). 2,00-2,30 (1,4H, m, CH_2 e 0,6H, m, CH_2), 5,95 (1H, t), 7,00 (1H, s), 7,15-7,40 (5H, m), 7,55 (1H, s).

c) rac-4-(1-Fenil-butil)-1H-imidazol

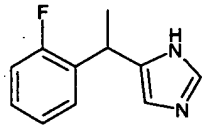


Uma solução de 33 mg (0,18 mmol) de (E/Z-)-4-(1-fenil-but-1-enil)-1H-imidazol em 5 ml de acetato de etila foi adicionada a 10mg de Pd/C 10% sob uma atmosfera de nitrogênio. A atmosfera de nitrogênio foi evacuada e substituída por hidrogênio e a mistura de reação foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente e monitorada por HPLC até que todo o material de partida estivesse consumido. A atmosfera de hidrogênio foi substituída por nitrogênio e a mistura de reação foi filtrada através de celite®. A celite® foi então lavada com acetato de etila (3 x 5 ml). O produto filtrado foi e-

vaporado e o resíduo obtido foi re-dissolvido em 5 ml de diclorometano e extraído com HCl a 1M (3 x 5 ml). A fase aquosa foi combinada e lavada com diclorometano (5 ml) depois foi neutralizada até o pH 7 com NaOH a 1M e extraída com diclorometano (3 x 5 ml). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura (3 x 5 ml), secada em $MgSO_4$ e evaporada para originar o alcano bruto como um óleo. O alcano foi purificado por HPLC preparatório para originar 8 mg de (22%) rac-4-(1-fenil-butil)-1H-imidazol como um sólido incolor. LC @ 215 nm; Rt 1,21: 100%, EM (ISP): 201,0 $((M+H)^{+\cdot})$; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 0,90 (3H, t, CH_3), 1,10 (2H, m, CH_2), 2,00 (2H, m, CH_2), 3,97 (1H, t), 6,89 (1H, s), 7,15-7,35 (5H, m), 7,97 (1H, s) 9,45 (1H, s, br, NH).

Exemplo 2

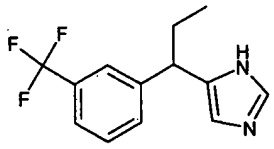
rac-4-[1-(2-Flúor-fenil)-etil]-1H-imidazol



rac-4-[1-(2-Flúor-fenil)-etil]-1H-imidazol foi preparada a partir de 1-(2-flúor-fenil)-etanona seguindo o procedimento descrito no exemplo 1): pó incolor, EM (ISP): 191,0 $((M+H)^{+})$.

Exemplo 3

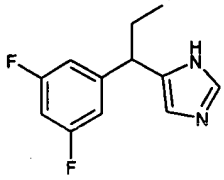
rac-4-[1-(3-Trifluormetil-fenil)-propil]-1H-imidazol



rac-4-[1-(3-Trifluormetil-fenil)-propil]-1H-imidazol foi preparado a partir de 1-(3-Trifluormetil-fenil)-propan-1-ona seguindo o procedimento descrito no exemplo 1): pó incolor; EM (ISP): 255,0 $((M+H)^{+\cdot})$.

Exemplo 4

rac-4-[1-(3,5-Diflúor-fenil)-propil]-1H-imidazol

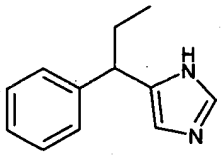


rac-4-[1-(3,5-Diflúor-fenil)-propil]-1H-imidazol foi preparada a partir de 1-(3,5-

diflúor-fenil)-propan-1-ona seguindo o procedimento descrito no exemplo 1): pó incolor; EM (ISP): 223,0 ($(M+H)^{+\cdot}$).

Exemplo 5

rac-4-(1-Fenil-propil)-1H-imidazol



Via A (PROCEDIMENTO 1):

rac-4-(1-Fenil-propil)-1H-imidazol foi preparado a partir de propiofenona seguindo o procedimento descrito no exemplo 1): pó incolor; EM (ISP): 187,0 ($(M+H)^{+\cdot}$).

Via B (PROCEDIMENTO 3):

a) A uma solução de 0,30 g (1,71 mmol) de 1-(dimetilsulfamoil)-imidazol em 10 ml de tetrahidrofurano adicionou-se 1,2 ml (1,88 mmol) de uma solução de butil lítio 1,6M em hexano a -75°C. Após agitação por 15 min. adicionou-se 0,30 g (2 mmols) de cloreto de terc-butildimetilsilila a -75°C e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. A mistura foi resfriada novamente a -75°C e adicionou-se 1,2 ml (1,88 mmol) de uma solução de butil lítio a 1,6M em hexano. Após agitação por 30 min. adicionou-se 0,36 g (2,14 mmols) de brometo de benzila a -75°C e permitiu-se que a mistura atingisse a temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi repartida entre água e diclorometano, re-extraída com cloreto de diclorometano e as camadas orgânicas combinadas foram secadas em $MgSO_4$, filtradas e evaporadas.

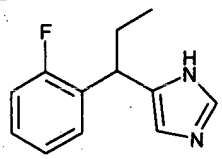
b) Para a etapa de α-alquilação uma quantidade de 400 mg (1,05 mmol) do resíduo foi dissolvida em 3 ml de tetrahidrofurano, e adicionou-se gota a gota a uma solução recentemente preparada de lítio diisopropilamida em tetrahidrofurano (de 0,72 ml de BuLi a 1,6M e 0,128 mg de diisopropilamina). Depois da agitação por 1 h a -75°C, adicionou-se 0,197 g (1,26 mmol) de iodeto de etila, e agitou-se continuamente durante a noite à temperatura ambiente. Uma solução saturada de NH_4Cl foi adicionada para extinguir a reação. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 vezes)

e os extratos orgânicos combinados foram secados em $MgSO_4$, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia de instântanea (sílica-gel, hexanos/acetato de etila 2:1) para render 155 mg (36%) de dimetilamida de ácido 2-(terc-butil-dimetil-silanil)-4-(1-fenil-propil)-imidazol-1-sulfônico como um óleo incolor.

c) Para remover grupos de proteção, a quantidade de 155 mg (0,38 mmol) de dimetilamida de ácido 2-(terc-butil-dimetil-silanil)-4-(1-fenil-propil)-imidazol-1-sulfônico foi dissolvida em 10 ml de ácido clorídrico 1,5N e refluxada por 1h. A solução resfriada foi ajustada até o pH > 8 com amônia 25% aquosa e a solução foi extraída com diclorometano (2 vezes). As camadas orgânicas combinadas são secadas em $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia por instântanea (sílica-gel, diclorometano/metanol/amônia aquosa conc. = 90:10:1) para render 71 mg (99%) de rac-4-(1-fenil-propil)-1H-imidazol como um sólido esbranquiçado: EM (ISP): 187,1 $((M+H)^{+\cdot})$.

Exemplo 6

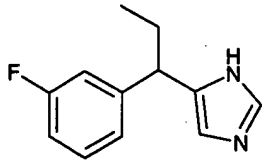
rac-4-[1-(2-Flúor-fenil)-propil]-1H-imidazol



rac-4-[1-(2-Flúor-fenil)-propil]-1H-imidazol foi preparado a partir de 1-(2-flúor-fenil)-propan-1-ona seguindo o procedimento descrito no exemplo 1): pó incolor; EM (ISP): 205,0 $((M+H)^{+\cdot})$.

Exemplo 7

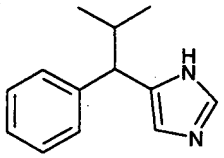
rac-4-[1-(3-Flúor-fenil)-propil]-1H-imidazol



rac-4-[1-(3-Flúor-fenil)-propil]-1H-imidazol foi preparada a partir de 1-(3-flúor-fenil)-propan-1-ona seguindo o procedimento descrito no exemplo 1): pó incolor; EM (ISP): 205,1 $((M+H)^{+\cdot})$.

Exemplo 8

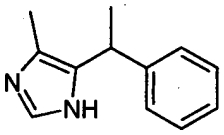
rac-4-(2-Metil-1-fenil-propil)-1H-imidazol



rac-4-(2-Metil-1-fenil-propil)-1H-imidazol foi preparado a partir de 2-metil-1-fenil-propan-1-ona seguindo o procedimento descrito no exemplo 1): pó incolor; EM (ISP): 201,0 ($(M+H)^{+\cdot}$).

Exemplo 9

rac-4-Metil-5-(1-fenil-etil)-1H-imidazol

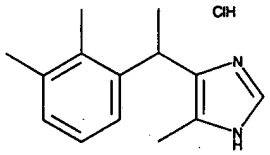


ClH

Uma solução de brometo de fenil-magnésio a 3,0 M (1,3 ml, 4 mmols) em éter foi adicionada a uma solução de 0,25 g (2,0 mmols) de 4-acetil-5-metil-imidazol em 20 ml de tetrahidrofurano seco à temperatura ambiente. A mistura foi refluxada por 2 h. Os solventes são evaporados e os orgânicos são extraídos duas vezes com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados são concentrados e o resíduo foi purificado por cromatografia de instântanea (sílica-gel, diclorometano/metanol 95:5) para render um produto contendo principalmente 1-(5-metil-3H-imidazol-4-il)-1-fenil-etanol. Este produto foi dissolvido em 20 ml de etanol/acetato de etila (1:1) e adicionou-se 0,5 ml de ácido clorídrico a 10M. A mistura foi hidrogenada (5% Pd/C; 0,07 g; 0,4 mPa (4 bar) H_2, 50°C) por 4 h. Depois a mistura foi filtrada através de celite®, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi repartido entre uma solução aquosa de carbonato de potássio e acetato de etila. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio e evaporada para render um óleo amarelo que foi purificado por cromatografia de instântanea (sílica-gel, diclorometano/metanol 95:5). À amina adicionou-se uma quantidade equimolar de ácido clorídrico em etanol (5M). Por diluição com éter, cloridrato de 4-metil-5-(1-fenil-etil)-1H-imidazol foi precipitado como um sólido incolor que foi filtrado (45 mg, 12%); EM (EI): 186,1 ($M^{+\cdot}$), 171,1 ($((M-CH_3)^{+\cdot}$), 100%).

Exemplo 10

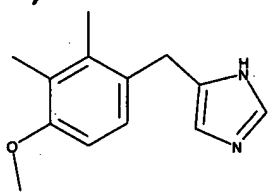
Cloridrato de rac-4-[1-(2,3-Dimetil-fenil)-etil]-5-metil-1H-imidazol ou tautômero



Cloridrato de rac-4-[1-(2,3-Dimetil-fenil)-etil]-5-metil-1H-imidazol foi obtido em rendimento comparável seguindo o procedimento descrito para o exemplo 9 usando brometo de 2,3- dimetilfenil-magnésio em vez de brometo de fenilmagnésio. EM (EI): 214,1 ($M^{+\cdot}$), 199,1 ((($M-CH_3$)$^{+\cdot}$), 100%) .

Exemplo 11

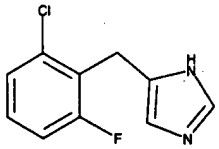
4-(4-Metóxi-2,3-dimetil-benzil)-1H-imidazol



4-(4-Metóxi-2,3-dimetil-benzil)-1H-imidazol, EM (ISP): 217,2 ($M+H^+$), foi obtido com rendimento comparável analogamente ao procedimento descrito para o exemplo 5 Via B usando na etapa a) cloridrato de 4-metóxi-2,3-dimetilbenzila em vez de brometo de benzila diretamente seguido pela etapa c) de desproteção.

Exemplo 12

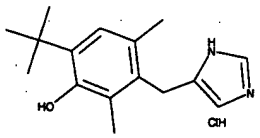
4-(2-Cloro-6-flúor-benzil)-1H-imidazol



4-(2-Cloro-6-flúor-benzil)-1H-imidazol, EM (ISP): 210,3 ((M+H)$^{+\cdot}$), foi obtido em rendimento comparável analogamente ao procedimento descrito para o exemplo 5 Via B usando na etapa a) brometo de 2-cloro-6-fluorobenzila em vez de brometo de benzila diretamente seguido da etapa c) de desproteção.

Exemplo 13

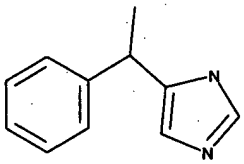
Cloridrato de 6-terc-butil-3-(3H-imidazol-4-ilmetil)-2,4-dimetil-fenol



O composto do título, EM (ISP): 259,2 ($(M+H)^+$), foi obtido com rendimento comparável analogamente ao procedimento descrito para o exemplo 5 Via B usando na etapa a) cloreto de 4-terc-butil-3-hidróxi-2,6-dimetil-benzila em vez de brometo de benzila diretamente seguido da etapa c) de desproteção.

Exemplo 14

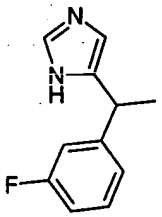
rac-4-(1-Fenil-etil)-1H-imidazol



O composto do título, EM (EI): 172,1 ($M^{+\cdot}$), 157,1 ($((M-CH_3)^{+\cdot}$), 100%) foi obtido em rendimento comparável analogamente ao procedimento descrito para o exemplo 5 Via B usando na etapa b) iodeto de metila em vez de iodeto de metila.

Exemplo 15

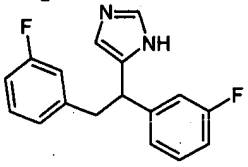
rac-4-[1-(3-Flúor-fenil)-etil]-1H-imidazol



O composto do título, EM (ISP): 191,1 ($M+H^+$), foi obtido em rendimento comparável analogamento ao procedimento descrito para o exemplo 5 Via B usando na etapa a) brometo de 3-fluorobenzila em vez de brometo de benzila e na etapa b) iodeto de metila em vez de iodeto de etila.

Exemplo 16

rac-4-[1,2-Bis-(3-flúor-fenil)-etil]-1H-imidazol

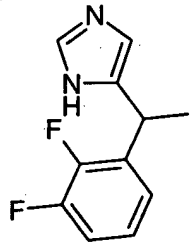


O composto do título, EM (ISP): 285,0 ($M+H^+$), foi obtido em ren-

dimento comparável analogamente ao procedimento descrito para o exemplo 5 Via B usando na etapa a) brometo de 3-fluorobenzila em vez de brometo de benzila e na etapa b) brometo de 3-fluorobenzila em vez de iodeto de etila.

Exemplo 17

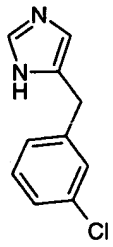
rac-4-[1-(2,3-Diflúor-fenil)-etil]-1H-imidazol



O composto do título, EM (EI): 208,1 ($M^{+\cdot}$) foi obtido em rendimento comparável analogamente ao procedimento descrito para o exemplo 5 Via B usando na etapa a) brometo de 2,3-difluorbenzila em vez de brometo de benzila e na etapa b)iodeto de metila em vez de iodeto de etila.

Exemplo 18

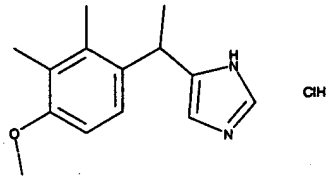
4-(3-Cloro-benzil)-1H-imidazol



O composto do título, EM (ISP): 193,4 ($M+H^+$), foi obtido em rendimento comparável analogamente ao procedimento descrito para o exemplo 5 Via B usando na etapa a) brometo de 3-clorobenzila em vez de brometo de benzila diretamente seguido pela etapa c) de desproteção.

Exemplo 19

Cloridrato de rac-4-[1-(2,3-Dimetil-4-metóxi-fenil)-etil]-1H-imidazol

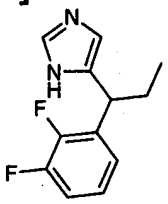


O composto do título, EM (ISP): 230,2 ($M+H^+$), foi obtido em rendimento comparável ao procedimento descrito para o exemplo 5 Via B usan-

do na etapa a) cloreto de 2,3-dimetil-4-metoxibenzila em vez de brometo de benzila e na etapa b) iodeto de metila em vez de iodeto de etila.

Exemplo 20

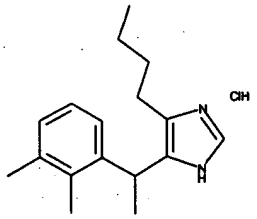
rac-4-[1-(2,3-Diflúor-fenil)-propil]-1H-imidazol



O composto do título, EM (EI): 222,1 (M^+), 193,1 (($(M-C_2H_5)^{+\cdot}$), 100%) foi obtido em rendimento comparável analogamente ao procedimento descrito para o exemplo 5 Via B usando na etapa a) cloreto de 2,3-diflúor-benzila em vez de brometo de benzila.

Exemplo 21

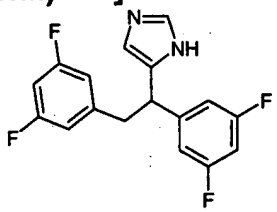
Cloridrato de rac-4-[1-(2,3-dimetil-fenil)-etil]- 5-butil-1H-imidazol ou tautômero



O composto do título, EM (ISP): 257,2 ($M+H^+$),foi obtido em rendimento comparável analogamente ao procedimento descrito para o exemplo 9 usando brometo de 2,3-dimetil-fenilmagnésio em vez de brometo de fenilmagnésio e 4-acetil-5-butilimidazol em vez de 4-acetil-5-metilimidazol.

Exemplo 22

rac-4-[1,2-Bis-(3,5-diflúor-fenil)-etil]-1H-imidazol

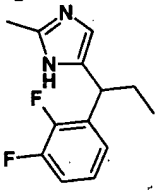


O composto do título, EM (ISP): 321,1 ($M+H^+$), foi obtido em rendimento comparável analogamente ao procedimento descrito para o exemplo 5 Via B usando na etapa a) brometo de 3,5-difluorbenzila em vez de

brometo de benzila e na etapa b) brometo de 3,5-difluorbenzila em vez de iodeto de etila.

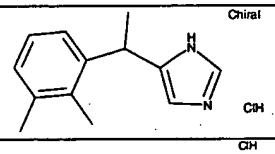
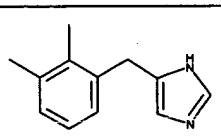
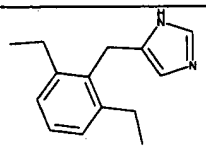
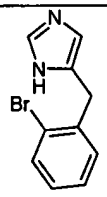
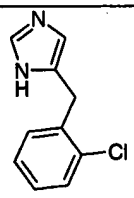
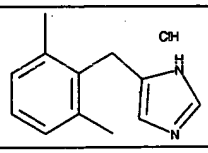
Exemplo 23

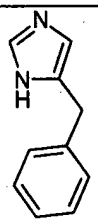
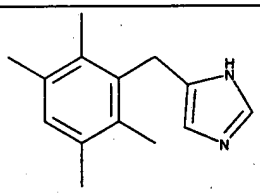
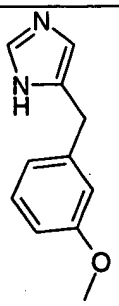
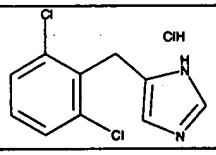
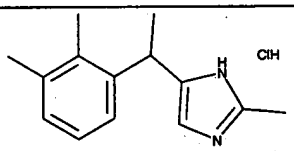
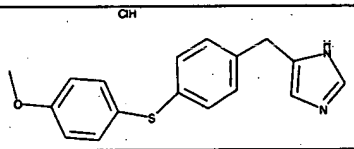
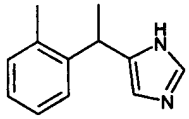
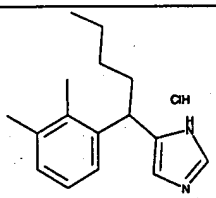
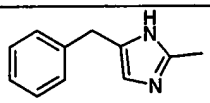
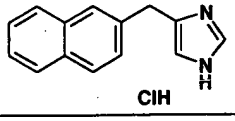
rac-5-[1-(2,3-Diflúor-fenil)-propil]-2-metil-1H-imidazol ou tautômero

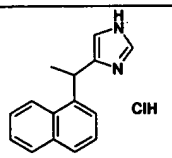
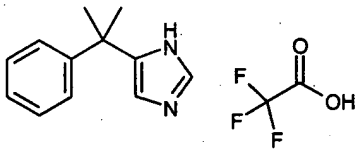
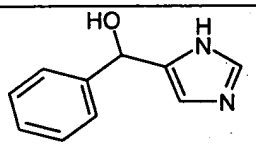
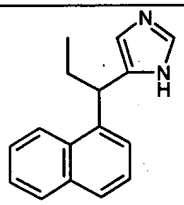


O composto do título, EM (EI): 236,1 ($M^{+\cdot}$), 207,1 ((($M-C_2H_5$)$^+$), 100%) foi obtido analogamente ao procedimento descrito para o exemplo 5 Via B usando 1-(dimetilsulfamoil)-2-metil-imidazol em vez de 1-(dimetil-sulfamoil)-imidazol e brometo de 2,3-difluorbenzila em vez de brometo de benzila na etapa a).

Compostos Conhecidos:

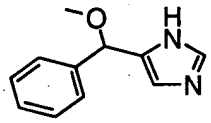
Exemplo Nº	Estrutura	Nome
24		(S)-4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol; Dexmedetomidina
25		4-(2,3-Dimetil-benzil)-1H-imidazol; Detomidina
26		4-(2,6-Dietil-benzil)-1H-imidazol
27		4-(2-Bromo-benzil)-1H-imidazol
28		4-(2-Cloro-benzil)-1H-imidazol
29		4-(2,6-Dimetil-benzil)-1H-imidazol

30		4-Benzil-1H-imidazol
31		4-(2,3,5,6-Tetrametil-benzil)-1H-imidazol
32		4-(3-Metóxi-benzil)-1H-imidazol
33		4-(2,6-Dicloro-benzil)-1H-imidazol
34		rac-4-[1-(2,3-Dimetil-fenil)-etil]-2-metil-1H-imidazol ou tautômero
35		4-[4-[(4-metoxifenil)-sulfanil]-benzil]-1H-imidazol
36		rac-4-[1-(2-Metil-fenil)-etil]-1H-imidazol
37		rac-4-[1-(2,3-Dimetil-fenil)-pentil]-1H-imidazol
38		4-Benzil-2-metil-1H-imidazol ou tautômero
39		4-Naftaleno-2-ilmetil-1H-imidazol

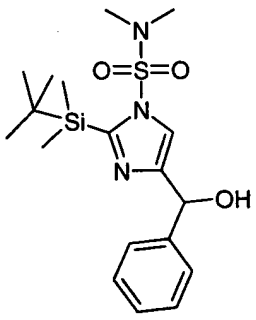
40		rac-4-(1-Naftaleno-1-il-etil)-1H-imidazol
41		triflúor-acetato de 5-(1-metil-1-fenil-etil)-1H-imidazol
42		(3H-Imidazol-4-il)-fenil-metanol
43		4-(1-Naftaleno-1-il-propil)-1H-imidazol

Exemplo 44

rac-5-(Metóxi-fenil-metil)-1H-imidazol



a) dimetilamida de ácido 2-(terc-butil-dimetil-silanil)-4-(hidróxi-fenil-metil)-imidazol-1-sulfônico



A uma solução de 0,30 g (1,71 mmol) de 1-(dimetilsulfamoil)-imidazol em 10 ml de tetrahidrofurano foram adicionados 1,2 ml (1,88 mmol) de uma solução de butil lítio a 1,6M em hexano a -75°C. Após agitação por 15 min. adicionou-se 0,30 g (2 mmols) de cloreto de terc-butildimetilsilila a -75°C e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. A mistura foi resfriada novamente a -75°C e adicionou-se 1,2 ml (1,88 mmol) de uma solução de butil lítio 1,6M em hexano. Depois de agitação por 30 minutos adi-

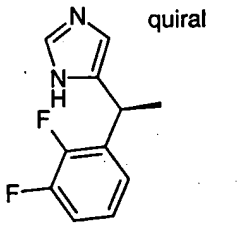
cionou-se 0,22 ml (2,14 mmol) de benzaldeído a -75°C e permitiu-se que a mistura atingisse a temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi repartida entre água e diclorometano, re-extraída com diclorometano e as camadas orgânicas combinadas foram secadas em $MgSO_4$, filtradas e evaporadas para render 0,73 g de um óleo amarelo, que foi usado diretamente na próxima etapa, EM (EI): 338,1 $((M\text{-}tBu)^{+\cdot})$.

b) rac-5-(metóxi-fenil-metil)-1H-imidazol

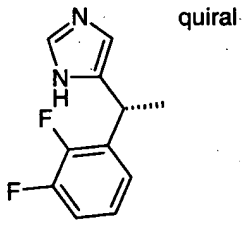
Um fluxo suave de gás HCl foi borbulhado através de uma solução de refluxo de dimetilamida de ácido 2-(terc-butil-dimetil-silanil)-4-(hidróxi-fenil-metil)-imidazol-1-sulfônico (0,2 g, 0,51 mmol) em metanol (5 ml) por 1 hora. O solvente foi evaporado e uma solução de hidróxido de sódio foi adicionada. A mistura foi extraída com diclorometano (2 vezes). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de instântanea (sílica-gel, diclorometano/metanol/amônia aquosa conc. = 90:10:1) para produzir 25 mg (26%) de rac-5-(hidróxi-fenil-metil)-1H-imidazol, EM (EI): 174,1 $((M^{+\cdot})$ e 5 mg (5%) de rac-5-(metóxi-fenil-metil)-1H-imidazol como um óleo incolor: EM (ISP): 189,1 $((M+H)^{+\cdot})$.

Exemplos 45 e 46

4-[(S)-1-(2,3-Diflúor-fenil)-etil]-1H-imidazol e 4-[(R)-1-(2,3-diflúor-fenil)-etil]-1H-imidazol



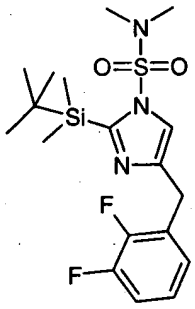
quiral



quiral

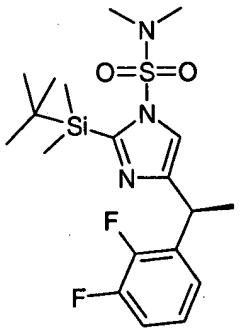
e

a) Dimetilamida de ácido 2-(terc-butil-dimetil-silanil)-4-(2,3-diflúor-benzil)-imidazol-1-sulfônico

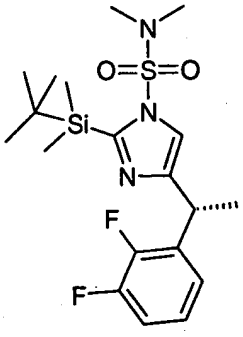


A uma solução de 4,2 g de (14,5 mmols) de dimetilamida de ácido 2-(terc-butil-dimetil-silanil)-imidazol-1-sulfônico em 50 ml de tetrahidrofurano adicionou-se 10,9 ml (17,4 mmols) de uma solução de butil lítio 1,6M em hexano a -75°C. Após agitação por 20 minutos adicionou-se 3,6 g (17,4 mmols) de brometo de 2,3-difluorbenzila a -75°C e permitiu-se que a mistura atingisse a temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi separada em água e acetato de etila, re-extraída com acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas foram secadas em $MgSO_4$, filtradas e evaporadas. O resíduo foi purificado por cromatografia de instântanea (sílica-gel, hexano/ acetato de etila = 4:1) para render 3,0g (49%) de dimetilamida de ácido 2-(terc-butil-dimetil-silanil)-4-(2,3-diflúor-benzil)-imidazol-1-sulfônico como um sólido amarelo-claro; EM (ISP): 416,1 ($(M+H)^{+\cdot}$).

b) (-)- e (+)-dimetilamida de ácido 2-(terc-butil-dimetil-silanil)-4-[1-(2,3-diflúor-fenil)-etil]-imidazol-1-sulfônico



quiral



quiral

e

Uma quantidade de 2,9 g (7,0 mmols) de dimetilamida de ácido 2-(terc-butil-dimetil-silanil)-4-(2,3-diflúor-benzil)-imidazol-1-sulfônico foi dissolvida em 30 ml de tetrahidrofurano e adicionada gota a gota a uma solução recentemente preparada de diisopropilamida de lítio em tetrahidrofurano (de 6,54 ml de BuLi 1,6M e 1,06 g diisopropilamina). Após agitação por 1 h a -

75°C, 1,14 g (8,0 mmols) iodeto de metila foi adicionado, e a agitação foi continuada durante a noite à temperatura ambiente. Água foi adicionada para extinguir a reação. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 vezes) e os extratos orgânicos combinados foram secados em $MgSO_4$, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia de instântanea (sílica-gel, hexanos/acetato de etila 4:1) para render 2,47 g de dimetilamida de ácido rac-2-(terc-butil-dimetil-silanil)-4-[1-(2,3-diflúor-fenil)-etil]-imidazol-1-sulfônico (EM (ISP): 430,3 ($(M+H)^{+\cdot}$), óleo amarelo-claro). Este material foi separado por cromatografia por coluna quiral (Quiral OD, isopropanol/heptano = 2:98) para render 0,785 g (26%) de (+)dimetilamida de ácido -2-(terc-butil-dimetil-silanil)-4-[1-(2,3-diflúor-fenil)-etil]-imidazol-1-sulfônico e 0,946 g (32%) de (+)dimetilamida de ácido -2-(terc-butil-dimetil-silanil)-4-[1-(2,3-diflúor-fenil)-etil]-imidazol-1-sulfônico.

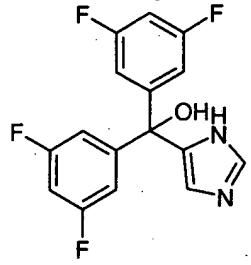
c) 4-[(S)-1-(2,3-Diflúor-fenil)-etil]-1H-imidazol e 4-[(R)-1-(2,3-diflúor-fenil)-etil]-1H-imidazol

(+)-Dimetilamida de ácido 2-(terc-butil-dimetil-silanil)-4-[1-(2,3-diflúor-fenil)-etil]-imidazol-1-sulfônico (350 mg, 0,81 mmol) foi dissolvida em 10 ml de ácido clorídrico 1,5N e refluxada por 1h. A solução resfriada foi ajustada para o pH > 8 com amônia 25% aquosa e a solução foi extraída com diclorometano (2 vezes). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de instântanea (sílica-gel, diclorometano/metanol/amônia conc. aquosa = 90:10:1) para render 80 mg (47%) de 4-[1-(2,3-diflúor-fenil)-etil]-1H-imidazol (Enanciômero 1) como um sólido esbranquiçado: EM (ISP): 208,9 ($(M+H)^{+\cdot}$), quiral HPLC (Reprosil Quiral-NR; heptano/etanol = 90:10): t_R = 9,9 min.

4-[1-(2,3-Diflúor-fenil)-etil]-1H-imidazol (Enanciômero 2) foi obtido pelo mesmo procedimento da dimetilamida de ácido (-)-2-(terc-butil-dimetil-silanil)-4-[1-(2,3-diflúor-fenil)-etil]-imidazol-1-sulfônico com 73% de rendimento; óleo incolor, EM (ISP): 208,9 ($(M+H)^{+}$), quiral HPLC (Reprosil Quiral-NR; heptano/etanol = 90:10): t_R = 11,1 min.

Exemplo 47

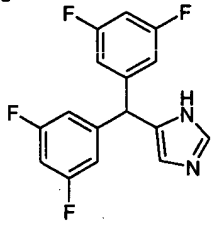
Bis-(3,5-diflúor-fenil)-(1H-imidazol-4-il)-metanol



Metil 4-imidazolcarboxilato 0,80 g (6,34 mmols) foi colocado em um frasco e sob argônio adicionou-se 50 ml (25 mmols) de uma solução de brometo de 3,5-difluorfenilmagnésio 0,5M em tetrahidrofurano. A mistura foi refluxada por 2 horas e depois a maior parte do solvente foi evaporada. Adicionou-se água com resfriamento, e a mistura foi extraída duas vezes com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram concentrados e o resíduo foi purificado por cromatografia por instântanea (sílica-gel, heptano/acetato de etila 8:2) para render 1,5 g (73%) de bis-(3,5-diflúor-fenil)-(1H-imidazol-4-il)-metanol como um sólido branco; EM (ISP): 305,1 $((M-OH)^{+\cdot})$; 323,4 $((M+H)^{+\cdot})$.

Exemplo 48

4-[Bis-(3,5-diflúor-fenil)-metil]-1H-imidazol

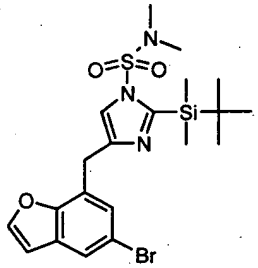


Bis-(3,5-diflúor-fenil)-(1H-imidazol-4-il)-metanol (0,5 g, 1,55 mmol) foi dissolvido em 10 ml de etanol e adicionou-se 0,66 ml de ácido clorídrico 12M. A mistura foi hidrogenada (5% Pd/C; 0,07 g; 10 mPa (100 bar) H_2, 100°C) por 20 h. Depois a mistura foi filtrada através de celite®, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi repartido entre uma solução aquosa de carbonato de potássio e acetato de etila. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia por instântanea (sílica-gel, acetato de etila) para render 0,2 g (42%) de 4-[bis-(3,5-diflúor-fenil)-metil]-1H-imidazol como um sólido branco; EM (ISP): 307,1 $((M+H)^{+\cdot})$.

Exemplo 49

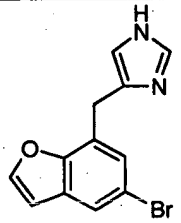
4-(5-Bromo-benzofuran-7-ilmetil)-1-imidazol

a) Dimetilamida de ácido 4-(5-bromo-benzofuran-7-ilmetil)-2-(terc-butil-dimetil-silanil)-imidazol-1-sulfônico



Dimetilamida de ácido 4-(5-bromo-benzofuran-7-ilmetil)-2-(terc-butil-dimetil-silanil)-imidazol-1-sulfônico foi preparada analogamente ao Exemplo 5 (Via B, etapa a), usando 5-bromo-7-bromometil-benzofurano em vez de brometo de benzila: sólido amarelo-claro amorfo; EM (ISP): 500,0 ($(M+H)^{+\cdot}$).

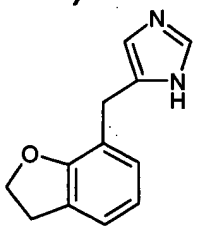
b) 4-(5-Bromo-benzofuran-7-ilmetil)-1-imidazol



4-(5-Bromo-benzofuran-7-ilmetil)-1-imidazol foi preparado analogamente ao Exemplo 5 (Via B, etapa c) a partir de dimetilamida de ácido 4-(5-bromo-benzofuran-7-ilmetil)-2-(terc-butil-dimetil-silanil)-imidazol-1-sulfônico: sólido branco; EM (ISP): 277,0 ($(M+H)^{+\cdot}$).

Exemplo 50

4-(2,3-Dihidro-benzofuran-7-ilmetil)-1-imidazol

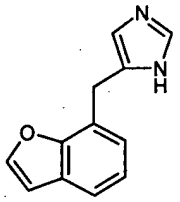


Uma solução de 4-(5-bromo-benzofuran-7-ilmetil)-1-imidazol (21 mg; exemplo 49) em EtOH (2 ml) foi tratada com 10% Pd/C (10 mg) e hidrogenada sob pressão normal por 20 horas. A mistura de reação foi filtrada e

concentrada. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica (Isolute® Flash-NH_2 (Separtis); gradiente: CH_2Cl_2 -> CH_2Cl_2/MeOH 95:5) para originar 4-(2,3-dihidro-benzofuran-7-ilmetil)-1-imidazol (7 mg) como um sólido branco.

Exemplo 51

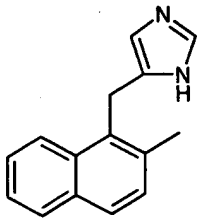
4-Benzofuran-7-ilmetil-1-imidazol



4-Benzofuran-7-ilmetil-1-imidazol foi preparada analogamente ao exemplo 49 partindo de 7-bromometil-benzofurano: sólido amarelo-claro; EM (ISP): 199,1 ($(M+H)^{+\cdot}$).

Exemplo 52

4-(2-Metil-naftalen-1-ilmetil)-1H-imidazol

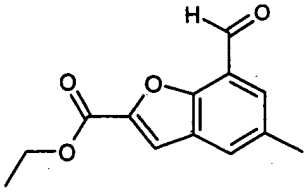


4-(2-Metil-naftalen-1-ilmetil)-1H-imidazol foi preparada em analogia ao exemplo 49 partindo de 1-bromometil-2-metil-naftaleno: sólido branco; EM (ISP): 223,1 ($(M+H)^{+}$).

Exemplo 53

Etil éster de ácido Rac-7-[hidróxi-(1H-imidazol-4-il)-metil]-5-metil-benzofurano-2-carboxílico

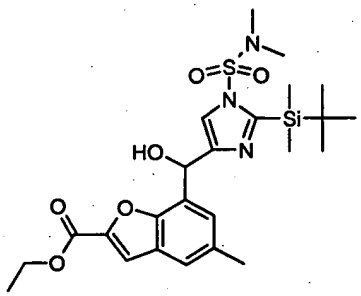
a) Etil éster de ácido 7-formil-5-metil-benzofurano-2-carboxílico



Uma solução de 2-hidróxi-5-metilisoftalaldeído (1 g) em DMF (10 ml) foi tratada sob uma atmosfera de argônio com carbonato de potássio

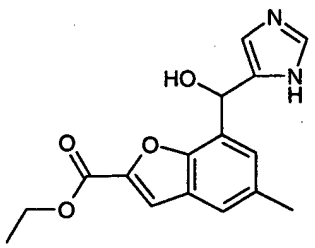
(1,01 g) e bromomalonato de dietila (1,60 g). A mistura de reação foi aquecida a 100°C por 20 horas, depois resfriada até a temperatura ambiente, resfriada bruscamente com água e extraída com EtOAc. Os produtos orgânicos foram secados em $MgSO_4$, filtrados e concentrados para obter etil éster de ácido 7-formil-5-metil-benzofurano-2-carboxílico (1,34 g) como um sólido esbranquiçado. EM (ISP): 233,1 ($(M+H)^{+\cdot}$). O produto bruto foi empregado na próxima etapa de reação sem maior purificação.

b) Etil éster de ácido Rac-7-{[2-(terc-butil-dimetil-silanil)-1-dimetilsulfamoil-1H-imidazol-4-il]-hidróxi-metil}-5-metil-benzofurano-2-carboxílico



Uma solução de dimetilamida de ácido 2-(terc-butil-dimetil-silanil)-imidazol-1-sulfônico (1,0 g) em THF(10 ml) foi resfriada sob atmosfera de argônio a -78°C. Uma solução de n-butillítio (1,6 M em heptano, 2,37 ml) foi adicionada gota a gota. Depois da agitação por 1 hora a -78°C uma solução de etil éster de ácido 7-formil-5-metil-benzofurano-2-carboxílico (963 mg) em THF (10 ml) foi adicionada gota a gota. A agitação foi continuada por 15 min. a -78°C, depois a mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente durante a noite. Após resfriamento brusco com água, a mistura foi extraída com EtOAc. Os produtos orgânicos foram secados em MgSO4, filtrados e concentrados. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica (sílica-gel; gradiente: ciclohexano -> ciclohexano/EtOAc 1:1) para originar etil éster de ácido rac-7-{[2-(terc-butil-dimetil-silanil)-1-dimetilsulfamoil-1H-imidazol-4-il]-hidróxi-metil}-5-metil-benzofurano-2-carboxílico como um sólido amorfo amarelo-claro; EM (ISP): 522,3 ($(M+H)^{+\cdot}$).

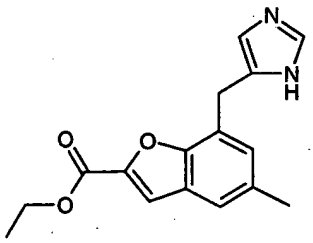
c) Etil éster de ácido rac-7-[hidróxi-(1H-imidazol-4-il)-metil]-5-metil-benzofurano-2-carboxílico



Etil éster de ácido rac-7-[hidróxi-(1H-imidazol-4-il)-metil]-5-metil-benzofurano-2-carboxílico foi preparado em analogia ao Exemplo 5 (Via B, etapa c) a partir do etil éster de ácido 7-{[2-(terc-butil-dimetil-silanil)-1-dimetilsulfamoil-1H-imidazol-4-il]-hidróxi-metil}-5-metil-benzofurano-2-carboxílico: sólido branco; EM (ISP): 301,3 $((M+H)^{+\cdot})$.

Exemplo 54

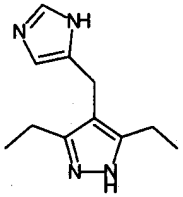
Etil éster de ácido 7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5-metil-benzofurano-2-carboxílico



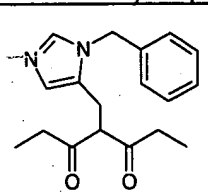
Uma solução de etil éster de ácido rac-7-{[2-(terc-butil-dimetil-silanil)-1-dimetilsulfamoil-1H-imidazol-4-il]-hidróxi-metil}-5-metil-benzofurano-2-carboxílico (470 mg; exemplo 52.b) em EtOH (16 ml) foi tratada com Pd/C (117 mg) 10% e hidrogenada por 48 horas a 10 mPa (100 bar) e 100°C. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, filtrada e concentrada. O resíduo foi dissolvido em EtOH (5 ml) e tratado com HCl 3N (5 ml). A solução foi aquecida a 100°C por 3 horas, depois concentrada. O resíduo foi extraído em água. A solução foi tornada básica por adição de K_2CO_3 e extraída com CH_2Cl_2/MeOH 4:1. Os produtos orgânicos foram secados em $MgSO_4$, filtrados e concentrados. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica (sílica-gel; gradiente: CH_2Cl_2 -> CH_2Cl_2/MeOH 9:1) para originar etil éster de ácido 7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5-metil-benzofurano-2-carboxílico (10 mg) como um sólido esbranquiçado amorfo. EM (ISP): 285,1 $((M+H)^{+\cdot})$.

Exemplo 55

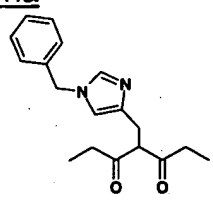
3,5-Dietil-4-(3H-imidazol-4-ilmetil)-1H-pirazol



a) 4-(3-Benzil-3H-imidazol-4-ilmetil)-heptano-3,5-diona ou 4-(1-benzil-1H-imidazol-4-ilmetil)-heptano-3,5-diona

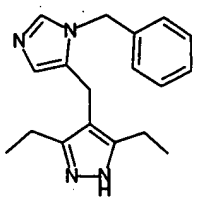


ou

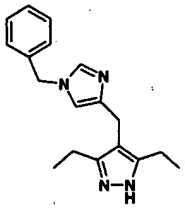


A uma solução de 3,75 ml (10 mmols; solução ~ 21% em etanol 21%) etanolato de sódio em 40 ml de etanol seco foram adicionados 1,30 mg (10 mmols) 3,5-heptanodiona e agitada a 50°C por 30 min. Depois adicionou-se uma ponta de espátula de iodeto de potássio seguido por uma solução de 1-benzil-5-clorometil-1H-imidazol (preparado a partir de 2,27 g (9,4 mmols) de cloridrato de 1-benzil-5-clorometil-1H-imidazol em 10 ml de etanol e 3,5 ml (9,4 mmols; solução ~ 21% em etanol). A mistura foi aquecida a 50°C por outros 5 minutos e depois imediatamente resfriada à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida a no máx. 30°C. A purificação por cromatografia por instântanea em sílica-gel com heptano/acetato de etila 1:1 como eluente forneceu 4-(3-benzil-3H-imidazol-4-ilmetil)-heptano-3,5-diona como um sólido ceroso amarelo-claro: EM (ISP): 299,2 $((M+H)^{+\cdot})$.

b) 4-(3-Benzil-3H-imidazol-4-ilmetil)-3,5-dietil-1H-pirazol ou 4-(1-benzil-1H-imidazol-4-ilmetil)-3,5-dietil-1H-pirazol



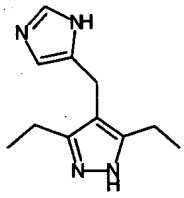
ou



A uma solução de 140 mg (0,47 mmol) 4-(3-benzil-3H-imidazol-4-ilmetil)-heptano-3,5-diona em 1,5 ml de etanol adicionou-se uma solução de 24 mg (0,48 mmol) de monohidrato de hidrazina em 0,5 ml de etanol e a

mistura foi aquecida até o refluxo por 10 min. A mistura de reação foi evaporada sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em solução de HCl aquosa 1N, que foi extraída três vezes com t-butil metil éter. A fase aquosa foi ajustada para o pH 12 e extraída três vezes com t-butil metil éter, os extratos combinados foram lavados com salmoura, secados em sulfato de sódio, filtrados e evaporados. A purificação do resíduo por cromatografia por instântanea em sílica-gel com acetato de etila como eluente forneceu 4-(3-benzil-3H-imidazol-4-ilmetil)-3,5-dietil-1H-pirazol como um óleo incolor viscoso: EM (ISP): 295,3 ($(M+H)^{+\cdot}$).

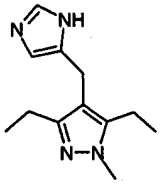
c) 3,5-Dietil-4-(3H-imidazol-4-ilmetil)-1H-pirazol



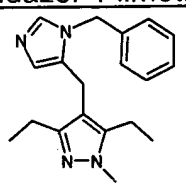
A hidrogenação de uma solução de 110 mg (0,37 mmol) de 4-(1-benzil-1H-imidazol-2-ilmetil)-3,5-dietil-1H-pirazol em 10 ml de etanol e 1 ml de HCl aquoso 2N na presença de uma quantidade catalítica de 10% Pd/C a 60°C por 2 h forneceu após elaboração usual 3,5-dietil-4-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1H-pirazol pura como um sólido incolor: EM (ISP): 205,2 ($(M+H)^{+\cdot}$).

Exemplo 56

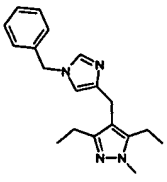
3,5-Dietil-4-(3H-imidazol-4-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol



a) 4-(1-Benzil-1H-imidazol-2-ilmetil)-3,5-dietil-1-metil-1H-pirazol ou 4-(1-benzil-1H-imidazol-4-ilmetil)-3,5-dietil-1-metil-1H-pirazol



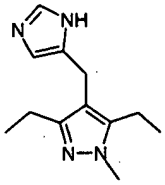
ou



4-(1-Benzil-1H-imidazol-2-ilmetil)-3,5-dietil-1-metil-1H-pirazol foi preparado a partir de 4-(3-benzil-3H-imidazol-4-ilmetil)-heptano-3,5-diona e

metilhidrazina analogamente ao Exemplo 55 b): sólido incolor; EM (ISP): 309,3 ($(M+H)^{+\cdot}$).

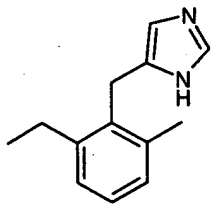
b) 3,5-Dietil-4-(3H-imidazol-4-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol



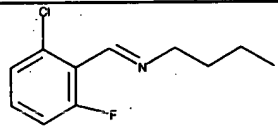
3,5-Dietil-4-(3H-imidazol-4-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol foi preparada a partir de 4-(1-benzil-1H-imidazol-2-ilmetil)-3,5-dietil-1-metil-1H-pirazol em analogia ao Exemplo 55 c): sólido incolor; EM (ISP): 219,0 ($(M+H)^{+\cdot}$).

Exemplo 57

4-(2-Etil-6-metil-benzil)-1H-imidazol

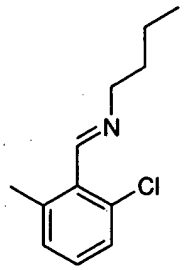


a) Butil-[1-(2-cloro-6-flúor-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina



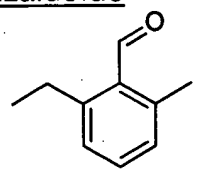
A uma solução de 59,8 g (377 mmols) de 2-cloro-6-fluorbenzaldeído em 250 ml de tolueno adicionou-se 41,0 ml (415 mmols) de N-butilamina e 1,44 g (7,54 mmol) de ácido p-toluenossulfônico. A mistura foi aquecida sob refluxo por 5 h. Após resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com tolueno e lavada seqüencialmente com solução aquosa de bicarbonato de sódio, água e salmoura saturada. A camada orgânica foi secada em Na_2SO_4, filtrada e concentrada *in vacuo* para obter 80,1 g (99% do composto do título como um óleo marrom escuro que foi usado na etapa seguinte sem maior purificação. EM (ISP): 216,2 ($[\{^{37}Cl\}M+H]^+$), 214,2 ($[\{^{35}Cl\}M+H]^+$).

b) Butil-[1-(2-cloro-6-metil-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina



Este composto foi preparado usando metodologia descrita em *Synthesis* **1999**, 2138-2144. A uma solução de 7,00 g (32,8 mmols) de butil-[1-(2-cloro-6-flúor-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina em 70 ml de tetrahidrofurano a 0°C adicionou-se 0,41 g (3,28 mmols) de cloreto de manganês (II). 21,8 ml (65,5 mmols) de uma solução de cloreto de metilmagnésio 3 M em tetrahidrofurano foi adicionada então, gota a gota, enquanto a temperatura de uma mistura de reação foi mantida em 5-10 °C. Depois de completada a adição, a mistura de reação foi agitada por mais 30 minutos, e durante este tempo a temperatura se elevou até 40°C (exoterma). A mistura de reação foi então resfriada bruscamente por adição gota a gota de água e agitada por outros 30 minutos antes de ser diluída com tolueno. A mistura foi então filtrada e a fase orgânica do filtrado foi então lavada com salmoura saturada. As fases foram separadas e a fase orgânica foi secada em Na_2SO_4, filtrada e concentrada *in vacuo.* O resíduo foi ressuspenso em tetracloreto de carbono e concentrado *in vacuo* novamente para se obter 6,90 g (100%) do composto do título como um óleo amarelo que foi usado na etapa seguinte sem maior purificação. EM (ISP): 212,1 ([{^{37}Cl}M+H]$^+$), 210,1 ([{^{35}Cl}M+H]$^+$).

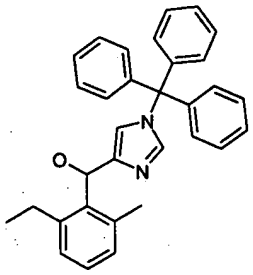
c) 2-Etil-6-metil-benzaldeído



Este composto foi preparado usando a metodologia descrita na *Synthesis* **1999**, 2138-2144. A uma solução de 3.20 g (15,3 mmols) de butil-[1-(2-cloro-6-metil-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina em 30 ml de tetrahidrofurano a 0 °C adicionou-se 0,19 g (1,53 mmol) de cloreto de manganês (II). 15,3 ml (30,5 mmols) de uma solução 2 M solução de cloreto de etil magnésio em dietil éter foi então adicionada gota a gota enquanto a temperatura da mistu-

ra de reação foi mantida em 5-10 °C. Depois de completada esta adição, a mistura de reação foi agitada por outros 90 minutos, e durante este tempo a temperatura se elevou a 50 °C (exoterma). A mistura de reação foi então resfriada bruscamente por adição gota a gota de água antes de ser diluída com acetato de etila. A mistura foi então lavada seqüencialmente com água e com salmoura saturada. As fases foram separadas e a fase orgânica foi secada em Na_2SO_4, filtrada e concentrada *in vacuo.* O resíduo foi purificado por cromatografia por instântanea (sílica-gel, gradiente de acetato de etila/heptano) para obter 1,88 g (83%) do composto do título como um óleo amarelo. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 1,26 (3H, t, CH_3), 2,60 (3H, s, CH_3), 2,98 (2H, q, CH_2), 7,09 (1H, d, ArH), 7,12 (1H, d, ArH), 7,35 (1H, dd, ArH), 10,6 (1H, s, CHO).

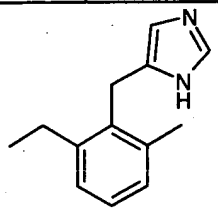
d) Rac-(2-Etil-6-metil-fenil)-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-metanol



Este composto foi preparado usando a metodologia descrita em *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5739-5740. A uma suspensão agitada de 1,47 g (3,37 mmol) de 4-iodo-tritilimidazol em 5 ml de diclorometano adicionou-se gota a gota 1,12 ml (3,37 mmols) de uma solução 3 M de brometo de etil-magnésio em dietil éter em uma tal taxa que a temperatura da mistura de reação não se elevou acima de 28 °C. A solução resultante de haleto de (1-tritil-1H-imidazol-4-il)-magnésio foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos, e depois uma solução de 0,50 g (3,37 mmols) de 2-etil-6-metil-benzaldeído em 2 ml diclorometano foi adicionada gota a gota por mais de 10 minutos. A mistura de reação foi então agitada à temperatura ambiente por 5 h, antes de ser resfriada rapidamente por adição gota a gota de água e diluída com diclorometano. As fases foram separadas e a fase orgânica foi secada em Na_2SO_4, filtrada e concentrada *in vacuo* para se obter 1,40 g (90%) do composto do título como uma espuma esbranquiçado que foi usa-

da na próxima etapa sem maior purificação.

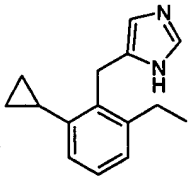
e) 4-(2-Etil-6-metil-benzil)-1H-imidazol



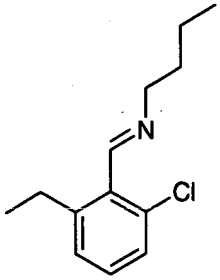
Este composto foi preparado usando a metodologia descrita em *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1,* **2002**, 1061-1066. A uma solução agitada de 0,35 g (0,76 mmol) de rac-(2-etil-6-metil-fenil)-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-metanol em 5 ml de diclorometano foram adicionados gota a gota 1,22 ml (7,63 mmols) de trietilsilano e 0,69 ml (9,16 mmols) de ácido trifluoracético. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas, e depois diluída com uma mistura de tetrahidrofurano e acetato de etila 1:1. A mistura foi lavada seqüencialmente com solução de hidróxido de sódio aquoso 2 N e salmoura saturada, e depois a fase orgânica foi secada sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada *in vacuo.* O resíduo foi purificado por cromatografia por instântanea (sílica-gel, gradiente de metanol/diclorometano) para se obter 40 mg (26%) do composto do título como um sólido amarelo cristalino. EM (ISP): 201,3 ($[M+H]^+$).

Exemplo 58

4-(2-Ciclopropil-6-etil-benzil)-1H-imidazol



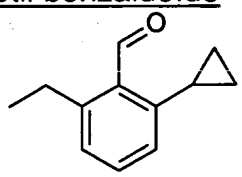
a) Butil-[1-(2-cloro-6-etil-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina



Este composto foi preparado usando a metodologia descrita em

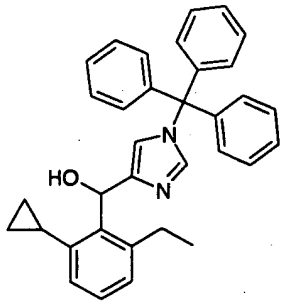
Synthesis **1999**, 2138-2144. A uma solução de 21,2 g (99,2 mmols) de butil-[1-(2-cloro-6-flúor-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina em 150 ml de tetrahidrofurano a 0 °C adicionou-se gota a gota 38,0 ml (114 mmols) de uma solução de brometo de etilmagnésio 3 M em éter a uma tal taxa que a temperatura da mistura de reação foi mantida abaixo de 20 °C. Depois da adição estar completa, a mistura de reação foi agitada por uma outra hora à temperatura ambiente. A mistura de reação foi então resfriada bruscamente por adição gota a gota de água e diluída com acetato de etila. A mistura foi lavada sequencialmente com água e salmoura saturada, depois a fase orgânica foi secada em Na_2SO_4, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi ressuspenso em tetracloreto de carbono e concentrado *in vacuo* novamente para obter 19,7 g (89%) do composto do título como um óleo amarelo que foi usado na etapa seguinte sem maior purificação. EM (ISP): 226,3 ([{^{37}Cl}M+H]$^+$), 224,3 ([{^{35}Cl}M+H]$^+$). ^{1}H RMN e a análise EM indicou que este material continha cerca de 13% do subproduto butil-[1-(2-etil-6-flúor-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina. EM (ISP): 208,3 ([M+H]$^+$).

b) 2-ciclopropil-6-etil-benzaldeído



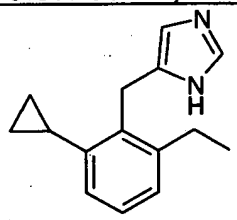
Preparado analogamente ao Exemplo 57(c) a partir de butil-[1-(2-cloro-6-etil-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina, brometo de ciclopropilmagnésio e cloreto de manganês (II) em tetrahidrofurano e éter seguido por cromatografia em sílica-gel. Óleo amarelo. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 0,74 (2H, m, CH_2), 1,02 (2H, m, CH_2), 1,25 (3H, t, CH_3), 2,40 (1H, m, CH), 2,98 (2H, q, CH_2), 7,04 (1H, d, ArH), 7,12 (1H, d, ArH), 7,36 (1H, dd, ArH), 10,9 (1H, s, CHO).

c) rac-(2-ciclopropil-6-etil-fenil)-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-metanol



Preparado analogamente ao Exemplo 57(d) a partir de 2-ciclopropil-6-etil-benzaldeído e haleto de (1-tritil-1H-imidazol-4-il)-magnésio preparado *in situ* em diclorometano.

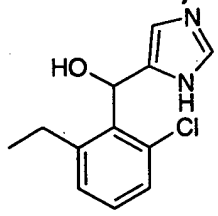
d) 4-(2-Ciclopropil-6-etil-benzil)-1H-imidazol



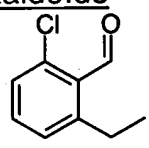
Preparado analogamente ao Exemplo 57(e) a partir de rac-(2-ciclopropil-6-etil-fenil)-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-metanol, trietilsilano e ácido trifluoracético em diclorometano. Sólido cristalino esbranquiçado. EM (ISP): 227,4 ($[M+H]^+$).

Exemplo 59

Rac-(2-cloro-6-etil-fenil)-(1H-imidazol-4-il)-metanol



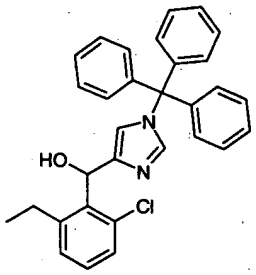
a) 2-Cloro-6-etil-benzaldeído



A uma solução de 19,7 g (88,1 mmols) de butil-[1-(2-cloro-6-etil-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina em 70 ml de água a 0°C adicionou-se gota a gota 18,9 ml de ácido sulfúrico concentrado. A mistura foi então aquecida até o refluxo por 90 minutos antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e diluída com acetato de etila. A mistura foi então lavada seqüencialmente

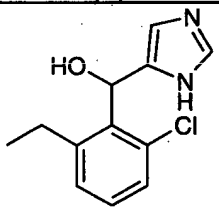
com água, solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e salmoura saturada. A fase orgânica foi secada em Na_2SO_4, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia por instântanea (sílica-gel, acetato de etila/heptano 1:30) para obter 11,4 g (77%) do composto do título como um óleo amarelo. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 1,22 (3H, t, CH_3), 2,97 (2H, q, CH_2), 7,20 (1H, d, ArH), 7,30 (1H, d, ArH), 7,39 (1H, dd, ArH), 10,65 (1H, s, CHO).

b) Rac-(2-cloro-6-etil-fenil)-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-metanol



Preparado analogamente ao Exemplo 57 (d) a partir de 2-cloro-6-etil-benzaldeído e haleto (1-tritil-1H-imidazol-4-il)- de magnésio em diclorometano *preparado in situ*. Sólido amarelo cristalino.

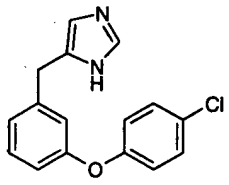
c) Rac-(2-cloro-6-etil-fenil)-(1H-imidazol-4-il)-metanol



Preparado analogamente ao Exemplo 57 (e) a partir de rac-(2-cloro-6-etil-fenil)-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-metanol, trietilsilano e ácido trifluoracético em diclorometano à temperatura ambiente, com o composto do título sendo obtido como um subproduto resultando da desproteção do grupo tritila sem redução concomitante da parcela de álcool benzílico. Óleo amarelo. EM (ISP): 238,9 ([{^{37}Cl}M+H]$^+$), 236,8 ([{^{35}Cl}M+H]$^+$).

Exemplo 60

4-[3-(4-Cloro-fenóxi)-benzil]-1H-imidazol



Preparado analogamente ao Exemplo 57(d)-(e) a partir de 3-(4-clorofenóxi)benzaldeído e haleto (1-tritil-1H-imidazol-4-il) de magnésio preparado *in situ* em diclorometano, depois tratamento com trietilsilano e ácido trifluoracético em diclorometano. Sólido branco amorfo. EM (ISP): 287,2 ([{^{37}Cl}M+H]$^+$), 285,1 ([{^{35}Cl}M+H]$^+$).

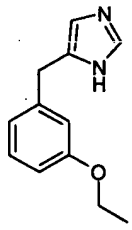
Exemplo 61

4-(2-Cloro-6-etil-benzil)-1H-imidazol

Preparado analogamente ao Exemplo 57(e) a partir de-(2-cloro-6-etil-fenil)-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-metanol, trietilsilano e ácido trifluoracético em diclorometano, exceto pelo fato de que a reação foi executada em um tubo sob pressão a 70°C por 16 h. Sólido branco cristalino. EM (ISP): 223,3 ([{^{37}Cl}M+H]$^+$), 221,2 ([{^{35}Cl}M+H]$^+$).

Exemplo 62

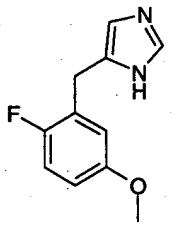
4-(3-Etóxi-benzil)-1H-imidazol



Preparado analogamente ao Exemplo 57(d)-(e) a partir de 3-etoxibenzaldeído e haleto de (1-tritil-1H-imidazol-4-il) magnésio preparado *in situ* em diclorometano, depois tratamento com trietilsilano e ácido trifluoracético em diclorometano em um tubo sob pressão a 70 °C por 16 h. Óleo amarelo. EM (ISP): 203,4 ([M+H]$^+$).

Exemplo 63

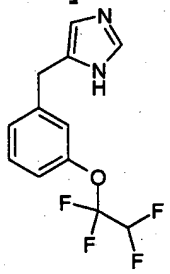
4-(2-Flúor-5-metóxi-benzil)-1H-imidazol



Preparado analogamente ao Exemplo 57(d)-(e) a partir de 2-flúor-5-metoxibenzaldeído e (1-tritil-1H-imidazol-4-il)-haleto de magnésio preparado *in situ* em diclorometano, depois tratamento com trietilsilano e ácido trifluoracético em diclorometano em um tubo sob pressão a 70 °C por 16 h. Sólido branco cristalino. EM (ISP): 207,3 ($[M+H]^+$).

Exemplo 64

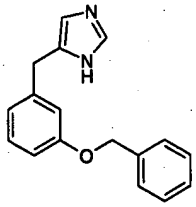
4-[3-(1,1,2,2-Tetraflúor-etóxi)-benzil]-1H-imidazol



Preparado analogamente ao Exemplo 57(d)-(e) a partir de 3-(1,1,2,2-tetraflúoretóxi)benzaldeído e (1-tritil-1H-imidazol-4-il)-haleto de magnésio preparado *in situ* em diclorometano, depois tratamento com trietilsilano e ácido trifluoracético em diclorometano em um tubo sob pressão a 70°C por 16 h. Óleo amarelo. EM (ISP): 275,3 ($[M+H]^+$).

Exemplo 65

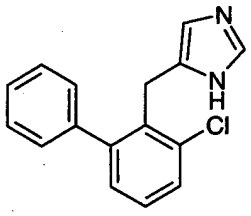
4-(3-Benzilóxi-benzil)-1H-imidazol



Preparado analogamente ao Exemplo 57(d)-(e) a partir de 3-benziloxibenzaldeído e (1-tritil-1H-imidazol-4-il)-haleto de magnésio preparado *in situ* em diclorometano, depois tratamento com trietilsilano e ácido trifluoracético em diclorometano em um tubo sob pressão a 70°C por 16 h. Óleo incolor. EM (ISP): 265,3 ($[M+H]^+$).

Exemplo 66

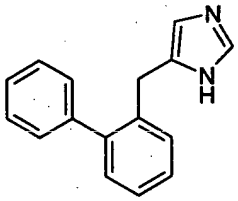
4-(3-Cloro-bifenil-2-ilmetil)-1H-imidazol



Preparado analogamente ao Exemplo 57(c) a partir de butil-[1-(2-cloro-6-flúor-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina e cloreto de fenilmagnésio em tetrahidrofurano seguido por cromatografia em sílica-gel, depois analogamente ao Exemplo 57(d)-(e) por tratamento com haleto de (1-tritil-1H-imidazol-4-il) magnésio preparado *in situ* em diclorometano, e depois tratamento com trietilsilano e ácido trifluoracético em diclorometano em um tubo sob pressão a 70 °C por 16 h. Óleo incolor. EM (ISP): 271,2 ([{^{37}Cl}M+H]$^+$), 269,3 ([{^{35}Cl}M+H]$^+$).

Exemplo 67

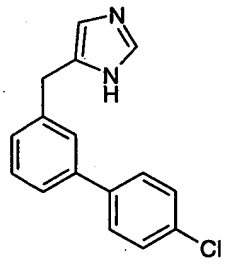
4-Bifenil-2-ilmetil-1H-imidazol



A uma solução agitada de 50 mg (0,19 mmol) de 4-(3-cloro-bifenil-2-ilmetil)-1H-imidazol em 40 ml de metanol adicionou-se 40 mg de paládio 10 % em carvão e a mistura foi então agitada por 16 h à temperatura ambiente sob hidrogênio a 60 kPa (0,6 bar) de pressão manométrica. A mistura foi então filtrada e o produto filtrado foi concentrado *in vacuo* para se obter 25 mg (57 %) do composto do título como um sólido branco cristalino. EM (ISP): 235,1 ([M+H]$^+$).

Exemplo 68

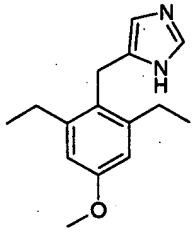
4-(4'-Cloro-bifenil-3-ilmetil)-1H-imidazol



Preparado analogamente ao Exemplo 57(d)-(e) a partir de 4'-cloro-bifenil-3-carbaldeído e haleto de (1-tritil-1H-imidazol-4-il) magnésio preparado *in situ* em diclorometano, depois tratamento com trietilsilano e ácido trifluoracético em diclorometano em um tubo sob pressão a 70 °C por 16 h. Sólido branco cristalino. EM (ISP): 271,3 ([{^{37}Cl}M+H]$^+$), 269,3 ([{^{35}Cl}M+H]$^+$).

Exemplo 69

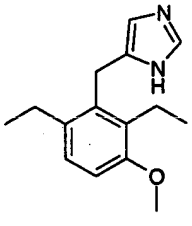
4-(2,6-Dietil-4-metóxi-benzil)-1H-imidazol



Preparado analogamente ao Exemplo 57(a)-(b) & (d)-(e) a partir de 2,6-diflúor-4-metoxibenzaldeído, N-butilamina e ácido p-toluenossulfônico em tolueno, depois tratamento com 3 equivalentes de brometo de etilmagnésio e cloreto de manganês(II) em tetrahidrofurano e éter seguido por cromatografia em sílica-gel, depois tratamento com haleto de (1-tritil-1H-imidazol-4-il) magnésio preparado *in situ* em diclorometano, e depois tratamento com trietilsilano e ácido trifluoracético em diclorometano em um tubo sob pressão a 70 °C por 16 h. Sólido marrom-claro cristalino. EM (ISP): 245,3 ([M+H]$^+$).

Exemplo 70

4-(2,6-Dietil-3-metóxi-benzil)-1H-imidazol

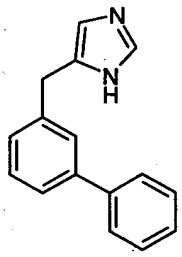


Preparado analogamente ao Exemplo 57(a)-(b) & (d)-(e) a partir

de 2,6-diflúor-3-metoxibenzaldeído, N-butilamina e ácido p-toluenossulfônico em tolueno, depois tratamento com 3 equivalentes de brometo de etilmagnésio e cloreto de manganês (II) em tetrahidrofurano e éter seguido por cromatografia em sílica-gel, depois tratamento com haleto de (1-tritil-1H-imidazol-4-il) magnésio preparado *in situ* em diclorometano, e depois tratamento com trietilsilano e ácido trifluoracético em diclorometano em um tubo sob pressão a 70 °C por 16 h. Sólido marrom-claro cristalino EM (ISP): 245,4 ($[M+H]^+$).

Exemplo 71

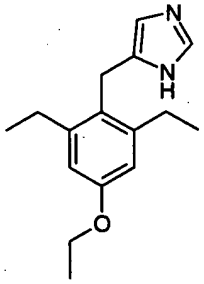
4-Bifenil-3-ilmetil-1H-imidazol



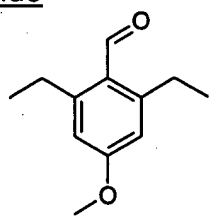
Preparado analogamente ao Exemplo 67 a partir de 4-(4'-cloro-bifenil-3-ilmetil)-1H-imidazol, hidrogênio e paládio em metanol. Sólido branco cristalino. EM (ISP): 235,1 ($[M+H]^+$).

Exemplo 72

4-(4-Etóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol



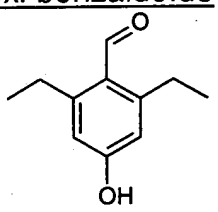
a) 2,6-Dietil-4-metóxi-benzaldeído



Preparado analogamente ao Exemplo 57(a)-(b) a partir de 2,6-diflúor-4-metoxibenzaldeído, N-butilamina e ácido p-toluenossulfônico em tolueno, depois tratamento com 3 equivalentes de brometo de etilmagnésio e

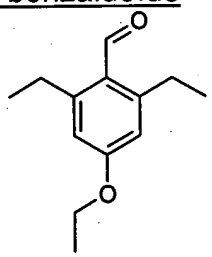
cloreto de manganês (II) em tetrahidrofurano e éter seguido por cromatografia em sílica-gel. EM (ISP): 193,3 ($[M+H]^+$).

b) 2,6-Dietil-4-hidróxi-benzaldeído



A uma solução de 2,50 g (13,0 mmols) de 2,6-dietil-4-metóxi-benzaldeído em 15 ml de diclorometano a -60°C adicionou-se gota a gota 26,0 ml (26,0 mmols) de uma solução 1 M de tribrometo de boro em diclorometano. Depois da adição ter terminado, permitiu-se que a mistura de reação aquecesse até a temperatura ambiente e depois amornasse até o refluxo por 16 h. A mistura de reação foi então resfriada até a temperatura ambiente e entornada em uma mistura de água gelada. A mistura foi diluída com diclorometano, as fases foram separadas, e a fase orgânica foi secada em Na_2SO_4, filtrada e concentrada *in vacuo.* O resíduo foi ressuspenso em uma mistura 1:1 de acetato de etila e dietil éter e extraído com solução aquosa de hidróxido de sódio 1 N. As fases foram separadas e a fase aquosa foi acidificada para o pH 1 por adição de ácido clorídrico concentrado e depois extraída com acetato de etila. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com salmoura saturada, secada em Na_2SO_4, filtrada e concentrada *in vacuo* para obter 1,48 g (64%) do composto do título como um sólido marrom cristalino EM (ISP): 177,4 ($[M-H]^-$).

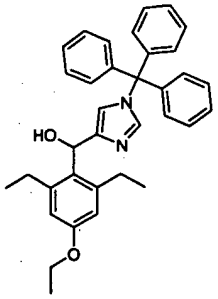
c) 4-Etóxi-2,6-dietil-benzaldeído



A uma solução de 0,30 g (1,68 mmol) de 2,6-dietil-4-hidróxi-benzaldeído em 8 ml de N,N-dimetilformamida em um tubo de pressão, adicionou-se 0,16 ml (2,02 mmols) de iodoetano e 0,35 g (2,52 mmols) de carbonato de potássio. O tubo foi lacrado e a mistura de reação foi aquecida a

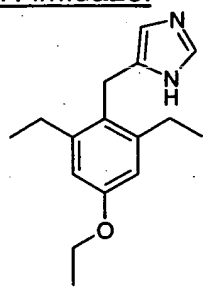
50°C por 16 h. A mistura de reação foi depois resfriada até a temperatura ambiente, diluída com dietil éter e lavada seqüencialmente com água e salmoura saturada. As fases foram separadas, e a fase orgânica foi secada em Na_2SO_4, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia por instântanea (sílica-gel, acetato de etila/heptano 1:30) para se obter 0,31 g (88%) do composto do título como um óleo amarelo. EM (ISP): 207,3 ($[M+H]^+$).

d) Rac-(4-etóxi-2,6-dietil-fenil)-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-metanol



Preparado analogamente ao exemplo 57(d) a partir de 4-etóxi-2,6-dietil-benzaldeído e haleto de (1-tritil-1H-imidazol-4-il) magnésio preparado *in situ* em diclorometano. Sólido amarelo cristalino.

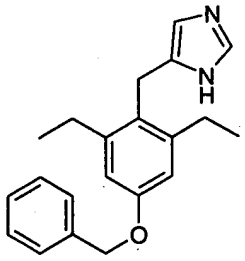
e) 4-(4-Etóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol



Preparado analogamente ao Exemplo 57(e) a partir de rac-(4-etóxi-2,6-dietil-fenil)-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-metanol, trietilsilano e ácido trifluoracético em diclorometano em um tubo sob pressão a 70°C por 16 h. Sólido branco cristalino. EM (ISP): 259,4 ($[M+H]^+$).

Exemplo 73

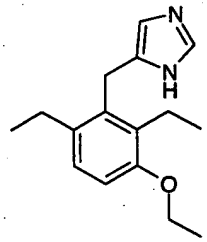
4-(4-Benzilóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol



Preparado analogamente ao Exemplo 72(c)-(e) a partir de 2,6-dietil-4-hidróxi-benzaldeído, brometo de benzila e carbonato de potássio em N,N-dimetilformamida, depois tratamento com haleto de (1-tritil-1H-imidazol-4-il) magnésio preparado *in situ* em diclorometano, e depois tratamento com trietilsilano e ácido trifluoracético em diclorometano em um tubo sob pressão a 70 °C por 16 h. Sólido branco amorfo. EM (ISP): 321,1 ($[M+H]^+$).

Exemplo 74

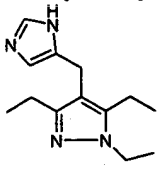
4-(3-Etóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol



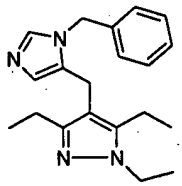
Preparado analogamente ao Exemplo 72(a)-(e) a partir de 2,6-diflúor-3-metoxibenzaldeído, N-butilamina e ácido p-toluenossulfônico em tolueno, depois tratamento com 3 equivalentes de brometo de etilmagnésio e cloreto de manganês (II) em tetrahidrofurano e éter seguido por cromatografia em sílica-gel, depois tratamento com tribrometo de boro em diclorometano, depois tratamento com iodoetano e carbonato de potássio em N,N-dimetilformamida, depois tratamento com haleto de (1-tritil-1H-imidazol-4-il) magnésio preparado *in situ* em diclorometano, e depois tratamento com trietilsilano e ácido trifluoracético em diclorometano em um tubo sob pressão a 70 °C por 16 h. Sólido branco amorfo. EM (ISP): 259,3 ($[M+H]^+$).

Exemplo 75

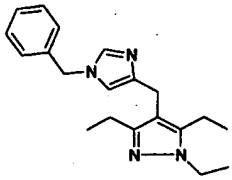
1,3,5-Trietil-4-(3H-imidazol-4-ilmetil)-1H-pirazol



a) 4-(3-Benzil-3H-imidazol-4-ilmetil)-1,3,5-trietil-1H-pirazol ou 4-(1-benzil-1H-imidazol-4-ilmetil)-1,3,5-trietil-1H-pirazol

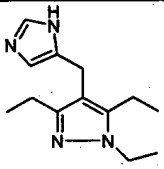


ou



4-(3-Benzil-3H-imidazol-4-ilmetil)-1,3,5-trietil-1H-pirazol foi preparado a partir de 4-(3-benzil-3H-imidazol-4-ilmetil)-heptano-3,5-diona e etilhidrazina analogamente ao Exemplo 55 b): sólido esbranquiçado; EM (ISP): 323,3 $((M+H)^{+\cdot})$.

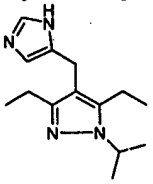
b) 1,3,5-Trietil-4-(3H-imidazol-4-ilmetil)-1H-pirazol



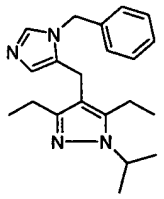
1,3,5-Trietil-4-(3H-imidazol-4-ilmetil)-1H-pirazol foi preparado a partir de 4-(3-benzil-3H-imidazol-4-ilmetil)-1,3,5-trietil-1H-pirazol por desbenzilação com sódio em amônia líquida por 10 min. A mistura de reação azul foi rapidamente resfriada por adição de cloreto de amônio sólido, a amônia evaporou e o resíduo foi distribuído entre água e t-butil metil éter. A fase orgânica foi lavada com salmoura, secada em sulfato de sódio, filtrada e evaporada. 1,3,5-Trietil-4-(3H-imidazol-4-ilmetil)-1H-pirazol foi obtida como um sólido amarelo-claro; EM (ISP): 233,0 $((M+H)^{+\cdot})$.

Exemplo 76

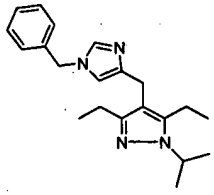
3,5-Dietil-4-(3H-imidazol-4-ilmetil)-1-isopropil-1H-pirazol



a) 4-(3-Benzil-3H-imidazol-4-ilmetil)-3,5-dietil-1-isopropil-1H-pirazol ou 4-(1-Benzil-1H-imidazol-4-ilmetil)-3,5-dietil-1-isopropil-1H-pirazol

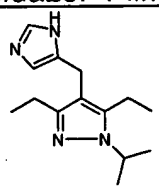


ou



4-(3-Benzil-3H-imidazol-4-ilmetil)-3,5-dietil-1-isopropil-1H-pirazol foi preparado a partir de 4-(3-benzil-3H-imidazol-4-ilmetil)-heptano-3,5-diona e isopropilhidrazina analogamente ao Exemplo 55 b): sólido incolor; EM (ISP): 337,3 ($(M+H)^{+\cdot}$).

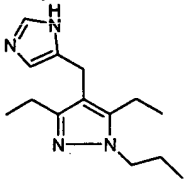
b) 3,5-Dietil-4-(3H-imidazol-4-ilmetil)-1-isopropil-1H-pirazol



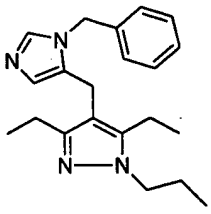
3,5-Dietil-4-(3H-imidazol-4-ilmetil)-1-isopropil-1H-pirazol foi preparado a partir de 4-(3-benzil-3H-imidazol-4-ilmetil)-3,5-dietil-1-isopropil-1H-pirazol analogamente ao Exemplo 75 b): sólido esbranquiçado; EM (ISP): 247,2 ($(M+H)^{+\cdot}$).

Exemplo 77

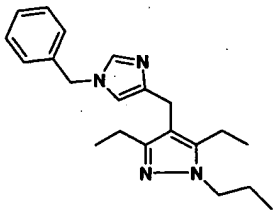
3,5-Dietil-4-(3H-imidazol-4-ilmetil)-1-propil-1H-pirazol ou tautômero



a) 4-(3-Benzil-3H-imidazol-4-ilmetil)-3,5-dietil-1-propil-1H-pirazol ou 4-(1-Benzil-1H-imidazol-4-ilmetil)-3,5-dietil-1-propil-1H-pirazol

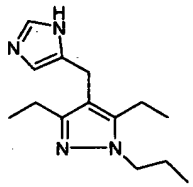


ou



4-(3-Benzil-3H-imidazol-4-ilmetil)-3,5-dietil-1-propil-1H-pirazol foi preparado a partir de 4-(3-benzil-3H-imidazol-4-ilmetil)-heptano-3,5-diona e propilhidrazina analogamente ao Exemplo 55 b): sólido esbranquiçado; EM (ISP): 337,1 ($(M+H)^{+\cdot}$).

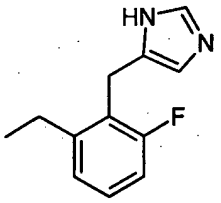
b) 3,5-Dietil-4-(3H-imidazol-4-ilmetil)-1-propil-1H-pirazol ou tautômero



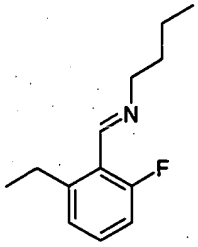
3,5-Dietil-4-(3H-imidazol-4-ilmetil)-1-propil-1H-pirazol foi preparado a partir de 4-(3-benzil-3H-imidazol-4-ilmetil)-3,5-dietil-1-propil-1H-pirazol analogamente ao Exemplo 75 b): óleo amarelo-claro viscoso; EM (ISP): 247,1 ($(M+H)^{+\cdot}$).

Exemplo 78

4-(2-Etil-6-flúor-benzil)-1H-imidazol

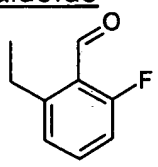


a) Butil-[1-(2-etil-6-flúor-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina



Preparado conforme descrito no Exemplo 58(a) como subproduto de reação entre butil-[1-(2-cloro-6-flúor-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina e brometo de etilmagnésio em tetrahidrofurano e éter. EM (ISP): 208,3 ($[M+H]^{+}$).

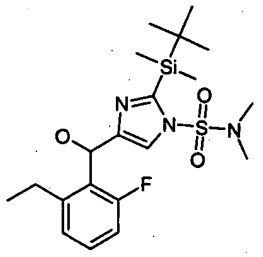
b) 2-Etil-6-flúor-benzaldeído



Preparado analogamente ao Exemplo 59(a) a partir de butil-[1-(2-etil-6-flúor-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina e ácido sulfúrico aquoso.

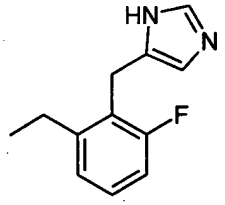
c) Dimetilamida de ácido rac-2-(terc-butil-dimetil-silanil)-4-[(2-etil-

6-flúor-fenil)-hidróxi-metil]-imidazol-1-sulfônico



Preparado analogamente ao Exemplo 44(a) a partir de 1-(dimetilsulfamoil)-imidazol, butil lítio e cloreto de terc-butildimetilsilila em tetrahidrofurano para se obter dimetilamida de ácido 2-(terc-butil-dimetil-silanil)-imidazol-1-sulfônico, depois tratamento deste com butil lítio e 2-etil-6-flúor-benzaldeído em tetrahidrofurano. Sólido branco cristalino. EM (ISP): 442,1 ($[M+H]^+$).

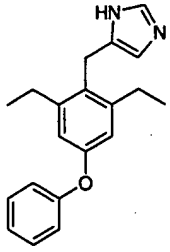
d) 4-(2-Etil-6-flúor-benzil)-1H-imidazol



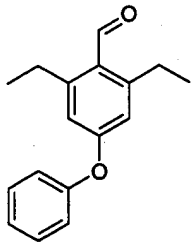
Preparado analogamente ao Exemplo 57(e) a partir de dimetil amida de ácido rac-2-(terc-butil-dimetil-silanil)-4-[(2-etil-6-flúor-fenil)-hidróxi-metil]-imidazol-1-sulfônico, trietilsilano e ácido trifluoracético em diclorometano em um tubo sob pressão a 100 °C por 16 h. Sólido branco cristalino. EM (ISP): 205,3 ($[M+H]^+$).

Exemplo 79

4-(2,6-Dietil-4-fenóxi-benzil)-1H-imidazol

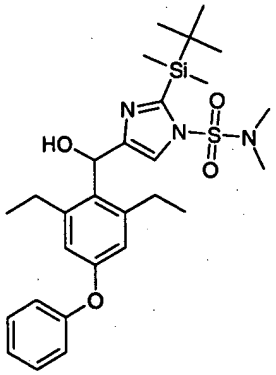


a) 2,6-Dietil-4-fenoói-benzaldeído



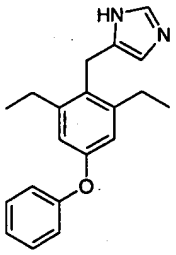
A uma solução de 1,50 g (8,42 mmols) de 2,6-dietil-4-hidróxi-benzaldeído em 60 ml de diclorometano adicionou-se 1,64 g (13,5 mmols) de ácido fenilborônico, 2,29 g (12,6 mmols) de acetato de cobre (II), 30 g de peneiras moleculares de 4Å e 4,06 ml (50,5 mmols) de piridina. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 72 h e depois filtrada através de celite. O produto filtrado foi extraído com solução aquosa de ácido clorídrico 1 N, as fases foram separadas e a fase orgânica foi secada sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia por instântanea (sílica-gel, gradiente de acetato de etila/heptano) para se obter 1,64 g (77%) do composto do título como um óleo amarelo. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 1,22 (6H, t, CH_3), 2,95 (4H, q, CH_2), 6,69 (2H, s, ArH), 7,08 (2H, d, ArH), 7,20 (1H, t, ArH), 7,39 (2H, dd, ArH), 10,5 (1H, s, CHO).

b) Dimetilamida de ácido rac-2-(terc-butil-dimetil-silanil)-4-[(2,6-dietil-4-fenóxi-fenil)-hidróxi-metil]-imidazol-1-sulfônico



Preparado analogamente ao Exemplo 44(a) a partir de 1-(dimetilsulfamoil)-imidazol, butil lítio e cloreto de terc-butildimetilsilila em tetrahidrofurano para se obter dimetilamida de ácido 2-(terc-butil-dimetil-silanil)-imidazol-1-sulfônico, depois tratamento deste com butil lítio e 2,6-dietil-4-fenóxi-benzaldeído em tetrahidrofurano. Sólido branco cristalino. EM (ISP): 544,5 ($[M+H]^+$).

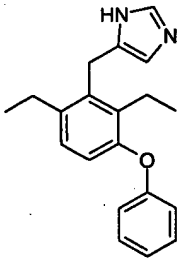
c) 4-(2,6-Dietil-4-fenóxi-benzil)-1H-imidazol



Preparado analogamente ao Exemplo 57(e) a partir de dimetilamida de ácido rac-2-(terc-butil-dimetil-silanil)-4-[(2,6-dietil-4-fenóxi-fenil)-hidróxi-metil]-imidazol-1-sulfônico, trietilsilano e ácido trifluoracético em diclorometano em um tubo sob pressão a 100 °C por 16 h. Sólido cristalino branco. EM (ISP): 307, ([M+H]$^+$).

Exemplo 80

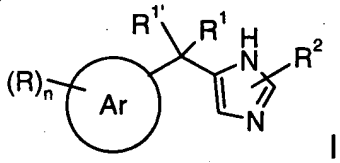
4-(2,6-Dietil-3-fenóxi-benzil)-1H-imidazol



Preparado analogamente ao Exemplo 72(a)-(b) a partir de 2,6-diflúor-3-metoxibenzaldeído, N-butilamina e ácido p-toluenossulfônico em tolueno, depois tratamento com 3 equivalentes de brometo de etilmagnésio e cloreto de manganês (II) em tetrahidrofurano e éter seguido de cromatografia em sílica-gel , depois tratamento com tribrometo de boro em diclorometano, depois analogamente ao Exemplo 79(a)-(c) por tratamento com o ácido fenilborônico, acetato de cobre (II), peneiras moleculares 4Å e piridina em diclorometano, depois tratamento com dimetilamina de ácido 2-(terc-butil-dimetil-silanil)-imidazol-1-sulfônico e butil lítio preparado *in situ* em tetrahidrofurano, e depois tratamento com trietilsilano e ácido trifluoracético em diclorometano em um tubo sob pressão a 100 °C por 16 h. Sólido branco cristalino. EM (ISP): 307,4 ([M+H]$^+$).

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de compostos de fórmula I



I

em que

R é hidrogênio, halogênio, alquila inferior, alcóxi baixo, hidróxi, fenila, S-fenila ou O-fenila, que são opcionalmente substituídos por alcóxi baixo ou halogênio, ou é benziloxi, C(O)O-alquila inferior, cicloalquila, ou é alquila inferior ou alcóxi baixo substituído por halogênio;

Ar é arila ou heteroarila, selecionados do grupo que consiste em fenila, naftila, piridinila, benzofuranila, dihidrobenzofuranila ou pirazolila;

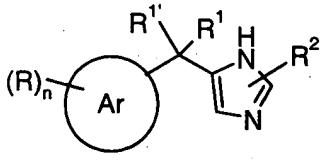
$R^1/R^{1'}$ são independentemente um do outro hidrogênio, hidróxi, alquila inferior, alcóxi baixo, ou são fenila ou benzila, que são opcionalmente substituídos por halogênio;

R^2 é hidrogênio ou alquila inferior;

n é 1, 2, 3 ou 4;

e seus sais farmaceuticamente ativos, misturas racêmicas, enanciômeros, isômeros óticos e formas tautoméricas, para a preparação de medicamentos para o tratamento da depressão, distúrbios de ansiedade, distúrbios bipolares, distúrbio de déficit de atenção por hiperatividade, distúrbios relacionados a estresse, distúrbios psicóticos tais como esquizofrenia, doenças neurológicas tais como mal de Parkinson, distúrbios neurodegenerativos tais como doença de Alzheimer, epilepsia, enxaqueca, hipertensão, abuso de substâncias e distúrbios metabólicos, tais como distúrbios de alimentação, diabetes, complicações diabéticas, obesidade, dislipidemia, distúrbios de consumo de energia e assimilação, distúrbios e mau funcionamento da homeostasia da temperatura corporal, distúrbios do sono e ritmo circadiano, e distúrbios cardiovasculares.

2. Uso de compostos de fórmula I



I

em que

R é hidrogênio, halogênio, alquila inferior, alcóxi baixo, hidróxi, fenila, S-fenila ou O-fenila, que são opcionalmente substituídos por alcóxi baixo ou halogênio, ou é benziloxi, C(O)O-alquila inferior, cicloalquila, ou é alquila inferior ou alcóxi baixo substituído por halogênio;

Ar é arila ou heteroarila, selecionados do grupo que consiste em fenila, naftila, piridinila, benzofuranila, dihidrobenzofuranila ou pirazolila;

$R^1/R^{1'}$ são independentemente um do outro hidrogênio, hidróxi, alquila inferior, alcóxi baixo, ou são fenila ou benzila, que são opcionalmente substituídos por halogênio;

R^2 é hidrogênio ou alquila inferior;

n é 1, 2, 3 ou 4;

e seus sais farmaceuticamente ativos, misturas racêmicas, enanciômeros, isômeros óticos e formas tautoméricas, para a preparação de medicamentos para o tratamento da depressão, distúrbios de ansiedade, distúrbios bipolares, distúrbio de déficit de atenção por hiperatividade, distúrbios relacionados a estresse, distúrbios psicóticos tais como esquizofrenia, doenças neurológicas tais como mal de Parkinson, distúrbios neurodegenerativos tais como doença de Alzheimer, epilepsia, enxaqueca, hipertensão, abuso de substâncias e distúrbios metabólicos, tais como distúrbios de alimentação, diabetes, complicações diabéticas, obesidade, dislipidemia, distúrbios de consumo de energia e assimilação, distúrbios e mau funcionamento da homeostasia da temperatura corporal, distúrbios do sono e ritmo circadiano, e distúrbios cardiovasculares.

3. Uso de acordo com os compostos de fórmula I na reivindicação 1, em que arila é fenila, pelo menos um dos $R^1/R^{1'}$ é alquila inferior e R^2 é hidrogênio.

4. Uso de acordo com a reivindicação 3, em que os compostos

são rac-4-(1-fenil-butil)-1H-imidazol
rac-4-[1-(2-flúor-fenil)-etil]-1H-imidazol
rac-4-[1-(3,5-diflúor-fenil)-propil]-1H-imidazol
rac-4-(1-fenil-propil)-1H-imidazol
rac-4-[1-(2-flúor-fenil)-propil]-1H-imidazol
rac-4-[1-(3-flúor-fenil)-propil]-1H-imidazol
rac-4-(1-fenil-etil)-1H-imidazol
rac-4-[1-(3-flúor-fenil)-etil]-1H-imidazol
rac-4-[1-(2,3-diflúor-fenil)-etil]-1H-imidazol
rac-4-[1-(2,3-diflúor-fenil)-propil]-1H-imidazol
5-(1-metil-1-fenil-etil)-1H-imidazol triflúor-acetato ou
4-[(R)-1-(2,3-diflúor-fenil)-etil]-1H-imidazol.

5. Uso de acordo com os compostos de fórmula I na reivindicação 1, em que arila é fenila e $R^1/R^{1'}$ e R^2 são hidrogênio.

6. Uso de acordo com a reivindicação 5, em que os compostos são
4-(4-metóxi-2,3-dimetil-benzil)-1H-imidazol
4-(2-cloro-6-flúor-benzil)-1H-imidazol
4-(2,3-dimetil-benzil)-1H-imidazol; detomidina
4-(2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol
4-(2-bromo-benzil)-1H-imidazol
4-(2,6-dimetil-benzil)-1H-imidazol
4-benzil-1H-imidazol
4-(2,3,5,6-tetrametil-benzil)-1H-imidazol ou
4-(2,6-dicloro-benzil)-1H-imidazol.
4-(2-etil-6-metil-benzil)-1H-imidazol
4-(2-ciclopropil-6-etil-benzil)-1H-imidazol
4-[3-(4-cloro-fenóxi)-benzil]-1H-imidazol
4-(2-cloro-6-etil-benzil)-1H-imidazol
4-bifenil-2-ilmetil-1H-imidazol
4-(2,6-dietil-4-metóxi-benzil)-1H-imidazol
4-(2,6-dietil-3-metóxi-benzil)-1H-imidazol

4-bifenil-3-ilmetil-1H-imidazol

4-(4-etóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol

4-(4-benzilóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol

4-(3-etóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol

4-(2-etil-6-flúor-benzil)-1H-imidazol

4-(2,6-dietil-4-fenóxi-benzil)-1H-imidazol ou

4-(2,6-dietil-3-fenóxi-benzil)-1H-imidazol.

7. Uso de acordo com os compostos de fórmula I na reivindicação 1, em que arila é naftila.

8. Uso de acordo com a reivindicação 7, em que os compostos são

4-naftaleno-2-ilmetil-1H-imidazol ou

rac-4-(1-naftaleno-1-il-etil)-1H-imidazol.

9. Uso de acordo com os compostos de fórmula I na reivindicação 1, em que arila é benzofuran-7-ila.

10. Uso de acordo com a reivindicação 9, em que os compostos são

4-(5-bromo-benzofuran-7-ilmetil)-1-imidazol ou

4-benzofuran-7-ilmetil-1-imidazol.

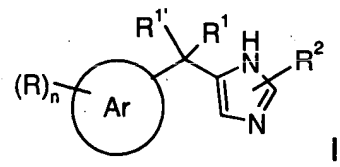
11. Uso de acordo com os compostos de fórmula I na reivindicação 1, em que arila é dihidrobenzofuran-7ila.

12. Uso de acordo com a reivindicação 11, em que o composto é 4-(2,3-dihidro-benzofuran-7-ilmetil)-1-imidazol.

13. Uso de acordo com os compostos de fórmula I na reivindicação 1, em que arila é pirazolila.

14. Uso de acordo com os compostos de fórmula I na reivindicação 1, em que arila é piridinila.

15. Compostos de fórmula I de acordo com a reivindicação 1,



I

em que

R é hidrogênio, halogênio, alquila inferior, alcóxi baixo, hidróxi, fenila, S-fenila ou O-fenila, que são opcionalmente substituídos por alcóxi baixo ou halogênio, ou é benzilóxi, C(O)O-alquila inferior, cicloalquila, ou é alquila inferior ou alcóxi baixo substituído por halogênio;

Ar é arila ou heteroarila, selecionados do grupo que consiste em fenila, naftila, piridinila, benzofuranila, dihidrobenzofuranila ou pirazolila;

$R^1/R^{1'}$ são independentemente um do outro hidrogênio, hidróxi, alquila inferior, alcóxi baixo, ou são fenila ou benzila, que são opcionalmente substituídos por halogênio;

R^2 é hidrogênio ou alquila inferior;

n é 1, 2, 3 ou 4;

e seus sais farmaceuticamente ativos, misturas racêmicas, enanciômeros, isômeros óticos e formas tautoméricas com a exceção dos seguintes compostos

(S)-4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol; dexmedetomidina

4-(2,3-dimetil-benzil)-1H-imidazol; detomidina

4-(2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol

4-(2-bromo-benzil)-1H-imidazol

4-(2-cloro-benzil)-1H-imidazol

4-(2,6-dimetil-benzil)-1H-imidazol

4-benzil-1H-imidazol

4-(2,3,5,6-tetrametil-benzil)-1H-imidazol

4-(3-metóxi-benzil)-1H-imidazol

4-(2,6-dicloro-benzil)-1H-imidazol

rac-4-[1-(2,3-dimetil-fenil)-etil]-2-metil-1H-imidazol

4-[4-[(4-metoxifenil)-sulfanil]-benzil]-1H-imidazol

rac-4-[1-(2-metil-fenil)-etil]-1H-imidazol

rac-4-[1-(2,3-dimetil-fenil)-pentil]-1H-imidazol

4-benzil-2-metil-1H-imidazol

4-naftaleno-2-ilmetil-1H-imidazol

rac-4-(1-naftaleno-1-il-etil)-1H-imidazol

triflúor-acetato de 5-(1-metil-1-fenil-etil)-1H-imidazol

(3H-imidazol-4-il)-fenil-metanol

4-(1-naftaleno-1-il-propil)-1H-imidazol

triflúor-acetato de 5-(1-metil-1-fenil-etil)-1H-imidazol

(3H-imidazol-4-il)-fenil-metanol ou

4-(1-naftaleno-1-il-propil)-1H-imidazol.

16. Compostos de fórmula I de acordo com a reivindicação 15, em que arila é fenila, pelo menos um dos $R^1/R^{1'}$ é alquila inferior e R^2 é hidrogênio.

17. Compostos de fórmula I de acordo com a reivindicação 16, em que os compostos são

rac-4-(1-fenil-butil)-1H-imidazol

rac-4-[1-(2-flúor-fenil)-etil]-1H-imidazol

rac-4-[1-(3,5-diflúor-fenil)-propil]-1H-imidazol

rac-4-(1-fenil-propil)-1H-imidazol

rac-4-[1-(2-flúor-fenil)-propil]-1H-imidazol

rac-4-[1-(3-flúor-fenil)-propil]-1H-imidazol

rac-4-(1-fenil-etil)-1H-imidazol

rac-4-[1-(3-flúor-fenil)-etil]-1H-imidazol

rac-4-[1-(2,3-diflúor-fenil)-etil]-1H-imidazol

rac-4-[1-(2,3-diflúor-fenil)-propil]-1H-imidazol ou

4-[(R)-1-(2,3-diflúor-fenil)-etil]-1H-imidazol.

18. Compostos de fórmula I de acordo com a reivindicação 15, em que arila é fenila, $R^1/R^{1'}$ e R^2 são hidrogênio.

19. Compostos de fórmula I de acordo com a reivindicação 18, em que os compostos são

4-(4-metóxi-2,3-dimetil-benzil)-1H-imidazol

4-(2-cloro-6-flúor-benzil)-1H-imidazol

4-(2-etil-6-metil-benzil)-1H-imidazol

4-(2-ciclopropil-6-etil-benzil)-1H-imidazol

4-[3-(4-cloro-fenóxi)-benzil]-1H-imidazol

4-(2-cloro-6-etil-benzil)-1H-imidazol

4-bifenil-2-ilmetil-1H-imidazol

4-(2,6-dietil-4-metóxi-benzil)-1H-imidazol

4-(2,6-dietil-3-metóxi-benzil)-1H-imidazol

4-bifenil-3-ilmetil-1H-imidazol

4-(4-etóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol

4-(4-benzilóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol

4-(3-etóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol

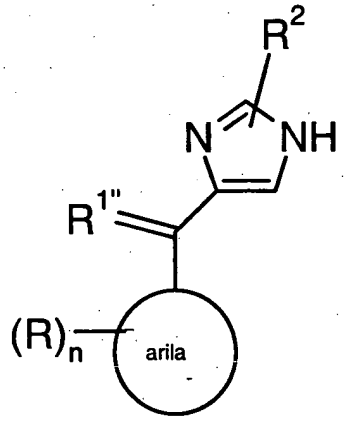
4-(2-etil-6-flúor-benzil)-1H-imidazol

4-(2,6-dietil-4-fenóxi-benzil)-1H-imidazol ou

4-(2,6-dietil-3-fenóxi-benzil)-1H-imidazol.

20. Processos para a preparação dos compostos de fórmula I como definida na reivindicação 15, cujo processo compreende

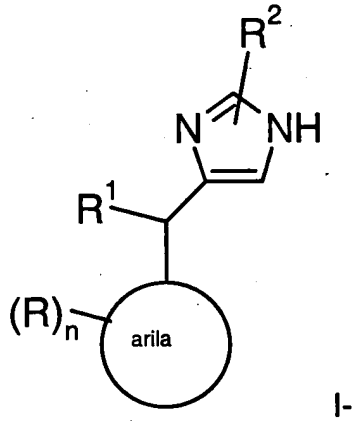
a) hidrogenação catalítica de um composto de fórmula



II

com Pd/C, H_2

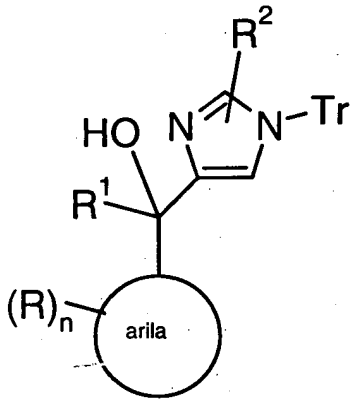
para formar um composto de fórmula



I-1

onde $R^{1"}$ é um grupo alquenila, R^1 é alquila e R, R^2 e n são conforme descrito acima, ou

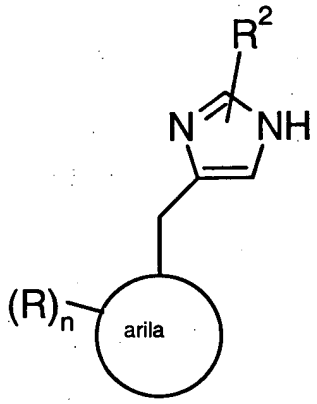
b) redução de um composto de fórmula



VII

com CF_3CO_2H e Et_3SiH

para formar um composto de fórmula

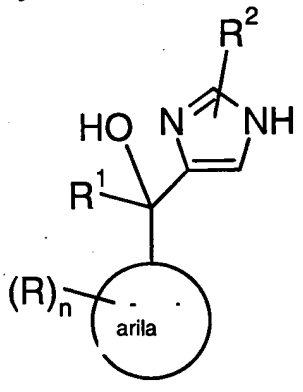


I-2

onde R^1 é hidrogênio, e R, R^2 e n são conforme descrito acima,

ou

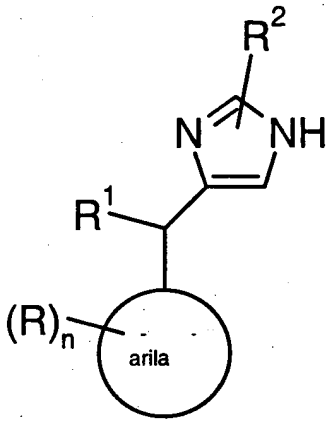
c) hidrogenação catalítica de um composto de fórmula



I-3

com Pd/C, H_2

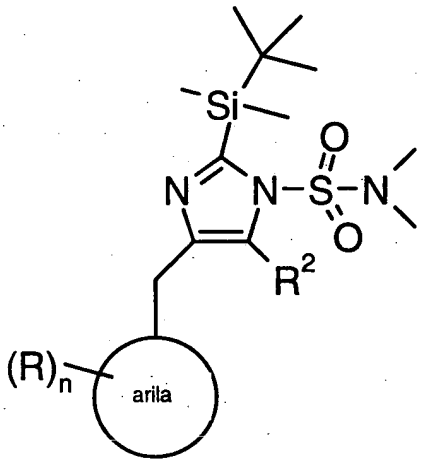
para formar um composto de fórmula



I-1

onde R^1 é alquila inferior, e R, R^2 e n são conforme descritos acima, ou

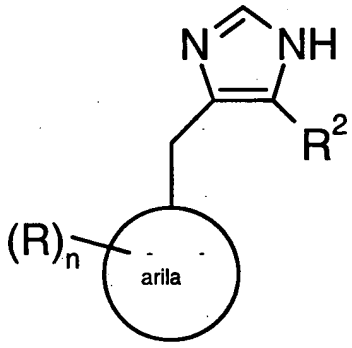
d) desproteção de um composto de fórmula



IV

com ácido clorídrico

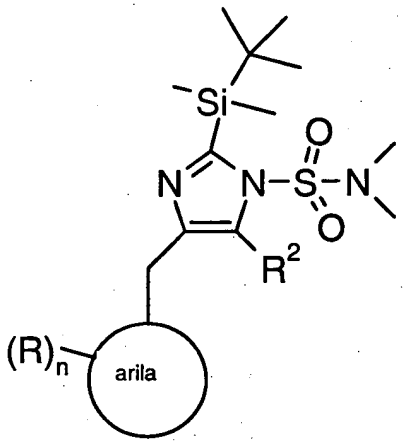
para formar um composto de fórmula



I-5

em que R, R^2 e n são conforme descritos acima, ou

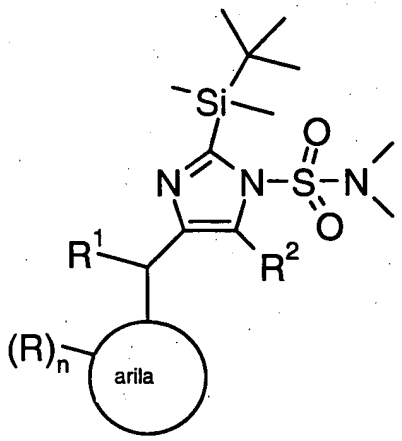
e) alquilação de um composto de fórmula



IV

com R^1X

para formar um composto de fórmula



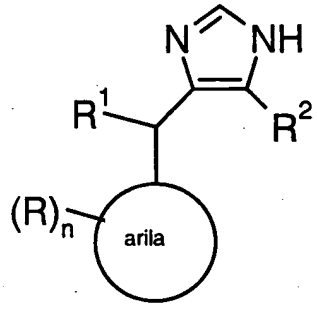
XVII

onde R^1 é alquila inferior, ou benzila opcionalmente substituídos por halogênio, R, R^2 e n são conforme descrito acima e X é halogênio, seguido por

5 desproteção

com ácido clorídrico

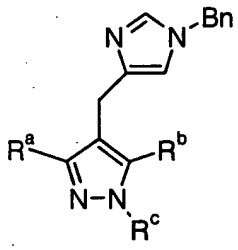
para formar um composto de fórmula



I-4

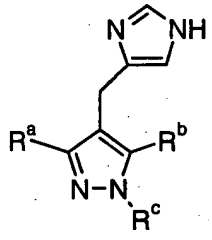
onde R, R^2 e n são descritos como acima, ou

10 f) desproteção de um composto de fórmula



XII

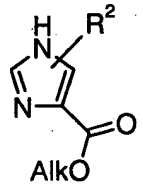
com sódio em amônia ou por hidrogenação catalítica com Pd/C, H_2 para formar um composto de fórmula



I-6

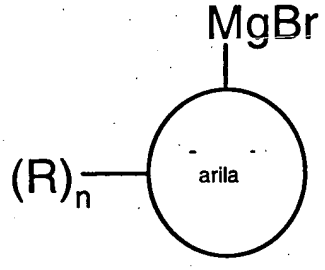
onde R^a, R^b e R^c são hidrogênio, alquila inferior ou fenila, ou

g) reação de um composto de fórmula



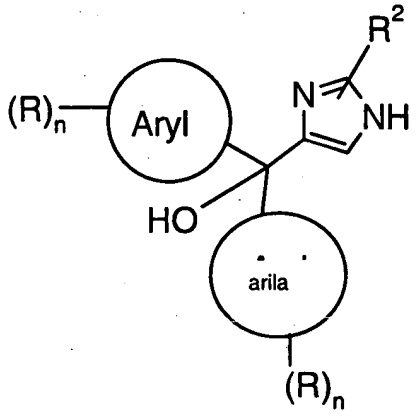
XIV

com dois equivalentes de um reagente de Grignard de fórmula



IX

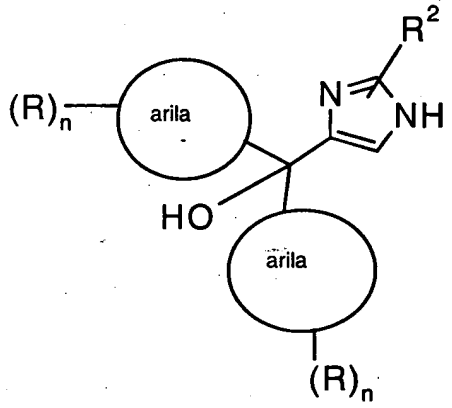
para formar um composto de fórmula



I-7

onde R é hidrogênio, halogênio, alquila inferior, alcóxi baixo, ou fenila e n é como descrito acima, ou

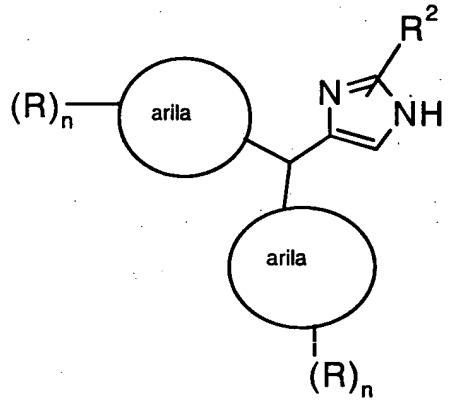
h) hidrogenação catalítica de um composto de fórmula



I-7

com Pd/C, H_2

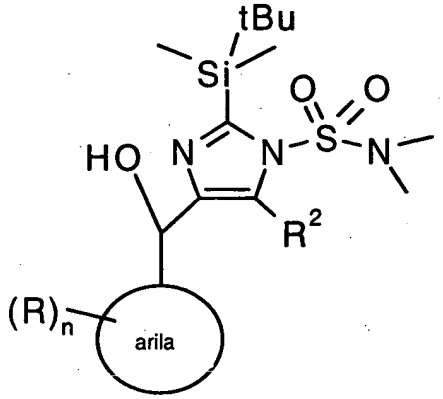
para formar um composto de fórmula



I-8

onde R é hidrogênio, alquila inferior, alcóxi baixo ou fenila e n é conforme descrito acima, ou

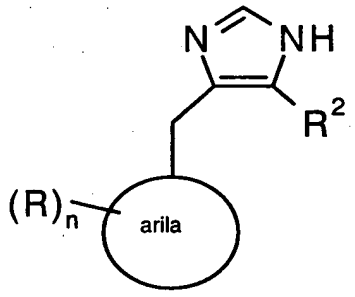
i) redução de um composto de fórmula



XV

com Pd/C, H_2 ou com CF_3CO_2H e Et_3SiH

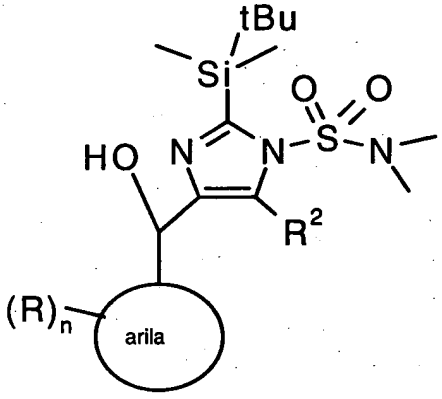
para formar um composto de fórmula



I-5

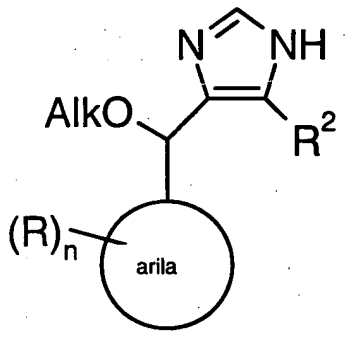
onde R^1 é hidrogênio e R, R^2 e n são conforme descritos acima, ou

j) desproteção de um composto de fórmula



XV

com ácido clorídrico na presença de um álcool de fórmula AlkOH para formar um composto de fórmula



I-5

onde AlkO é alcóxi baixo, e R, R^2 e n são conforme descritos acima, e, se desejado,

conversão dos compostos obtidos em sais ácidos de adição farmaceuticamente aceitáveis.

21. Medicamento contendo um ou mais compostos de fórmula I conforme reivindicado na reivindicação 1, para o tratamento da depressão, distúrbios de ansiedade, distúrbios bipolares, distúrbios de hiperatividade e déficit de atenção, distúrbios relativos a estresse, distúrbios psicóticos, es-

quizofrenia, doenças neurológicas, mal de Parkinson, distúrbios neurodegenerativos, doença de Alzheimer, epilepsia, enxaqueca, hipertensão, abuso de substância, e distúrbios metabólicos, distúrbios de alimentação, diabetes, complicações diabéticas, obesidade, dislipidemia, distúrbios de consumo e assimilação de energia, distúrbios e mal funcionamento da homeostase da temperatura corporal, distúrbios do sono e ritmo circadiano e distúrbios cardiovasculares.

22. Medicamento de acordo com a reivindicação 21 contendo um ou mais compostos conforme reivindicado na reivindicação 21 para o tratamento da depressão, psicose, mal de Parkinson, ansiedade e distúrbio de hiperatividade e déficit de atenção (ADHD).

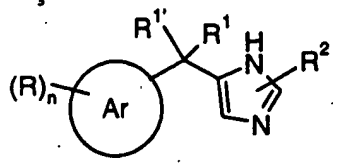
23. Invenção conforme descrita aqui anteriormente.

PI 0406159-3

RESUMO

Patente de Invenção: **"USO DE DERIVADOS DE 4-IMIDAZOL PARA DISTÚRBIOS DO CNS".**

A presente invenção refere-se ao uso de compostos de fórmula



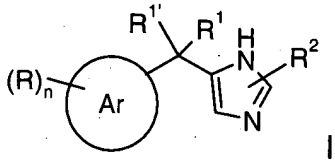
I

em que R é hidrogênio, halogênio, alquila inferior, alcóxi baixo, hidróxi, fenila, S-fenila ou O-fenila, que são opcionalmente substituídos por alcóxi baixo ou halogênio, ou é benziloxi, C(O)O-alquila inferior, cicloalquila, ou é alquila inferior ou alcóxi baixo substituído por halogênio; Ar é arila ou heteroarila, selecionados do grupo que consiste em fenila, naftila, piridinila, benzofuranila, dihidrobenzofuranila ou pirazol; $R^1/R^{1'}$ são independentemente um do outro hidrogênio, hidróxi, alquila inferior, alcóxi baixo ou são fenila ou benzila, que são opcionalmente substituídos por halogênio; R^2 é hidrogênio ou alquila inferior; n é 1, 2, 3 ou 4; e a seus sais farmaceuticamente ativos, misturas racêmicas, enanciômeros, isômeros óticos, e formas tautoméricas para a preparação de medicamentos para o tratamento da depressão, distúrbios de ansiedade, distúrbios bipolares, distúrbios de hiperatividade com déficit de atenção, distúrbios relativos a estresse, distúrbios psicóticos tais como esquizofrenia, doenças neurológicas, tais como mal de Parkinson, distúrbios neurodegenerativos, tais como doença de Alzheimer, epilepsia, enxaqueca, hipertensão, doenças metabólicas e abuso de substância, tais como distúrbios alimentares, diabetes, complicações de diabetes, obesidade, dislipidemia, discidistúrbios de consumo e assimilação de energia, distúrbios e mal função da homeostase da temperatura do corpos, distúrbios do sono e do ritmo da circulação, e distúrbios cardiovasculares.

Novo relatório descritivo, incorporando as alterações correspondentes às das páginas 1-73 do pedido PCT, conforme Relatório do Exame Preliminar.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"USO DE DERIVADOS DE 4-IMIDAZOL PARA DISTÚRBIOS DO CNS".**

A presente invenção refere-se ao uso de compostos de fórmula



I

onde

R é hidrogênio, halogênio, alquila inferior, alcóxi baixo, hidróxi, fenila, S-fenila ou O-fenila, que são opcionalmente substituídos por alcóxi baixo ou halogênio, ou é benziloxi, C(O)O-alquila inferior, cicloalquila, ou é alquila inferior ou alcóxi baixo substituído por halogênio;

Ar é arila ou heteroarila, selecionados do grupo que consiste em fenila, naftila, piridinila, benzofuranila, dihidrobenzofuranila ou pirazolila;

$R^1/R^{1'}$ são independentemente um do outro hidrogênio, hidróxi, alquila inferior, alcóxi baixo, ou são fenila ou benzila, que são opcionalmente substituídos por halogênio;

R^2 é hidrogênio ou alquila inferior;

n é 1, 2, 3 ou 4;

e a seus sais farmaceuticamente ativos, misturas racêmicas, enanciômeros, isômeros óticos e formas tautoméricas para a preparação de medicamentos para o tratamento da depressão, distúrbios bipolares, distúrbio de déficit de atenção por hiperatividade, distúrbios relacionados a estresse, esquizofrenia, doenças neurológicas tais como mal de Parkinson, distúrbios neurodegenerativos tais como doença de Alzheimer, epilepsia, enxaqueca, e distúrbios metabólicos, tais como distúrbios de alimentação, diabetes, complicações diabéticas, obesidade, dislipidemia, distúrbios de consumo de energia e assimilação, distúrbios e mau funcionamento da homeostasia da temperatura corporal, distúrbios do sono e ritmo circadiano.

Alguns dos compostos descritos na fórmula I são compostos conhecidos descritos, por exemplo, nas referências mencionadas abaixo, ou estão incluídos em bibliotecas químicas públicas. Os compostos dos exemplos 1 - 23 e 44 - 80 são novos.

Verificou-se que os compostos de fórmula I têm boa afinidade com os receptores associados a aminas-traço (TAARs), especialmente para TAAR1.

As aminas biogênicas clássicas (serotonina, norepinefrina, epinefrina, dopamina, histamina) desempenham papéis importantes como neuro-transmissores no sistema nervoso central e periférico [1]. Sua síntese e armazenamento, bem como sua degeneração e reabsorção (reuptake) após o desprendimento são firmemente regulados. Sabe-se que um desequilíbrio nos níveis das aminas biogênicas é responsável pela função cerebral alterada que ocorre sob sob muitas condições patológicas [2-5]. Uma segunda classe de compostos de amina endógenos, as denominadas aminas-traço (TAs), significativamente se sobrepõem às aminas biogênicas clássicas no que se refere à estrutura, metabolismo e localização. As TAs incluem p-tiraminas, β-feniletilamina, triptamina e octopamina, e elas estão presentes no sistema nervoso dos mamíferos geralmente em níveis mais baixos do que as aminas biogênicas clássicas [6].

Sua desregulação está ligada a várias doenças psiquiátricas, como esquizofrenia e depressão [7], e a outras condições, como distúrbio de déficit de atenção por hiperatividade, enxaquecas, doenças de Parkinson, abuso de substâncias químicas e distúrbios de alimentação [8,9].

Por um longo tempo, receptores específicos de TA só tinham sido hipoteticamente presumidos, baseado na alta afinidade dos locais de ligação de TA, anatomicamente discretos, no CNS de seres humanos e de outros mamíferos [10,11]. Concordantemente, acreditou-se que os efeitos farmacológicos das TAs foram mediados através do mecanismo bem-conhecido das aminas biogênicas clássicas, tanto pelo início do processo (triggering) de seu desprendimento, inibindo sua reabsorção (reuptake), ou por "reação cruzada" com seus sistemas receptores [9,12,13]. Esta visão mudou significativamente com a recente identificação de diversos membros de uma nova família de GPCRs, os receptores associados a aminas-traço (TAARs) [7,14]. Existem 9 genes TAAR em seres humanos (incluindo 3 pseudogenes) e 16 genes em camundongo (incluindo 1 pseudogene). Os

genes TAAR não contêm íntrons (com uma exceção, TAAR2 contém 1 íntron) e estão localizados próximos um do outro no mesmo segmento cromossomal. O relacionamento filogenético dos genes receptores, em concordância com uma comparação a fundo de similaridade de GPCR farmacófora (in-depth) e dados farmacológicos sugerem que esses receptores formam três subfamílias distintas [7,14]. TAAR1 está na primeira sub-classe de quatro genes (TAAR1-4) altamente conservados entre humanos e roedores. TAs ativam TAAR1 via Gαs. Mostrou-se que a desregulação das TAs contribui para a etiologia de várias doenças, como depressão, psicose, distúrbio de déficit de atenção por hiperatividade, abuso de substâncias, mal de Parkinson, enxaqueca, distúrbios de apetite, distúrbios metabólicos, e para tanto os ligantes TAAR têm um alto potencial para o tratamento dessas doenças.

Portanto, há um amplo interesse em aumentar o conhecimento sobre receptores associados a aminas-traço.

Referências usadas:

1 Deutch, A.Y. e Roth, R.H. (1999) Neurotransmitters. Em *Fundamental Neuroscience* (2ª ed) (Zigmond, M.J., Bloom, F.E., Landis, S.C., Roberts, J.L, e Squire, L.R., eds.), págs. 193-234, Academic Press;

2 Wong, M.L. e Licinio, J. (2001) Research and treatment approaches to depression. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 343-351;

3 Carlsson, A. *et al.* (2001) Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 41, 237-260;

4 Tuite, P. e Riss, J. (2003) Recent developments in the pharmacological treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin. Investig. Drugs* 12, 1335-1352,

5 Castellanos, F.X. e Tannock, R. (2002) Neuroscience of attention-déficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 617-628;

6 Usdin, E. e Sandler, M. eds. (1984), *Trace Amines and the brain*, Dekker;

7 Lindemann, L. e Hoener, M. (2005) A renaissance in trace ami-

nes inspired by a novel GPCR family. *Trends in Pharmacol. Sci.* 26, 274-281;

8 Branchek, T.A. e Blackburn, T.P. (2003) Trace amine receptors as targets for novel therapeutics: legend, myth and fact. *Curr. Opin. Pharmacol.* 3, 90-97;

9 Premont, R.T. *et al.* (2001) Following the trace of elusive amines. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 9474-9475;

10 Mousseau, D.D. e Butterworth, R.F. (1995) A high-affinity [3H] tryptamine binding site in human brain. *Prog. Brain Res.* 106, 285-291;

11 McCormack, J.K. *et al.* (1986) Autoradiographic localization of tryptamine binding sites in the rat and dog central nervous system. *J. Neurosci.* 6, 94-101;

12 Dyck, L.E. (1989) Release of some endogenous trace amines from rat striatal slices in the presence and absence of a monoamine oxidase inhibitor. *Life Sci.* 44, 1149-1156;

13 Parker, E.M. e Cubeddu, L.X. (1988) Comparative effects of amphetamine, feniletilamine and related drugs on dopamine efflux, dopamine uptake and mazindol binding. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 245, 199-210;

14 Lindemann, L. *et al.* (2005) Trace amine associated receptors form structurally and functionally distinct subfamilies of novel G protein-coupled receptors. *Genomics* 85, 372-385.

Objetos da presente invenção são novos compostos de fórmula I e o uso dos compostos de fórmula I e seus sais farmaceuticamente aceitáveis para a preparação de medicamentos para o tratamento de doenças relacionadas à afinidade dos receptores associados à amina traço, novos compostos específicos dentro do escopo da fórmula I, sua preparação, medicamentos baseados em um composto de acordo com a invenção, e sua preparação bem como o uso de compostos de fórmula I no controle ou prevenção de doenças tais como depressão, distúrbio bipolar, distúrbio de hiperatividade e déficit de atenção, distúrbios relacionados a estresse, esquizofrenia, doenças neurológicas tais como mal de Parkinson, distúrbios neurodegenerativos tais como doença de Alzheimer, epilepsia, enxaqueca, e distúrbios metabólicos, tais como, distúrbios de alimentação, diabetes, compli-

cações diabéticas, obesidade, dislipidemia, distúrbios de consumo de energia e assimilação, distúrbios e mau funcionamento da homeostase da temperatura corporal, distúrbios do sono e ritmo circadiano.

As indicações preferidas usando os compostos da presente invenção são depressão, psicose, mal de Parkinson, e distúrbio de hiperatividade e déficit de atenção (ADHD).

Conforme usado aqui, o termo "alquila inferior" denota um grupo de cadeia reta ou ramificada contendo de 1 a 7 átomos de carbono, por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, n-butila, i-butila, 2-butila, t-butila e similares. Grupos alquila preferidos são grupos com 1 - 4 átomos de carbono.

Conforme usado aqui, o termo "alcóxi baixo" denota um grupo onde o resíduo alquila é conforme definido acima e está ligado via um átomo de oxigênio.

Conforme usado aqui, o termo "alquila inferior substituída por halogênio" denota um grupo alquila conforme definido acima, onde pelo menos um átomo de hidrogênio é substituído por halogênio, por exemplo, CF_3, CHF_2, CH_2F, CH_2CF_3, $CH_2CF_2CF_3$ e similares.

O termo "halogênio" denota cloro, iodo, flúor e bromo.

O termo "sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis", abrange sais com ácidos inorgânicos e orgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maléico, acido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfônico, ácido p-toluenossulfônico e similares.

Compostos preferidos de fórmula I para o uso acima mencionado são aqueles, onde arila é fenila, pelo menos um dos $R^1/R^{1'}$ é alquila inferior, e R^2 é hidrogênio, por exemplo, os seguintes compostos

rac-4-(1-fenil-butil)-1H-imidazol

rac-4-[1-(2-flúor-fenil)-etil]-1H-imidazol

rac-4-[1-(3,5-diflúor-fenil)-propil]-1H-imidazol

rac-4-(1-fenil-propil)-1H-imidazol

rac-4-[1-(2-flúor-fenil)-propil]-1H-imidazol

rac-4-[1-(3-flúor-fenil)-propil]-1H-imidazol
rac-4-(1-fenil-etil)-1H-imidazol
rac-4-[1-(3-flúor-fenil)-etil]-1H-imidazol
rac-4-[1-(2,3-diflúor-fenil)-etil]-1H-imidazol
rac-4-[1-(2,3-diflúor-fenil)-propil]-1H-imidazol
5-(1-metil-1-fenil-etil)-1H-imidazol triflúor-acetato ou
4-[(R)-1-(2,3-Diflúor-fenil)-etil]-1H-imidazol.

Outros compostos de fórmula I preferidos para o uso acima mencionado são aqueles, onde arila é fenila, $R^1/R^{1'}$ e R^2 são hidrogênio, por exemplo os seguintes compostos
4-(4-metóxi-2,3-dimetil-benzil)-1H-imidazol
4-(2-cloro-6-flúor-benzil)-1H-imidazol
4-(2,3-dimetil-benzil)-1H-imidazol; Detomidina
4-(2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol
4-(2-bromo-benzil)-1H-imidazol
4-(2,6-dimetil-benzil)-1H-imidazol
4-benzil-1H-imidazol
4-(2,3,5,6-tetrametil-benzil)-1H-imidazol ou
4-(2,6-dicloro-benzil)-1H-imidazol.
4-(2-etil-6-metil-benzil)-1H-imidazol
4-(2-ciclopropil-6-etil-benzil)-1H-imidazol
4-[3-(4-cloro-fenóxi)-benzil]-1H-imidazol
4-(2-cloro-6-etil-benzil)-1H-imidazol
4-bifenil-2-ilmetil-1H-imidazol
4-(2,6-dietil-4-metóxi-benzil)-1H-imidazol
4-(2,6-dietil-3-metóxi-benzil)-1H-imidazol
4-bifenil-3-ilmetil-1H-imidazol
4-(4-etóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol
4-(4-benzilóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol
4-(3-etóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol
4-(2-etil-6-flúor-benzil)-1H-imidazol
4-(2,6-dietil-4-fenóxi-benzil)-1H-imidazol ou

4-(2,6-dietil-3-fenóxi-benzil)-1H-imidazol.

Outros compostos de fórmula I preferidos para o uso acima mencionado são aqueles, onde arila é naftila, por exemplo, os seguintes compostos

4-naftaleno-2-ilmetil-1H-imidazol ou

rac-4-(1-naftaleno-1-il-etil)-1H-imidazol.

Outros compostos de fórmula I preferidos para o uso acima mencionado são aqueles, nos quais arila é benzofuran-7-ila, por exemplo os seguintes compostos

4-(5-bromo-benzofuran-7-ilmetil)-1-imidazol ou

4-benzofuran-7-ilmetil-1-imidazol.

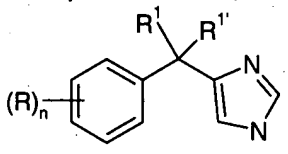
Outros compostos de fórmula I preferidos para o uso acima mencionado são aqueles, onde arila é dihidrobenzofuran-7ila, por exemplo o composto

4-(2,3-dihidro-benzofuran-7-ilmetil)-1-imidazol.

Outros compostos de fórmula I preferidos para o uso acima mencionado são aqueles onde arila é pirazolila.

Outros compostos de fórmula I preferidos para o uso acima mencionado são aqueles onde arila é piridinila.

Novos compostos de fórmula I-A preferidos são aqueles onde pelo menos um dos $R^1/R^{1'}$ é alquila inferior,



I-A

por exemplo os seguintes compostos

rac-4-(1-fenil-butil)-1H-imidazol

rac-4-[1-(2-flúor-fenil)-etil]-1H-imidazol

rac-4-[1-(3,5-diflúor-fenil)-propil]-1H-imidazol

rac-4-(1-fenil-propil)-1H-imidazol

rac-4-[1-(2-flúor-fenil)-propil]-1H-imidazol

rac-4-[1-(3-flúor-fenil)-propil]-1H-imidazol

rac-4-(1-fenil-etil)-1H-imidazol

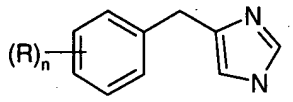
rac-4-[1-(3-flúor-fenil)-etil]-1H-imidazol

rac-4-[1-(2,3-diflúor-fenil)-etil]-1H-imidazol

rac-4-[1-(2,3-diflúor-fenil)-propil]-1H-imidazol ou

4-[(R)-1-(2,3-diflúor-fenil)-etil]-1H-imidazol.

Outros novos compostos de fórmula I -B preferidos são



I-B

por exemplo os seguintes compostos

4-(4-metóxi-2,3-dimetil-benzil)-1H-imidazol

4-(2-cloro-6-flúor-benzil)-1H-imidazol

4-(2-etil-6-metil-benzil)-1H-imidazol

4-(2-ciclopropil-6-etil-benzil)-1H-imidazol

4-[3-(4-cloro-fenóxi)-benzil]-1H-imidazol

4-(2-cloro-6-etil-benzil)-1H-imidazol

4-bifenil-2-ilmetil-1H-imidazol

4-(2,6-dietil-4-metóxi-benzil)-1H-imidazol

4-(2,6-dietil-3-metóxi-benzil)-1H-imidazol

4-bifenil-3-ilmetil-1H-imidazol

4-(4-etóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol

4-(4-benzilóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol

4-(3-etóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol

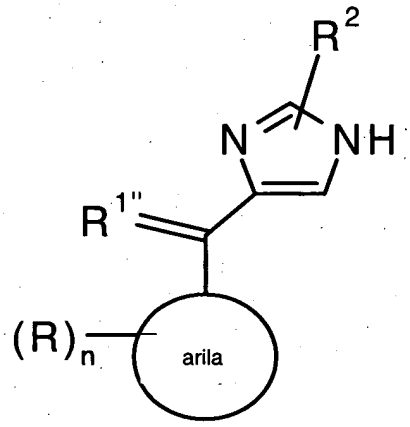
4-(2-etil-6-flúor-benzil)-1H-imidazol

4-(2,6-dietil-4-fenóxi-benzil)-1H-imidazol ou

4-(2,6-dietil-3-fenóxi-benzil)-1H-imidazol.

Os presentes compostos de fórmula I e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser preparados por métodos conhecidos na técnica, por exemplo por processos descritos abaixo, cujo processo compreende

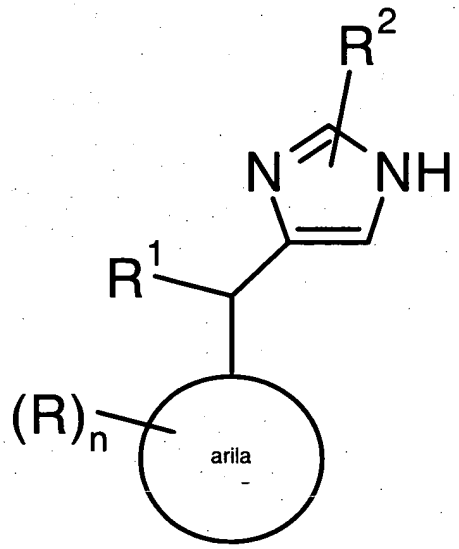
a) hidrogenação catalítica de um composto de fórmula



II

com Pd/C, H_2

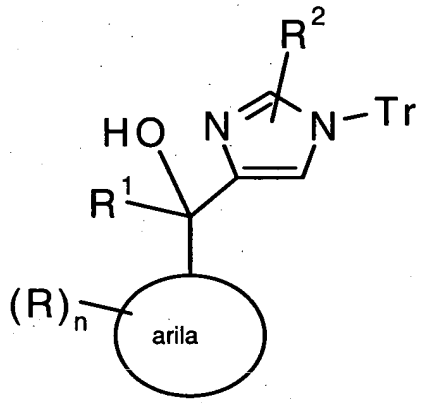
para formar um composto de fórmula



I-1

onde $R^{1"}$ é um grupo alquenila, R^1 é alquila, e R, R^2 e n são conforme descritos acima, ou

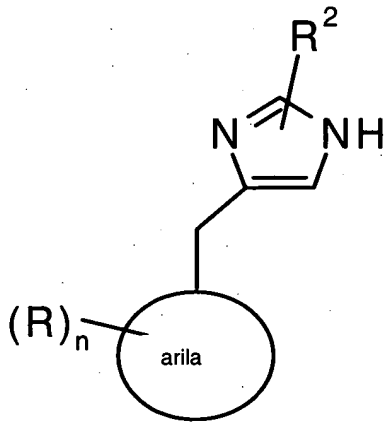
b) redução de um composto de fórmula



VII

com CF_3CO_2H e Et_3SiH

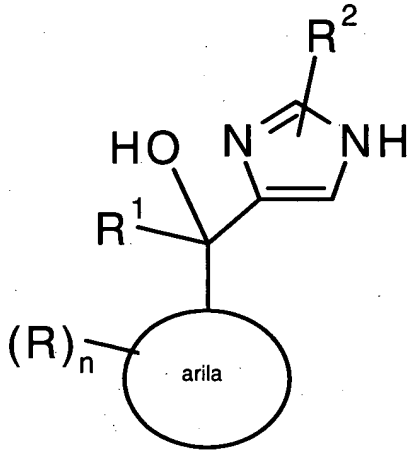
para formar um composto de fórmula



I-2

onde R^1 é hidrogênio, e R, R^2 e n são conforme descritos acima, ou

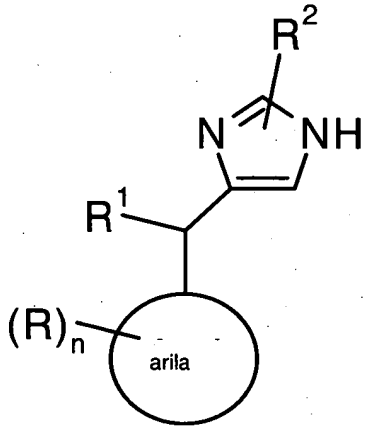
c) hidrogenação catalítica de um composto de fórmula



I-3

com Pd/C, H_2

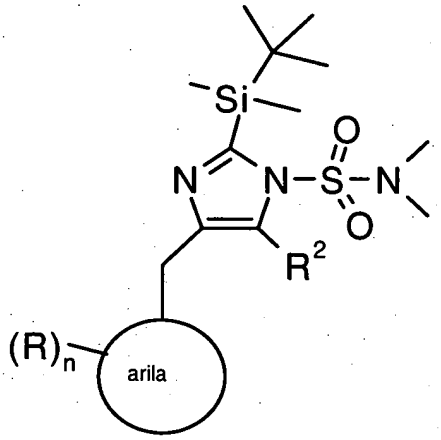
para formar um composto de fórmula



I-1

onde R^1 é alquila inferior, e R, R^2 e n são conforme descritos acima, ou

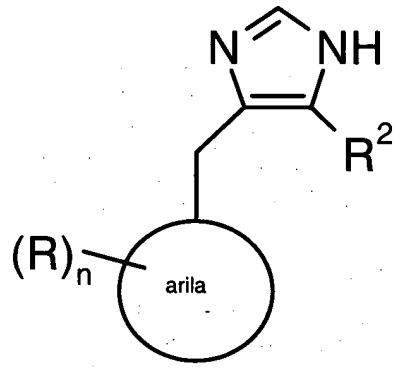
d) desproteção de um composto de fórmula



IV

com ácido clorídrico

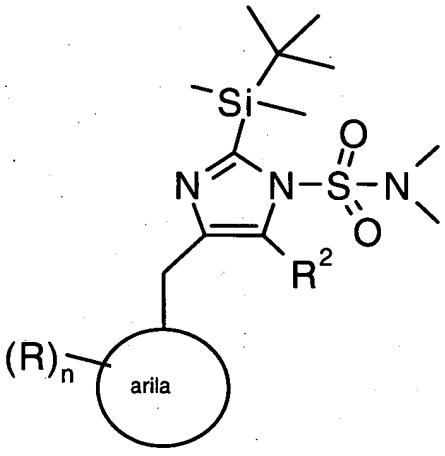
para formar um composto de fórmula



I-5

onde R, R^2 e n são conforme descritos acima, ou

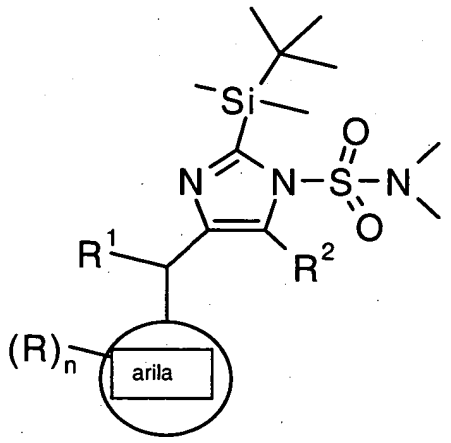
e) alquilação de um composto de fórmula



IV

com R^1X

para formar um composto de fórmula

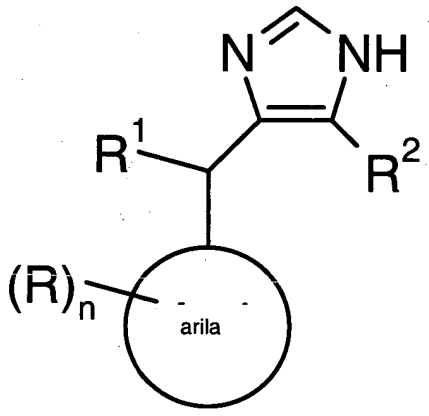


XVII

onde R^1 é alquila inferior, ou benzila opcionalmente substituída por halogênio, R, R^2 e n são conforme descritos acima e X é halogênio, seguido por desproteção

com ácido clorídrico

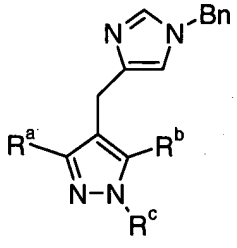
para formar um composto de fórmula



I-4

onde R, R^2 e n são conforme descritos acima, ou

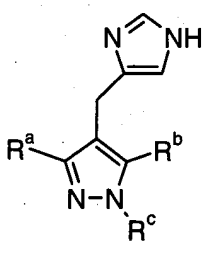
f) desproteção de um composto de fórmula



XII

com sódio em amônia ou por hidrogenação catalítica com Pd/C, H_2

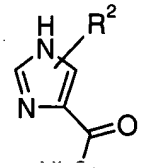
para formar um composto de fórmula



I-6

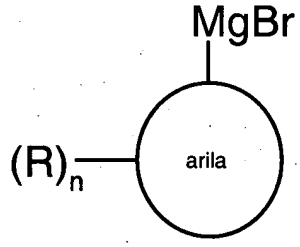
onde R^a, R^b e R^c são hidrogênio, alquila inferior ou fenila, ou

g) reação de um composto de fórmula



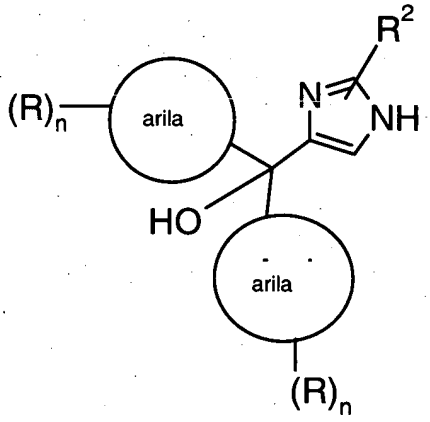
XIV

com dois equivalentes de um reagente de Grignard de fórmula



IX

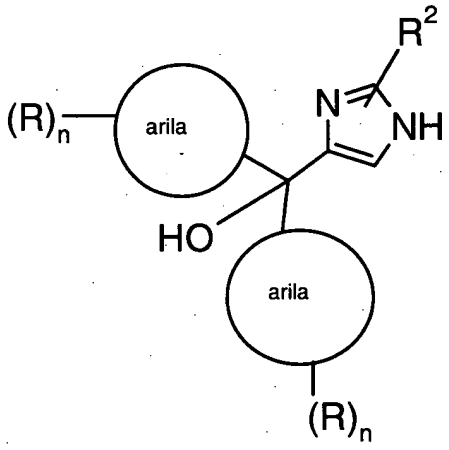
em um composto de fórmula



I-7

onde R é hidrogênio, halogênio, alquila inferior, alcóxi baixo, ou fenila e n são conforme descritos acima, ou

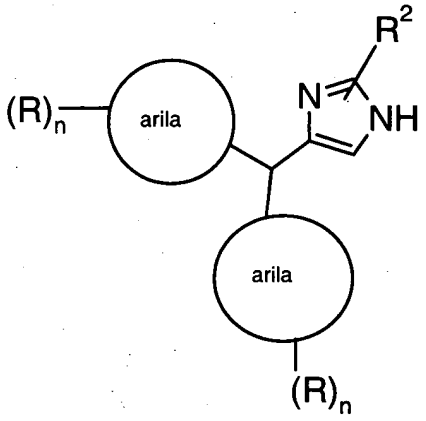
h) hidrogenação catalítica de um composto de fórmula



I-7

com Pd/C, H_2

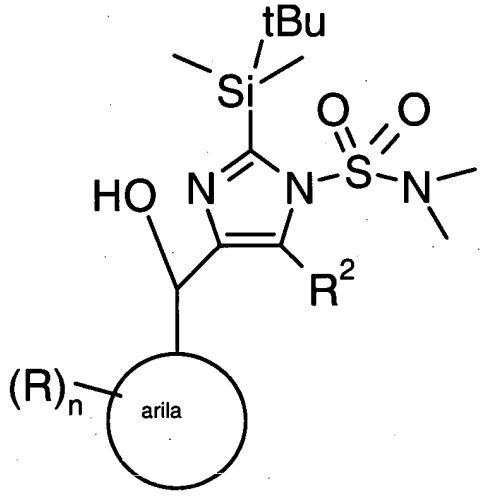
para formar um composto de fórmula



I-8

onde R é hidrogênio, alquila inferior, alcóxi baixo ou fenila e n são conforme descritos acima, ou

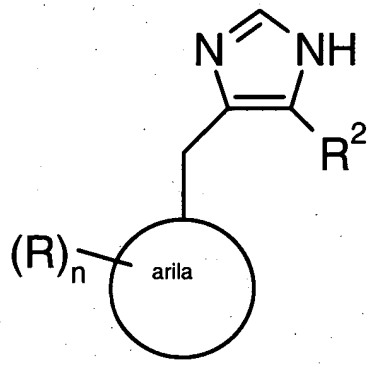
i) redução um composto de fórmula



XV

com Pd/C, H_2 ou com CF_3CO_2H and Et_3SiH

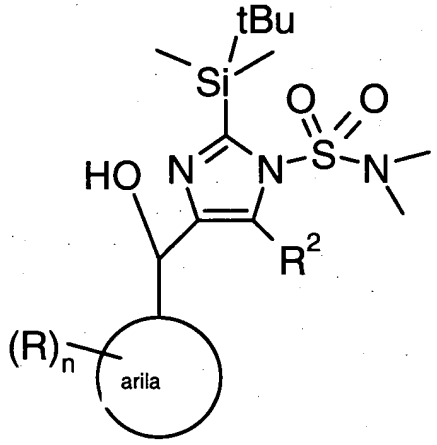
para formar um composto de fórmula



I-5

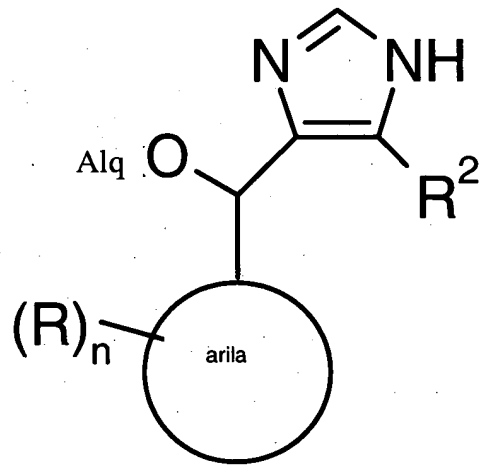
onde R^1 é hidrogênio, e R, R^2 e n são conforme descritos acima, ou

j) desproteção de um composto de fórmula



XV

com ácido clorídrico na presença de um álcool de fórmula AlcOH para formar um composto de fórmula



I-5

onde AlcO é alcóxi baixo, e R, R^2 e n são conforme descritos acima, e, se desejado,

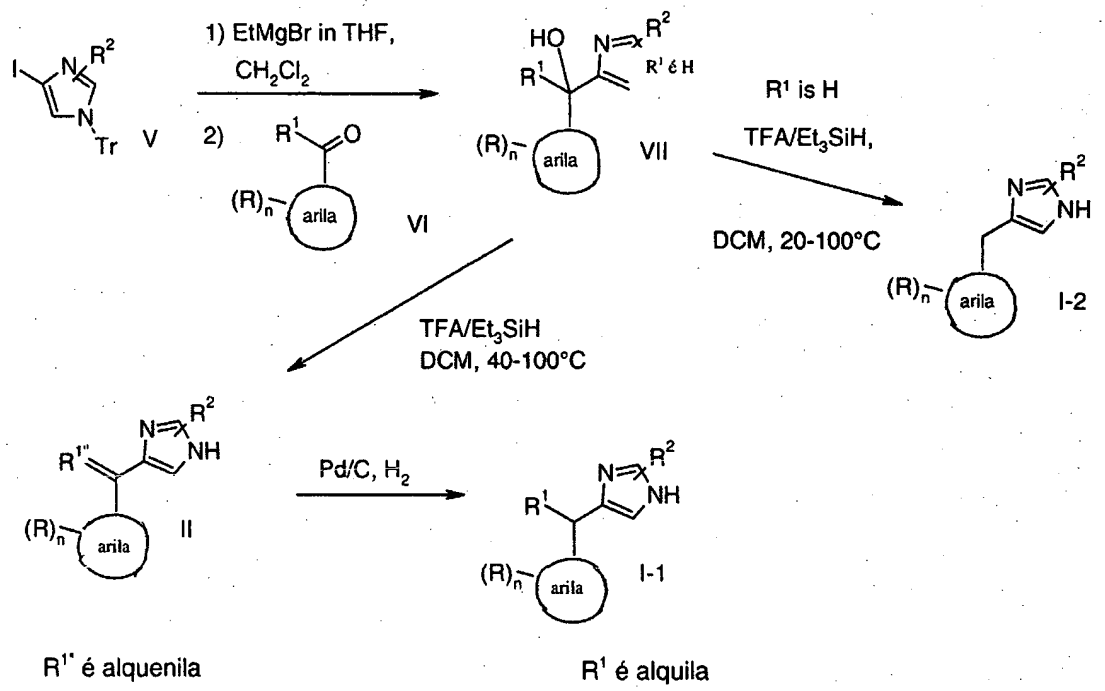
conversão dos compostos obtidos em sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis.

Os derivados de 4-imidazol são preparados em analogia aos procedimentos da literatura seguindo vias retiradas dos esquemas de 1 até 6. Os materiais de partida são tanto comercialmente disponíveis, ou são por outro lado conhecidos na literatura química, ou podem ser preparados de acordo com os métodos conhecidos na técnica.

PROCEDIMENTO 1

Esquema 1

Preparação de compostos de fórmula I para R^1 sendo hidrogênio ou alquila inferior, opcionalmente substituída por halogênio, partindo de uma 4-iodoimidazol



Os compostos de fórmula I-1 são obtidos por redução, de preferência por uma hidrogenação catalítica dos derivados II de 4-(1-aril-alquenil)-1H-imidazol correspondentes. A hidrogenação catalítica é usualmente conduzida na presença de Pd/C à temperatura ambiente e pressão normal em um solvente apropriado, de preferência acetato de etila.

As 4-(1-aril-alquenil)-1H-imidazóis de fórmula II são preparadas por desidratação e desproteção dos 1-(1H-imidazol-4-il)-1-aril-alcanóis de fórmula VII correspondentes. O tratamento de álcool VII com ácido trifluoracético (TFA) e trietilsilano em diclorometano a temperatura elevada fornece a

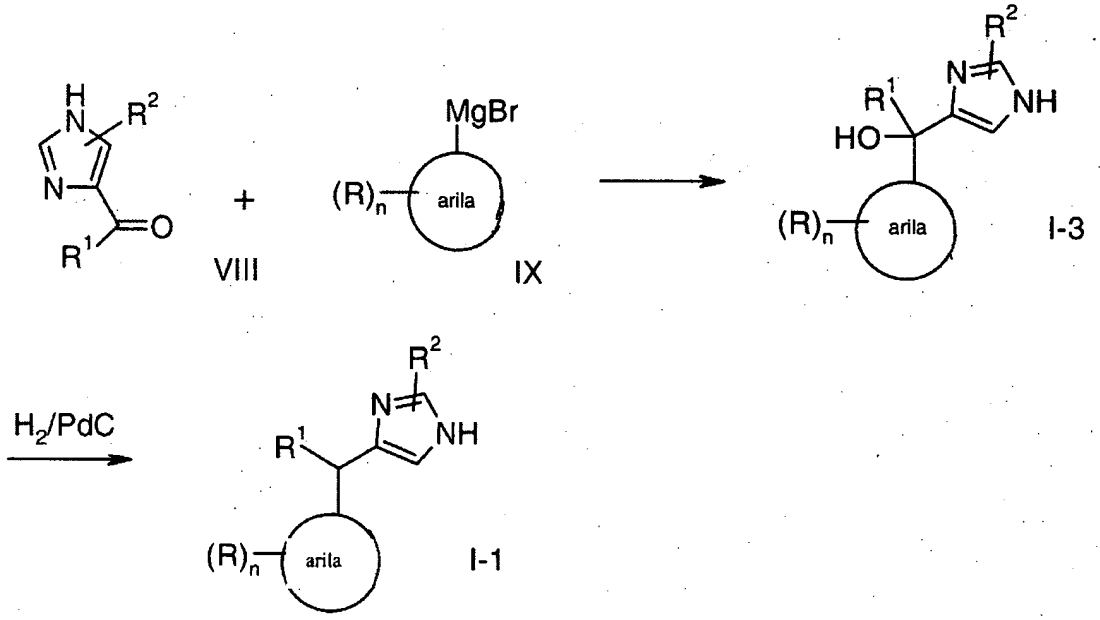
4-alquenil-imidazol. No caso de R^1 ser hidrogênio, também é possível obter compostos de fórmula I-2 diretamente dos compostos de fórmula VII, por tratamento de álcool VII com ácido trifluoracético (TFA) e trietilsilano em diclorometano a temperaturas elevadas. A reação pode ser executada em um tubo de pressão para que a reação possa ser operada a temperaturas entre 20°C e 100°C.

1-(1H-Imidazol-4-il)-1-aril-alcanóis de fórmula VII são sintetizados por reação das aril cetonas ou aril aldeídos correspondentes de fórmula VI com 4-magnésio-N-tritil-midazol que é gerada in situ a partir de 4-iodo-N-tritil-imidazol V e um reagente de alquila Grignard, de preferência brometo de etil magnésio, em um solvente orgânico, de preferência diclorometano, à temperatura ambiente por 12 até 36 horas, de preferência 16 até 20 horas, seguindo a metodologia reportada em *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5739-5740. As aril cetonas ou aril aldeídos de fórmula VI são comercialmente disponíveis, ou são por outro lado conhecidas na literatura, ou podem ser preparadas por métodos bastante conhecidos na técnica.

PROCEDIMENTO 2

Esquema 2

Preparação de compostos de fórmula I para R^1 sendo alquila inferior, partindo de uma 4-acil-imidazol



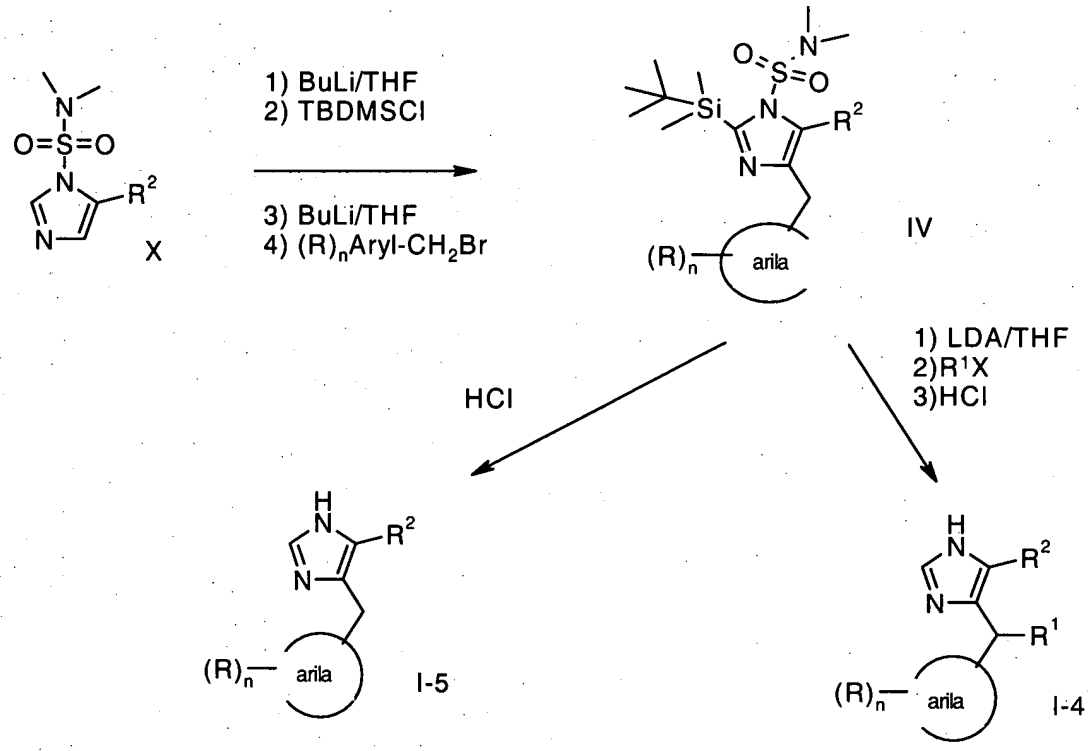
R^1 é alquila inferior

Os compostos de fórmula I-1 são obtidos por hidrogenação catalítica de 1-(1H-imidazol-4-il)-1-aril-alcanóis de fórmula I-3. A hidrogenação catalítica é usualmente conduzida na presença de Pd/C sob pressão, usualmente de 0,5 mPa (5 bar), em um solvente orgânico apropriado, de preferência um álcool inferior ou acetato de etila ou uma mistura deles com um ácido, usualmente ácido clorídrico, a 20 °C até 100 °C, de preferência 50°C. 1-(1H-Imidazol-4-il)-1-aril-alcanóis de fórmula I-3 são preparados a partir de uma 4-acil-imidazol VIII e um reagente de arila Grignard IX seguindo os procedimentos conhecidos da literatura.

PROCEDIMENTO 3

Esquema 3

Preparação de compostos de fórmula I-4 e I-5 para $R^1/R^{1'}$ sendo hidrogênio, alquila inferior, fenila ou benzila opcionalmente substituídos por halogênio, partindo de 1-(N,N-dimetil-sulfamoil)-imidazol



Compostos de fórmula I-5 e I-4 podem ser obtidos por desproteção de dimetilamidas de ácido 4-arilmetil-2-terc-butil-dimetilsilanil-imidazol-1-sulfônico de fórmula IV por aquecimento em ácido fortemente diluído, sendo preferido ácido clorídrico aquoso 1M até 5M, até a temperatura de refluxo por algumas horas.

Dimetilamidas de ácido 4-arilmetil-2-terc-butil-dimetilsilanil-imidazol-1-sulfônico de fórmula IV com $R^1/R^{1'}$ = H pode ser desprotonado com uma base forte, de preferência lítio diisopropil amida, em um solvente orgânico, sendo preferido tetrahidrofurano, e alquilado com haletos de R^1X onde R^1 é alquila inferior ou benzila,opcionalmente substituídos por halogênio, e X sendo Cl, Br ou I.

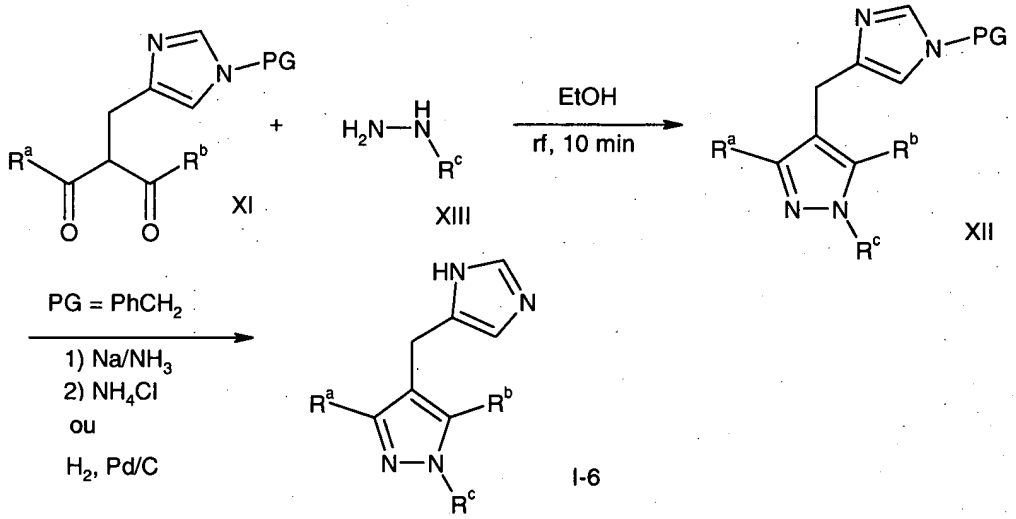
Dimetilamidas de ácido 4-arilmetil-2-terc-butil-dimetilsilanil-imidazol-1-sulfônico de fórmula IV são sintetizadas por reação de um haleto de arilmetila apropriadamente substituído, de preferência um brometo, com dimetilamida de ácido 4-lítio-2-terc-butil-dimetilsilanil-imidazol-1-sulfônico que é preparado a partir de 1-(N,N-dimetil-sulfamoil)-imidazol X em duas etapas: a) desprotonização com n-butil lítio em tetrahidrofurano seguido por adição de cloreto de terc-butildimetilsilila que fornece dimetilamida de ácido 2-terc-

butil-dimetilsilanil-imidazol-1-sulfônico; b) n-butil lítio em tetrahidrofurano que fornece dimetilamida de ácido 4-lítio-2-terc-butil-dimetilsilanil-imidazol-1-sulfônico.

PROCEDIMENTO 4

Esquema 4

Preparação de derivados de pirazol de fórmula I-6



PG: Benzila ou outros grupos compatíveis com a

R^a, R^b e R^c são hidrogênio, alquila ou fenila.

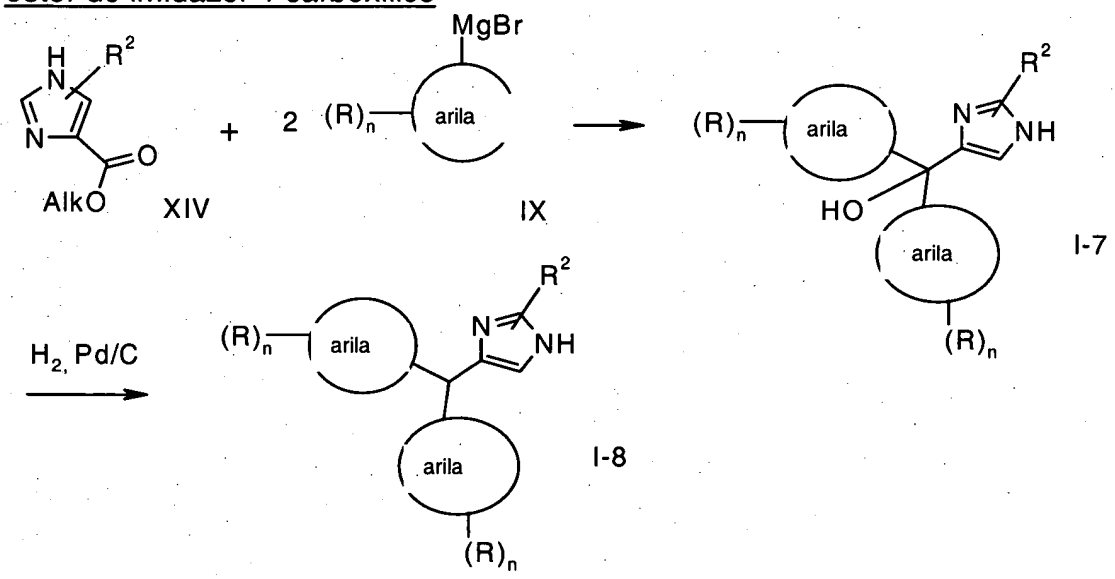
Derivados de pirazol de fórmula XII podem ser preparados por condensação de um derivado de hidrazina de fórmula XIII com um composto de β-dicarbonila de fórmula XI, comportando no β-carbono um resíduo 1-benzil-1H-imidazol-4(ou -5)-ilmetila. Os compostos de β-dicarbonila podem ser preparados seguindo os procedimentos conhecidos na técnica.

A desbenzilação dos derivados de pirazol de fórmula XII pode ser executada tanto por hidrogenação catalítica ou com sódio em amônia líquida para se obter os compostos desprotegidos fórmula 1-6. A hidrogenação catalítica é normalmente conduzida na presença de Pd/C sob condições normais ou pressão usualmente de 0,3 até 10 mPa (3 até 100 bar), em um solvente orgânico apropriado, de preferência um álcool mais baixo ou acetato de etila ou uma mistura deles, misturado com um ácido, usualmente ácido clorídrico a 20 °C até 120 °C, de preferência a 50 °C até 100 °C.

PROCEDIMENTO 5

Esquema 5

Preparação dos compostos de fórmula I com R^1 sendo hidrogênio ou hidróxi e $R^{1'}$ sendo fenila, opcionalmente substituídas por halogênio, partindo de um éster de imidazol-4-carboxílico



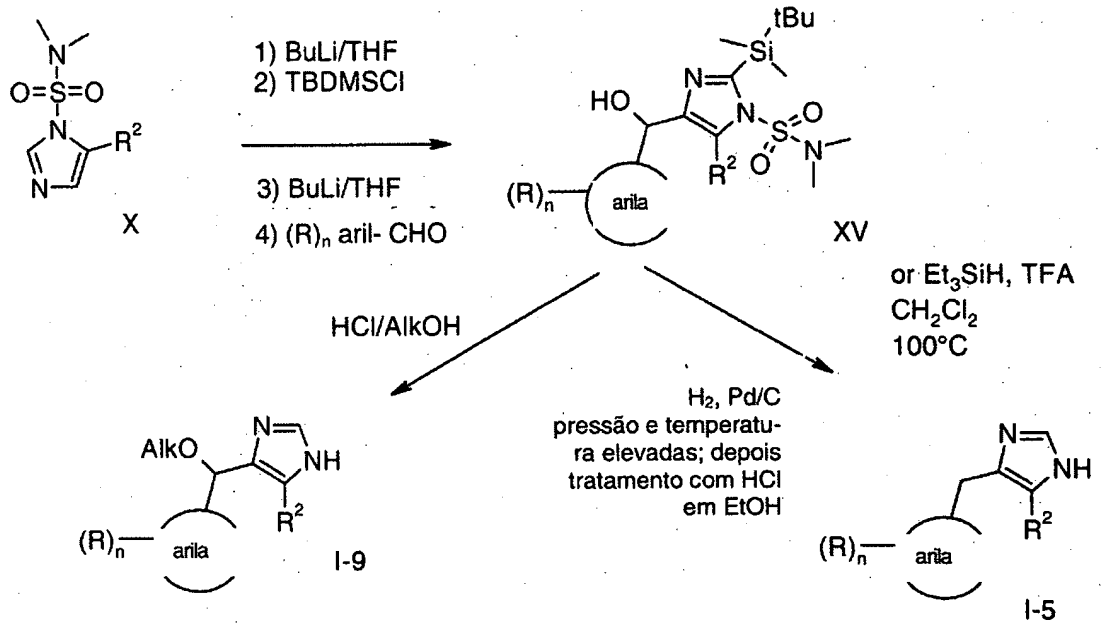
Os compostos de fórmula I-8 podem ser obtidos por hidrogenação catalítica de 1-(1H-imidazol-4-il)-1-aril-alcanóis de fórmula I-7. A hidrogenação catalítica é usualmente conduzida na presença de Pd/C sob pressão, usualmente de 10 mPa (100 bar), em um solvente orgânico apropriado, de preferência um álcool inferior ou acetato de etila ou uma mistura deles, misturado com um ácido, usualmente ácido clorídrico a 20 °C até 120 °C, de preferência 100 °C.

1-(1H-Imidazol-4-il)-1-aril-alcanóis de fórmula I-7 podem ser preparados a partir de um éster de ácido imidazol-4-carboxílico XIV e um reagente de arila Grignard IX seguindo procedimentos conhecidos na literatura.

PROCEDIMENTO 6

Esquema 6

Preparação de compostos de fórmula I-5 com R^1 sendo hidrogênio ou I-9 com R^1 sendo alcóxi, partindo de um composto de imidazol protegido



Dimetilamidas de ácido 4-arilmetil-2-terc-butil-dimetilsilanil-imidazol-1-sulfônico de fórmula XV podem ser sintetizadas por reação de um aldeído de arila apropriadamente substituído com dimetilamida de ácido 4-litio-2-terc-butil-dimetilsilanil-imidazol-1-sulfônico que podem ser preparada *in situ* a partir de um derivado de 1-(N,N-dimetil-sulfamoil)-imidazol X em duas etapas: a) desprotonização com n-butil lítio em tetrahidrofurano seguido por adição de cloreto de terc-butildimetilsilila, que fornece dimetilamidas de ácido 2-terc-butil-dimetilsilanil-imidazol-1-sulfônico; b) n-butil lítio em tetrahidrofurano, que fornece dimetilamida de ácido 4-lítio-2-terc-butil-dimetilsilanil-imidazol-1-sulfônico.

Os aldeídos de arila requisitados são tanto comercialmente disponíveis, ou são de outro modo conhecidos na literatura, ou podem ser preparados por métodos bastante conhecidos na técnica.

Compostos de fórmula I-9 são obtidos por desproteção de XV por aquecimento em misturas de álcool / clorídrico por algumas horas.

Os compostos de fórmula I-5 podem ser obtidos por hidrogenação catalítica de -(1H-imidazol-4-il)-1-aril-alcanóis de fórmula XV. A hidrogenação catalítica é usualmente conduzida na presença de Pd/C sob pressão, usualmente de 10 mPa (100 bar), em um solvente orgânico apropriado, de preferência um álcool inferior ou acetato de etila ou uma mistura deles a

20°C até 100 °C, de preferência 100°C. Subseqüentemente, a desproteção é efetuada por tratamento com HCl em EtOH a 20°C até 100°C, de preferência 100°C. Alternativamente, também é possível obter os compostos de fórmula I-5 através de tratamento dos álcoois XV com ácido trifluoracético (TFA) e trietilsilano em diclorometano a temperatura elevada. A reação pode ser executada em um tubo com pressão para que a reação possa ser operada a temperaturas entre 50 °C e 100 °C, de preferência a 100 °C.

Isolamento e purificação dos compostos

O isolamento e purificação dos compostos e intermediários descritos aqui podem ser efetuados, se desejado, por qualquer procedimento de separação ou purificação apropriado tais como, por exemplo, filtração, extração, cristalização, coluna cromatográfica, cromatografia de camada fina, cromatografia de camada espessa, cromatografia líquida preparatória de baixa ou alta pressão, ou uma combinação desses procedimentos. Ilustrações específicas de procedimentos de separação e isolamento apropriados podem ser obtidas por referência às preparações e exemplos aqui abaixo. Entretanto, outra separação equivalente ou procedimentos de isolamento também poderiam, é claro, ser usados. Misturas racêmicas de compostos quirais de fórmula I podem ser separados usando HPLC quiral.

Sais dos compostos de fórmula I

Os compostos de fórmula I são básicos e podem ser convertidos a um sal de adição ácido correspondente. A conversão é conseguida por tratamento com pelo menos uma quantidade estequiométrica de um ácido apropriado, tal como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e similares, e ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malônico, ácido succínico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico e similares. Tipicamente, a base livre é dissolvida em um solvente orgânico inerte tal como dietil éter, acetato de etila, clorofórmio, etanol ou metanol e similares, e o ácido adicionado em um solvente similar. A tempe-

ratura é mantida entre 0 °C e 50 °C. Os precipitados de sal resultantes precipitam espontaneamente ou podem ser obtidos da solução com um solvente menos polar.

Os sais de adição ácidos dos compostos básicos de fórmula I podem ser convertidos nas bases livres correspondentes com pelo menos um equivalente estequiométrico de uma base apropriada, tal como hidróxido de sódio ou de potássio, carbonato de potássio, bicarbonato de sódio, amônia, e similares.

Os compostos de fórmula I e seus sais de adição farmaceuticamente empregáveis possuem propriedades farmacológicas valiosas. Especificamente, verificou-se que os compostos da presente invenção têm uma boa afinidade com os receptores associados às aminas-traço (TAARs), especialmente TAAR1.

Os compostos foram investigados de acordo com o teste apresentado aqui posteriormente.

Materiais e Métodos

Construção de plasmídeos de expressão TAAR e linhas celulares estavelmente transfectadas

Para a construção de plasmídeos de expressão, as seqüências codificadoras de TAAR 1 humano, de rato e camundongos foram ampliadas a partir de DNA genômico essencialmente conforme descrito por Lindemann et al. [14]. O sistema Expand High Fidelity PCR System (Roche Diagnostics) foi empregado com 1,5 mM de Mg^{2+} e produtos PCR purificados foram clonados no vetor pCR2.1-TOPO (Invitrogen) seguindo as instruções do fabricante. Os produtos PCR foram subclonados no vetor pIRESneo2 (BD Clontech, Palo Alto, California), e vetores de expressão foram verificados em seqüência antes da introdução em linhas celulares.

Células HEK293 (ATCC Nº CRL-1573) foram cultivadas essencialmente conforme descrito por Lindemann et al. (2005). Para a geração de linhas celulares estavelmente transfectadas, células HEK293 foram transfectadas com os plasmídeos de expressão pIRESneo2 contendo as seqüências codificadoras TAAR (descritas acima) com Lipofectamine 2000 (Invitrogen)

de acordo com as instruções do fabricante, e 24 horas pós-transfecção o meio de cultura foi suplementado com 1 mg/ml de G418 (Sigma, Buchs, Suíça). Após um período de cultura de cerca de 10 dias, clones foram isolados, expandidos e testados quanto à sensibilidade a aminas-traço (responsiveness) (todos os compostos comprados da Sigma) com o sistema cAMP Biotrak Enzyme immunoassay (EIA) System (Amersham) seguindo o procedimento de não acetilação EIA fornecido pelo fabricante. Linhas celulares monoclonais que mostraram um EC_{50} estável por um período de cultura de 15 passagens foram usadas para todos os estudos subseqüentes.

Preparação da membrana e ligação radioligando

Células em confluência foram enxaguadas com solução salina de fosfato gelada sem Ca^{2+} e Mg^{2+} contendo 10 mM de EDTA e peletizadas por centrifugação a 1000 rpm por 5 min. a 4°C. O pélete foi então lavado duas vezes com solução salina tamponada de fosfato gelada e pelota celular foi congelado imediatamente por imersão em nitrogênio líquido e armazenada até o uso a -80 °C. O pélete celular foi então suspenso em 20 ml de HEPES-NaOH (20 mM), pH 7,4 contendo 10 mM de EDTA, e homogeneizada com um Polytron (PT 3000, Kinematica) a 10.000 rpm por 10 s. O homogeneizado foi centrifugado a 48.000×*g* por 30 min. a 4 °C e o pélete foi ressuspenso em 20 ml HEPES-NaOH (20 mM), pH 7,4 contendo 0,1 mM de EDTA (solução tampão A), e homogeneizado com um Polytron a 10.000 rpm por 10 s. O homogeneizado foi então centrifugado a 48.000×*g* por 30 min. a 4 °C e o pélete foi ressuspenso em 20 ml de solução tampão A, e homogeneizado com um Polytron a 10.000 rpm por 10 s. A concentração de proteína foi determinada pelo método de Pierce (Rockford, IL). O homogeneizado foi então centrifugado a 48.000×*g* por 10 min. a 4°C, ressuspenso em HEPES-NaOH (20 mM), pH 7,0 incluindo $MgCl_2$ (10 mM) e $CaCl_2$ g proteína por ml e (2 mM) (solução tampão B) a 200 homogeneizado com um Polytron a 10.000 rpm por 10 s.

O ensaio de ligação foi realizado a 4°C em um volume final de 1 ml, e com um tempo de incubação de 30 minutos. O radioligando [^{3}H]-rac-2-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)-2-imidazolina foi empregado a uma concentração

igual ao valor calculado K_d de 60 nM para originar uma ligação em torno de 0,1 % da concentração total adicionada de radioligando, e uma ligação específica que representou aproximadamente 70 - 80% da ligação total. Ligação não específica foi definida como a quantidade de [^{3}H]-rac-2-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)-2-imidazolina ligada na presença do ligando apropriado não rotulado (10µM). Ligandos que competem foram testados em uma ampla faixa de concentrações (10 pM - 30 µM). A concentração final do teste de sulfóxido de dimetila foi de 2%, e ela não afetou a ligação radioligando. Cada experimento foi realizado em duplicata. Todas as incubações terminaram por uma rápida filtração através de 96 placas UniFilter (Packard Instrument Company) e filtro de vidro GF/C, pré-embebido por pelo menos 2 h em polietilenoimina 0,3%, e usando um Filtermate 96 Cell Harvester (Packard Instrument Company). Os tubos e filtros foram então lavados 3 vezes com frações de tamponador B frio de 1 ml. Filtros não foram secados e embebidos em Ultima gold (45 µl/cavidade, Packard Instrument Company) e radioatividade ligada foi contada por um contador TopCount Microplate Scintillation Counter (Packard Instrument Company).

Os compostos preferidos mostram em um TAAR1 de camundongo um valor de Ki na faixa de 0,03 - 0,050 µM, conforme mostrado na tabela abaixo.

Exemplo	Ki	Exemplo	Ki	Exemplo	Ki	Exemplo	Ki
1	0,049	20	0,018	41	0,0461	67	0,0276
2	0,012	25	0,043	46	0,0078	69	0,0026
4	0,028	26	0,010	49	0,0009	70	0,0038
5	0,036	27	0,034	50	0,0202	71	0,0391
6	0,022	29	0,004	51	0,0093	72	0,0127
7	0,032	30	0,020	572	0,0056	73	0,0117
12	0,019	31	0,016	57	0,0108	74	0,0037
14	0,004	33	0,003	58	0,0098	78	0,0179
15	0,019	39	0,029	60	0,0276	79	0,0056
17	0,011	40	0,003	61	0,0115	80	0,0139

Os compostos de fórmula I e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos sais dos compostos de fórmula I podem ser empregados como medicamentos, por exemplo, na forma de preparações farmacêuticas. As preparações farmacêuticas podem ser administradas oralmente, por exemplo

na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas, cápsulas de gelatina duras e macias, soluções, emulsões ou suspensões. A administração pode, entretanto, também ser efetuada retalmente, por exemplo na forma de supositórios, parenteralmente, por exemplo na forma de soluções para injeção.

Os compostos de fórmula I podem ser processados com veículos orgânicos ou inorgânicos farmaceuticamente inertes, para a preparação de produtos farmacêuticos. Lactose, amido de milho ou seus derivados, talco, ácidos esteáricos ou seus sais e similares podem ser empregados, por exemplo, tais como veículos para comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas e cápsulas de gelatina duras. Veículos apropriados para cápsulas de gelatina macias são, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras, polióis semi-sólidos e líquidos e similares. Dependendo da natureza da substância ativa, nenhum veículo, entretanto, é requisitado, no caso das cápsulas de gelatina macia. Veículos apropriados para a preparação de soluções e xaropes são, por exemplo, água, polióis, glicerol, óleo vegetal e similares. Veículos apropriados para supositórios são, por exemplo, óleos naturais ou óleos endurecidos, ceras, gorduras, polióis semi-líquidos ou líquidos e similares.

Os preparados farmacêuticos podem, além disso, conter conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes umectantes, emulsificantes, adoçantes, colorantes, flavorizantes, sais para variar a pressão osmótica, tamponadores, agentes mascaradores ou antioxidantes. Eles também ainda podem conter outras substâncias terapeuticamente valiosas.

Medicamentos contendo um composto de fórmula I ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e um veículo terapeuticamente inerte são também um objeto da presente invenção, assim como o é um processo para sua preparação, que compreende a ligação em ponte de um ou mais compostos de fórmula I e/ou sais ácidos de adição farmaceuticamente aceitáveis e, se desejado, uma ou mais outras substâncias terapeuticamente valiosas, em uma forma de administração galênica, junto com um ou mais veículos terapeuticamente inertes.

As indicações mais preferidas de acordo com a presente inven-

ção são aquelas que incluem distúrbios do sistema nervoso central, por exemplo o tratamento ou prevenção da depressão, mal de Parkinson e distúrbio de hiperatividade com déficit de atenção (ADHD).

A dosagem pode variar dentro de amplos limites e terá, é claro, que ser ajustada às exigências individuais em cada caso particular. No caso de administração oral, a dosagem para adultos pode variar de cerca de 0,01 mg até cerca de 1000 mg por dia de um composto de fórmula geral I ou da quantidade correspondente de um seu sal farmaceuticamente aceitável. A dosagem diária pode ser administrada como uma dose simples ou em doses divididas, e além disso o limite superior também pode ser excedido quando acredita-se que isto é indicado.

Formulação de Comprimido (Granulação Úmida)

Item	Ingredientes	mg/comprimido			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Composto de fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactose Anidro DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	Celulose microcristalina	30	30	30	150
5.	Estearato de magnésio	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

Procedimento de preparação

1. Misturar os itens 1, 2, 3 e 4 e o granulado com água purificada.
2. Secar os grânulos a 50°C.
3. Passar os grânulos através do equipamento apropriado de trituração.
4. Adicionar o item 5 e misture por três minutos; comprimir em uma prensa apropriada.

Formulação da Cápsula

Item	Ingredientes	mg/cápsula			
	5 mg25 mg	100 mg	500 mg		
1.	Composto da fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactose hidratada/aquosa	159	123	148	---
3.	Amido de milho	25	35	40	70
4.	Talco	10	15	10	25
5.	Estearato de mágnésio	1	2	2	5
	Total	200	200	300	600

Procedimento de Preparação

1. Misturar os itens 1, 2 e 3 em um misturador apropriado por 30 minutos.

2. Adicionar os itens 4 e 5 e misture por 3 minutos.
3. Preencher em uma cápsula.

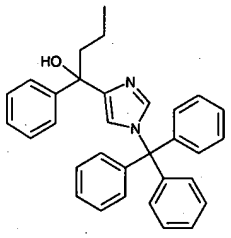
Experimentos

Os seguintes exemplos ilustram a invenção mas não são pretendidos como limitantes de seu escopo.

Exemplo 1

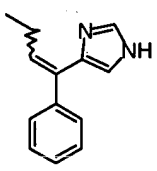
rac-4-(1-Fenil-butil)-1H-imidazol

a) rac-1-Fenil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-butan-1-ol



A uma solução de 200 mg (0,46 mmol) de 4-iodo-1-tritil-imidazol em 3 ml de diclorometano anidro adicionou-se à temperatura ambiente 0,16 ml (0,48 mmol) de brometo de etil magnésio 3M em dietil éter. A mistura foi agitada por 1 hora, depois uma solução de 55 mg (0,37 mmol) de 1-fenil-butan-1-ona em 0,1 ml de diclorometano anidro foi adicionada em uma porção e a mistura de reação foi agitada por 16 horas. Cloreto de amônio aquoso saturado (5 ml) foi então adicionado à mistura de reação e o total foi extraído com diclorometano (3 x 5 ml). A fase orgânica foi lavada com água (3 x 5 ml), depois salmoura (3 x 5 ml), secada em $MgSO_4$, concentrada e purificada por HPLC preparatório para originar 90 mg de rac-1-fenil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-butan-1-ol como um óleo incolor: EM (ISP): 459,0 ($(M+H)^{+\cdot}$); ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 0,80 (3H, t, CH_3), 1,30 (2H, m), 2,05 (2H, m, CH_2), 3,45 (1H, s, br, OH), 6,70 (1H, s), 7,05-7,45 (21H, m).

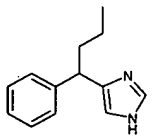
b) (E/Z-)-4-(1-Fenil-but-1-enil)-1H-imidazol



A uma solução de 81 mg (0,182 mmol) de rac-1-fenil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-butan-1-ol em 10 ml de ácido trifluoracético/diclorometano

(1:1) adicionou-se 85 mg de trietil silano (115μl, 0,79 mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi aquecida até o refluxo por 16 horas e monitorada por HPLC. Uma vez todo o material de partida tenha sido consumido, a mistura de reação foi evaporada até a secagem. O resíduo obtido foi dissolvido em diclorometano e extraído com HCl 1M (3 x 10 ml). A fase aquosa foi combinada, lavada com diclorometano (10 ml) depois neutralizada até o pH 7 com NaOH 1M e extraída com diclorometano (3 x 10 ml). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura (3 x 10 ml), secada em $MgSO_4$ e evaporada para originar 33 mg (98%) de (E/Z-)-4-(1-fenil-but-1-enil)-1H-imidazol como um óleo incolor que não necessitou de maior purificação. LC @ 215 nm, Rt 1,07 & 1,09 (Isômeros E e Z): 95%; EM (ISP): 199.0 $((M+H)^{+\cdot})$; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, isômeros E e Z): 0,85-1,10 (2H, t, CH_3 e 1H, t, CH_3). 2,00-2,30 (1,4H, m, CH_2 e 0,6H, m, CH_2), 5,95 (1H, t), 7,00 (1H, s), 7,15-7,40 (5H, m), 7,55 (1H, s).

c) rac-4-(1-Fenil-butil)-1H-imidazol

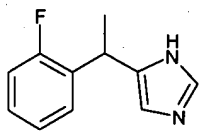


Uma solução de 33 mg (0,18 mmol) de (E/Z-)-4-(1-fenil-but-1-enil)-1H-imidazol em 5 ml de acetato de etila foi adicionada a 10mg de Pd/C 10% sob uma atmosfera de nitrogênio. A atmosfera de nitrogênio foi evacuada e substituída por hidrogênio e a mistura de reação foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente e monitorada por HPLC até que todo o material de partida estivesse consumido. A atmosfera de hidrogênio foi substituída por nitrogênio e a mistura de reação foi filtrada através de celite®. A celite® foi então lavada com acetato de etila (3 x 5 ml). O produto filtrado foi evaporado e o resíduo obtido foi re-dissolvido em 5 ml de diclorometano e extraído com HCl 1M (3 x 5 ml). A fase aquosa foi combinada e lavada com diclorometano (5 ml) depois foi neutralizada até o pH 7 com NaOH 1M e extraída com diclorometano (3 x 5 ml). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura (3 x 5 ml), secada em $MgSO_4$ e evaporada para originar o alcano bruto como um óleo. O alcano foi purificado por HPLC preparatório pa-

ra originar 8 mg de (22%) rac-4-(1-fenil-butil)-1H-imidazol como um sólido incolor. LC @ 215 nm; Rt 1,21: 100%, EM (ISP): 201,0 ($(M+H)^{+\cdot}$); ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 0,90 (3H, t, CH_3), 1,10 (2H, m, CH_2), 2,00 (2H, m, CH_2), 3,97 (1H, t), 6,89 (1H, s), 7,15-7,35 (5H, m), 7,97 (1H, s) 9,45 (1H, s, br, NH).

Exemplo 2

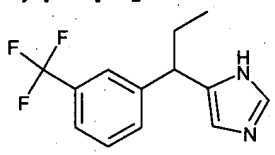
rac-4-[1-(2-Flúor-fenil)-etil]-1H-imidazol



rac-4-[1-(2-Flúor-fenil)-etil]-1H-imidazol foi preparada a partir de 1-(2-flúor-fenil)-etanona seguindo o procedimento descrito no exemplo 1): pó incolor, EM (ISP): 191,0 ($(M+H)^+$).

Exemplo 3

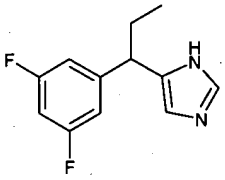
rac-4-[1-(3-Trifluormetil-fenil)-propil]-1H-imidazol



rac-4-[1-(3-Trifluormetil-fenil)-propil]-1H-imidazol foi preparado a partir de 1-(3-Trifluormetil-fenil)-propan-1-ona seguindo o procedimento descrito no exemplo 1): pó incolor; EM (ISP): 255,0 ($(M+H)^{+\cdot}$).

Exemplo 4

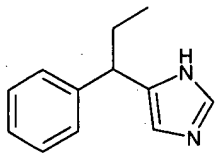
rac-4-[1-(3,5-Diflúor-fenil)-propil]-1H-imidazol



rac-4-[1-(3,5-Diflúor-fenil)-propil]-1H-imidazol foi preparada a partir de 1-(3,5-diflúor-fenil)-propan-1-ona seguindo o procedimento descrito no exemplo 1): pó incolor; EM (ISP): 223,0 ($(M+H)^{+\cdot}$).

Exemplo 5

rac-4-(1-Fenil-propil)-1H-imidazol



Via A (PROCEDIMENTO 1):

rac-4-(1-Fenil-propil)-1H-imidazol foi preparada a partir de propiofenona seguindo o procedimento descrito no exemplo 1): pó incolor; EM (ISP): 187,0 ($(M+H)^{+}$).

Via B (PROCEDIMENTO 3):

a) A uma solução de 0,30 g (1,71 mmol) de 1-(dimetilsulfamoil)-imidazol em 10 ml de tetrahidrofurano adicionou-se 1,2 ml (1,88 mmol) de uma solução de butil lítio 1,6M em hexano a -75°C. Após agitação por 15 min. adicionou-se 0,30 g (2 mmols) de cloreto de terc-butildimetilsilila a -75°C e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. A mistura foi resfriada novamente a -75°C e adicionou-se 1,2 ml (1,88 mmol) de uma solução de butil lítio 1,6M em hexano. Após agitação por 30 min. adicionou-se 0,36 g (2,14 mmols) de brometo de benzila a -75°C e permitiu-se que a mistura atingisse a temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi repartida entre água e diclorometano, re-extraída com cloreto de diclorometano e as camadas orgânicas combinadas foram secadas em $MgSO_4$, filtradas e evaporadas.

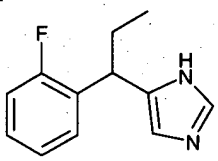
b) Para a etapa de α-alquilação uma quantidade de 400 mg (1,05 mmol) do resíduo foi dissolvida em 3 ml de tetrahidrofurano, e adicionou-se gota a gota a uma solução recentemente preparada de lítio diisopropilamida em tetrahidrofurano (de 0,72 ml de BuLi 1,6M e 0,128 mg de diisopropilamina). Depois da agitação por 1 h a -75°C, adicionou-se 0,197 g (1,26 mmol) de iodeto de etila, e agitou-se continuamente durante a noite à temperatura ambiente. Uma solução saturada de NH_4Cl foi adicionada para extinguir a reação. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 vezes) e os extratos orgânicos combinados foram secados em $MgSO_4$, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia de instântanea (sílica-gel, hexanos/acetato de etila 2:1) para render 155 mg (36%) de dimetilamida de ácido 2-(terc-butil-dimetil-silanil)-4-(1-fenil-propil)-imidazol-1-sulfônico co-

mo um óleo incolor.

c) Para remover grupos de proteção, a quantidade de 155 mg (0,38 mmol) de dimetilamida de ácido 2-(terc-butil-dimetil-silanil)-4-(1-fenil-propil)-imidazol-1-sulfônico foi dissolvida em 10 ml de ácido clorídrico 1,5N e refluxada por 1h. A solução resfriada foi ajustada até o pH > 8 com amônia 25% aquosa e a solução foi extraída com diclorometano (2 vezes). As camadas orgânicas combinadas são secadas em $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia por instântanea (sílica-gel, diclorometano/metanol/amônia aquosa conc. = 90:10:1) para render 71 mg (99%) de rac-4-(1-fenil-propil)-1H-imidazol como um sólido esbranquiçado: EM (ISP): 187,1 $((M+H)^{+\cdot})$.

Exemplo 6

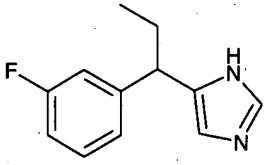
rac-4-[1-(2-Flúor-fenil)-propil]-1H-imidazol



rac-4-[1-(2-Flúor-fenil)-propil]-1H-imidazol foi preparada a partir de 1-(2-flúor-fenil)-propan-1-ona seguindo o procedimento descrito no exemplo 1): pó incolor; EM (ISP): 205,0 $((M+H)^{+\cdot})$.

Exemplo 7

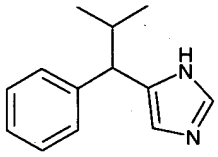
rac-4-[1-(3-Flúor-fenil)-propil]-1H-imidazol



rac-4-[1-(3-Flúor-fenil)-propil]-1H-imidazol foi preparada a partir de 1-(3-flúor-fenil)-propan-1-ona seguindo o procedimento descrito no exemplo 1): pó incolor; EM (ISP): 205,1 $((M+H)^{+\cdot})$.

Exemplo 8

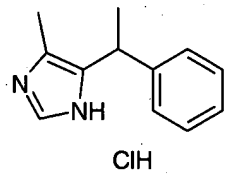
rac-4-(2-Metil-1-fenil-propil)-1H-imidazol



rac-4-(2-Metil-1-fenil-propil)-1H-imidazol foi preparada a partir de 2-metil-1-fenil-propan-1-ona seguindo o procedimento descrito no exemplo 1): pó incolor; EM (ISP): 201,0 ($(M+H)^{+\cdot}$).

Exemplo 9

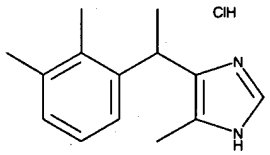
rac-4-Metil-5-(1-fenil-etil)-1H-imidazol



Uma solução de brometo de fenil-magnésio 3,0 M (1,3 ml, 4 mmols) em éter foi adicionada a uma solução de 0,25 g (2,0 mmols) de 4-acetil-5-metil-imidazol em 20 ml de tetrahidrofurano seco à temperatura ambiente. A mistura foi refluxada por 2 h. Os solventes são evaporados e os orgânicos são extraídos duas vezes com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados são concentrados e o resíduo foi purificado por cromatografia de instântanea (sílica-gel, diclorometano/metanol 95:5) para render um produto contendo principalmente 1-(5-metil-3H-imidazol-4-il)-1-fenil-etanol. Este produto foi dissolvido em 20 ml de etanol/acetato de etila (1:1) e adicionou-se 0,5 ml de ácido clorídrico 10M. A mistura foi hidrogenada (5% Pd/C; 0,07 g; 4 bar H_2, 50°C) por 4 h. Depois a mistura foi filtrada através de celite®, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi repartido entre uma solução aquosa de carbonato de potássio e acetato de etila. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio e evaporada para render um óleo amarelo que foi purificado por cromatografia de instântanea (sílica-gel, diclorometano/metanol 95:5). À amina adicionou-se uma quantidade equimolar de ácido clorídrico em etanol (5M). Por diluição com éter, cloridrato de 4-metil-5-(1-fenil-etil)-1H-imidazol foi precipitado como um sólido incolor que foi filtrado (45 mg, 12%); EM (EI): 186,1 ($M^{+\cdot}$), 171,1 ($((M-CH_3)^{+\cdot}$), 100%).

Exemplo 10

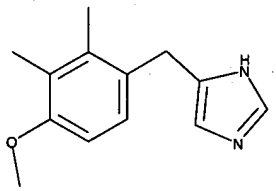
Cloridrato de rac-4-[1-(2,3-Dimetil-fenil)-etil]-5-metil-1H-imidazol ou tautômero



Cloridrato de rac-4-[1-(2,3-Dimetil-fenil)-etil]-5-metil-1H-imidazol foi obtido em rendimento comparável seguindo o procedimento descrito para o exemplo 9 usando brometo de 2,3- dimetilfenil-magnésio em vez de brometo de fenilmagnésio. EM (EI): 214,1 ($M^{+\cdot}$), 199,1 ((($M-CH_3)^{+\cdot}$), 100%) .

Exemplo 11

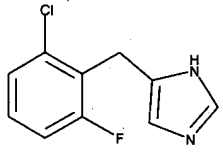
4-(4-Metóxi-2,3-dimetil-benzil)-1H-imidazol



4-(4-Metóxi-2,3-dimetil-benzil)-1H-imidazol, EM (ISP): 217,2 ($M+H^+$), foi obtida com rendimento comparável analogamente ao procedimento descrito para o exemplo 5 Via B usando na etapa a) cloreto de 4-metóxi-2,3-dimetilbenzila em vez de brometo de benzila diretamente seguido pela etapa c) de desproteção.

Exemplo 12

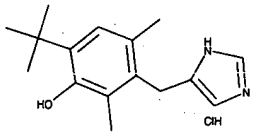
4-(2-Cloro-6-flúor-benzil)-1H-imidazol



4-(2-Cloro-6-flúor-benzil)-1H-imidazol, EM (ISP): 210,3 ($(M+H)^{+\cdot}$), foi obtida em rendimento comparável analogamente ao procedimento descrito para o exemplo 5 Via B usando na etapa a) brometo de 2-cloro-6-fluorobenzila em vez de brometo de benzila diretamente seguido da etapa c) de desproteção.

Exemplo 13

Cloridrato de 6-terc-butil-3-(3H-imidazol-4-ilmetil)-2,4-dimetil-fenol

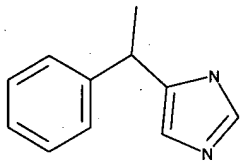


O composto do título, EM (ISP): 259,2 ($(M+H)^+$), foi obtido com

rendimento comparável analogamente ao procedimento descrito para o exemplo 5 Via B usando na etapa a) cloreto de 4-terc-butil-3-hidróxi-2,6-dimetil-benzila em vez de brometo de benzila diretamente seguido da etapa c) de desproteção.

Exemplo 14

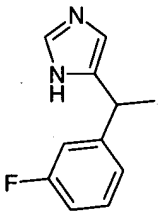
rac-4-(1-Fenil-etil)-1H-imidazol



O composto do título, EM (EI): 172,1 ($M^{+\cdot}$), 157,1 (((M-CH_3)$^{+\cdot}$), 100%) foi obtido em rendimento comparável analogamente ao procedimento descrito para o exemplo 5 Via B usando na etapa b) iodeto de metila em vez de iodeto de metila.

Exemplo 15

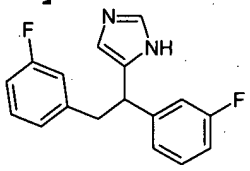
rac-4-[1-(3-Flúor-fenil)-etil]-1H-imidazol



O composto do título, EM (ISP): 191,1 ($M+H^+$), foi obtido em rendimento comparável analogamento ao procedimento descrito para o exemplo 5 Via B usando na etapa a) brometo de 3-fluorobenzila em vez de brometo de benzila e na etapa b) iodeto de metila em vez de iodeto de etila.

Exemplo 16

rac-4-[1,2-Bis-(3-flúor-fenil)-etil]-1H-imidazol

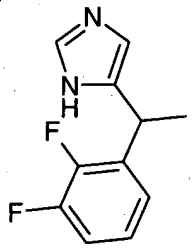


O composto do título, EM (ISP): 285,0 ($M+H^+$), foi obtido em rendimento comparável analogamente ao procedimento descrito para o exemplo 5 Via B usando na etapa a) brometo de 3-fluorobenzila em vez de brometo de benzila e na etapa b) brometo de 3-fluorobenzila em vez de iodeto de

etila.

Exemplo 17

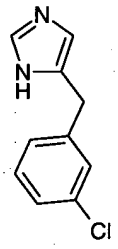
rac-4-[1-(2,3-Diflúor-fenil)-etil]-1H-imidazol



O composto do título, EM (EI): 208,1 ($M^{+\cdot}$) foi obtido em rendimento comparável analogamente ao procedimento descrito para o exemplo 5 Via B usando na etapa a) brometo de 2,3-difluorbenzila em vez de brometo de benzila e na etapa b)iodeto de metila em vez de iodeto de etila.

Exemplo 18

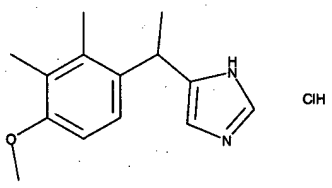
4-(3-Cloro-benzil)-1H-imidazol



O composto do título, EM (ISP): 193,4 ($M+H^+$), foi obtido em rendimento comparável analogamente ao procedimento descrito para o exemplo 5 Via B usando na etapa a) brometo de 3-clorobenzila em vez de brometo de benzila diretamente seguido pela etapa c) de desproteção.

Exemplo 19

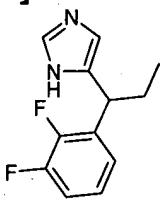
Cloridrato de rac-4-[1-(2,3-Dimetil-4-metóxi-fenil)-etil]-1H-imidazol



O composto do título, EM (ISP): 230,2 ($M+H^+$), foi obtido em rendimento comparável ao procedimento descrito para o exemplo 5 Via B usando na etapa a) cloreto de 2,3-dimetil-4-metoxibenzila em vez de brometo de benzila e na etapa b) iodeto de metila em vez de iodeto de etila.

Exemplo 20

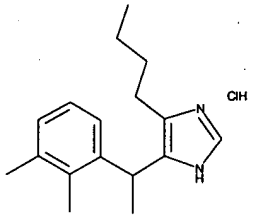
rac-4-[1-(2,3-Diflúor-fenil)-propil]-1H-imidazol



O composto do título, EM (EI): 222,1 (M^+), 193,1 (((M-C_2H_5)$^{+\cdot}$), 100%) foi obtido em rendimento comparável analogamente ao procedimento descrito para o exemplo 5 Via B usando na etapa a) cloreto de 2,3-diflúor-benzila em vez de brometo de benzila.

Exemplo 21

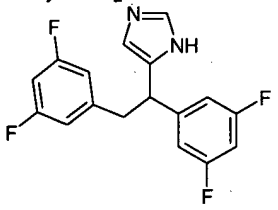
Cloridrato de rac-4-[1-(2,3-dimetil-fenil)-etil]- 5-butil-1H-imidazol ou tautômero



O composto do título, EM (ISP): 257,2 ($M+H^+$),foi obtido em rendimento comparável analogamente ao procedimento descrito para o exemplo 9 usando brometo de 2,3-dimetil-fenilmagnésio em vez de brometo de fenilmagnésio e 4-acetil-5-butilimidazol em vez de 4-acetil-5-metilimidazol.

Exemplo 22

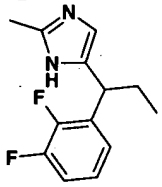
rac-4-[1,2-Bis-(3,5-diflúor-fenil)-etil]-1H-imidazol



O composto do título, EM (ISP): 321,1 ($M+H^+$), foi obtido em rendimento comparável analogamente ao procedimento descrito para o exemplo 5 Via B usando na etapa a) brometo de 3,5-difluorbenzila em vez de brometo de benzila e na etapa b) brometo de 3,5-difluorbenzila em vez de iodeto de etila.

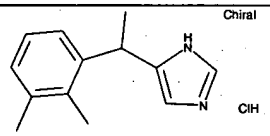
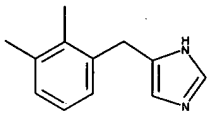
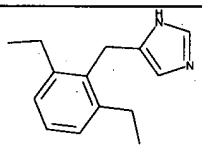
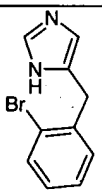
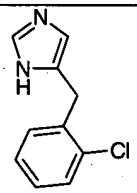
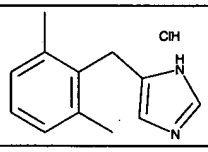
Exemplo 23

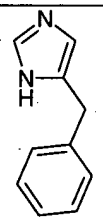
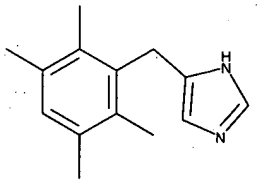
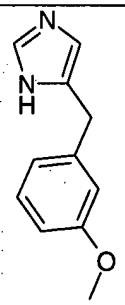
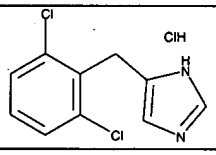
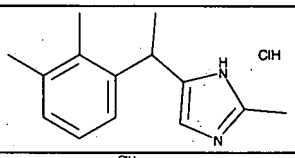
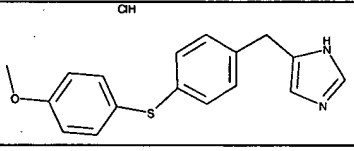
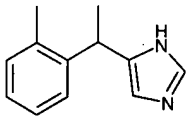
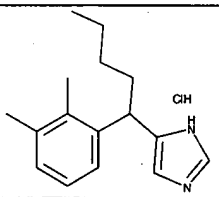
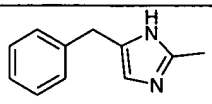
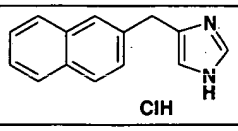
rac-5-[1-(2,3-Diflúor-fenil)-propil]-2-metil-1H-imidazol ou tautômero

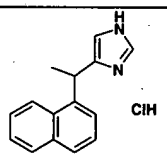
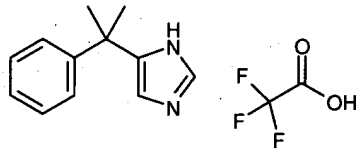
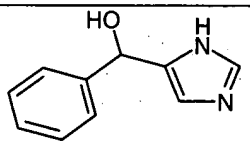
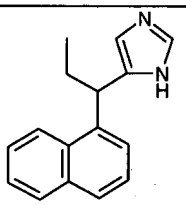


O composto do título, EM (EI): 236,1 ($M^{+\cdot}$), 207,1 (((M-C_2H_5)$^+$), 100%) foi obtido analogamente ao procedimento descrito para o exemplo 5 Via B usando 1-(dimetilsulfamoil)-2-metil-imidazol em vez de 1-(dimetilsulfamoil)-imidazol e brometo de 2,3-difluorbenzila em vez de brometo de benzila na etapa a).

Compostos Conhecidos:

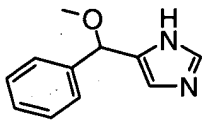
Exemplo Nº	Estrutura	Nome
24		(S)-4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol; Dexmedetomidina
25		4-(2,3-Dimetil-benzil)-1H-imidazol; Detomidina
26		4-(2,6-Dietil-benzil)-1H-imidazol
27		4-(2-Bromo-benzil)-1H-imidazol
28		4-(2-Cloro-benzil)-1H-imidazol
29		4-(2,6-Dimetil-benzil)-1H-imidazol

30		4-Benzil-1H-imidazol
31		4-(2,3,5,6-Tetrametil-benzil)-1H-imidazol
32		4-(3-Metóxi-benzil)-1H-imidazol
33		4-(2,6-Dicloro-benzil)-1H-imidazol
34		rac-4-[1-(2,3-Dimetil-fenil)-etil]-2-metil-1H-imidazol ou tautômero
35		4-[4-[(4-metoxifenil)-sulfanil]-benzil]-1H-imidazol
36		rac-4-[1-(2-Metil-fenil)-etil]-1H-imidazol
37		rac-4-[1-(2,3-Dimetil-fenil)-pentil]-1H-imidazol
38		4-Benzil-2-metil-1H-imidazol ou tautômero
39		4-Naftaleno-2-ilmetil-1H-imidazol

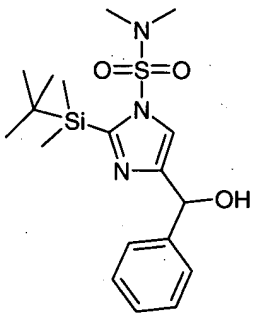
40		rac-4-(1-Naftaleno-1-il-etil)-1H-imidazol
41		triflúor-acetato de 5-(1-metil-1-fenil-etil)-1H-imidazol
42		(3H-Imidazol-4-il)-fenil-metanol
43		4-(1-Naftaleno-1-il-propil)-1H-imidazol

Exemplo 44

rac-5-(Metóxi-fenil-metil)-1H-imidazol



a) dimetilamida de ácido 2-(terc-butil-dimetil-silanil)-4-(hidróxi-fenil-metil)-imidazol-1-sulfônico



A uma solução de 0,30 g (1,71 mmol) de 1-(dimetilsulfamoil)-imidazol em 10 ml de tetrahidrofurano foram adicionados 1,2 ml (1,88 mmol) de uma solução de butil lítio 1,6M em hexano a -75°C. Após agitação por 15 min. adicionou-se 0,30 g (2 mmols) de cloreto de terc-butildimetilsilila a -75°C e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 h.A mistura foi resfriada novamente a -75°C e adicionou-se 1,2 ml (1,88 mmol) de uma solução de butil lítio 1,6M em hexano. Depois de agitação por 30 minutos adicionou-se

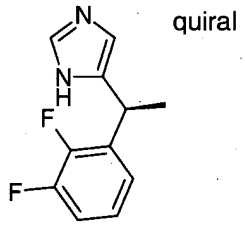
0,22 ml (2,14 mmols) de benzaldeído a -75°C e permitiu-se que a mistura atingisse a temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi repartida entre água e diclorometano, re-extraída com diclorometano e as camadas orgânicas combinadas foram secadas em $MgSO_4$, filtradas e evaporadas para render 0,73 g de um óleo amarelo, que foi usado diretamente na próxima etapa, EM (EI): 338,1 $((M\text{-}tBu)^{+\cdot})$.

b) rac-5-(Metóxi-fenil-metil)-1H-imidazol

Um fluxo suave de gás HCl foi borbulhado através de uma solução de refluxo de dimetilamida de ácido 2-(terc-butil-dimetil-silanil)-4-(hidróxi-fenil-metil)-imidazol-1-sulfônico (0,2 g, 0,51 mmol) em metanol (5 ml) por 1 hora. O solvente foi evaporado e uma solução de hidróxido de sódio foi adicionada. A mistura foi extraída com diclorometano (2 vezes). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de instântanea (sílica-gel, diclorometano/metanol/amônia aquosa conc. = 90:10:1) para produzir 25 mg (26%) de rac-5-(hidróxi-fenil-metil)-1H-imidazol, EM (EI): 174,1 $((M^{+\cdot})$ e 5 mg (5%) de rac-5-(metóxi-fenil-metil)-1H-imidazol como um óleo incolor: EM (ISP): 189,1 $((M+H)^{+\cdot})$.

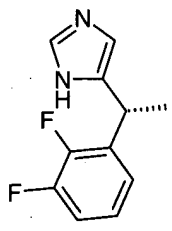
Exemplos 45 e 46

4-[(S)-1-(2,3-Diflúor-fenil)-etil]-1H-imidazol e 4-[(R)-1-(2,3-diflúor-fenil)-etil]-1H-imidazol



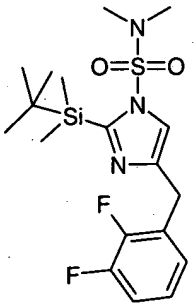
quiral

e



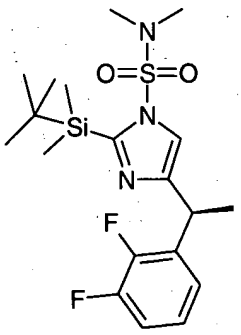
quiral

a) Dimetilamida de ácido 2-(terc-butil-dimetil-silanil)-4-(2,3-diflúor-benzil)-imidazol-1-sulfônico

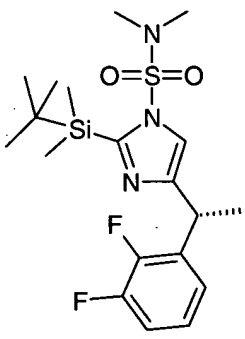


A uma solução de 4,2 g de (14,5 mmols) de dimetilamida de ácido 2-(terc-butil-dimetil-silanil)-imidazol-1-sulfônico em 50 ml de tetrahidrofurano adicionou-se 10,9 ml (17,4 mmols) de uma solução de butil lítio 1,6M em hexano a -75°C. Após agitação por 20 minutos adicionou-se 3,6 g (17,4 mmols) de brometo de 2,3-difluorbenzila a -75°C e permitiu-se que a mistura atingisse a temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi separada em água e acetato de etila, re-extraída com acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas foram secadas em $MgSO_4$, filtradas e evaporadas. O resíduo foi purificado por cromatografia de instântanea (sílica-gel, hexano/acetato de etila = 4:1) para render 3,0g (49%) de dimetilamida de ácido 2-(terc-butil-dimetil-silanil)-4-(2,3-diflúor-benzil)-imidazol-1-sulfônico como um sólido amarelo-claro; EM (ISP): 416,1 ($(M+H)^{+\cdot}$).

b) (-)- e (+)-dimetilamida de ácido 2-(terc-butil-dimetil-silanil)-4-[1-(2,3-diflúor-fenil)-etil]-imidazol-1-sulfônico



quiral



quiral

e

Uma quantidade de 2,9 g (7,0 mmol) de dimetilamida de ácido 2-(terc-butil-dimetil-silanil)-4-(2,3-diflúor-benzil)-imidazol-1-sulfônico foi dissolvida em 30 ml de tetrahidrofurano e adicionada gota a gota a uma solução recentemente preparada de diisopropilamida de lítio em tetrahidrofurano (de 6,54 ml de BuLi 1,6M e 1,06 g diisopropilamina). Após agitação por 1 h a -75°C, 1,14 g (8,0 mmols) iodeto de metila foi adicionado, e a agitação foi

continuada durante a noite à temperatura ambiente. Água foi adicionada para extinguir a reação. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 vezes) e os extratos orgânicos combinados foram secados em $MgSO_4$, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia de instântanea (sílica-gel, hexanos/acetato de etila 4:1) para render 2,47 g de dimetilamida de ácido rac-2-(terc-butil-dimetil-silanil)-4-[1-(2,3-diflúor-fenil)-etil]-imidazol-1-sulfônico (EM (ISP): 430,3 ($(M+H)^{+\cdot}$), óleo amarelo-claro). Este material foi separado por cromatografia por coluna quiral (Quiral OD, isopropanol/heptano = 2:98) para render 0,785 g (26%) de (+)dimetilamida de ácido -2-(terc-butil-dimetil-silanil)-4-[1-(2,3-diflúor-fenil)-etil]-imidazol-1-sulfônico e 0,946 g (32%) de (+)dimetilamida de ácido -2-(terc-butil-dimetil-silanil)-4-[1-(2,3-diflúor-fenil)-etil]-imidazol-1-sulfônico.

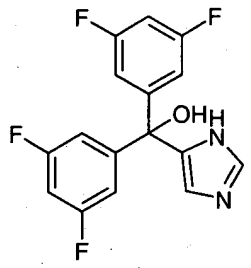
c) 4-[(S)-1-(2,3-Diflúor-fenil)-etil]-1H-imidazol e 4-[(R)-1-(2,3-diflúor-fenil)-etil]-1H-imidazol

(+)-Dimetilamida de ácido 2-(terc-butil-dimetil-silanil)-4-[1-(2,3-diflúor-fenil)-etil]-imidazol-1-sulfônico (350 mg, 0,81 mmol) foi dissolvida em 10 ml de ácido clorídrico 1,5N e refluxada por 1h. A solução resfriada foi ajustada para o pH > 8 com amônia 25% aquosa e a solução foi extraída com diclorometano (2 vezes). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de instântanea (sílica-gel, diclorometano/metanol/amônia conc. aquosa = 90:10:1) para render 80 mg (47%) de 4-[1-(2,3-diflúor-fenil)-etil]-1H-imidazol (Enanciômero 1) como um sólido esbranquiçado: EM (ISP): 208,9 ($(M+H)^{+\cdot}$), quiral HPLC (Reprosil Quiral-NR; heptano/etanol = 90:10): t_R = 9,9 min.

4-[1-(2,3-Diflúor-fenil)-etil]-1H-imidazol (Enanciômero 2) foi obtido pelo mesmo procedimento da dimetilamida de ácido (-)-2-(terc-butil-dimetil-silanil)-4-[1-(2,3-diflúor-fenil)-etil]-imidazol-1-sulfônico com 73% de rendimento; óleo incolor, EM (ISP): 208,9 ($(M+H)^{+}$), quiral HPLC (Reprosil Quiral-NR; heptano/etanol = 90:10): t_R = 11,1 min.

Exemplo 47

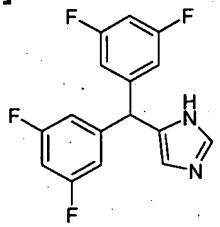
Bis-(3,5-diflúor-fenil)-(1H-imidazol-4-il)-metanol



Metil 4-imidazolcarboxilato 0,80 g (6,34 mmols) foi colocado em um frasco e sob argônio adicionou-se 50 ml (25 mmols) de uma solução de brometo de 3,5-difluorfenilmagnésio 0,5M em tetrahidrofurano. A mistura foi refluxada por 2 horas e depois a maior parte do solvente foi evaporada. Adicionou-se água com resfriamento, e a mistura foi extraída duas vezes com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram concentrados e o resíduo foi purificado por cromatografia por instântanea (sílica-gel, heptano/acetato de etila 8:2) para render 1,5 g (73%) de bis-(3,5-diflúor-fenil)-(1H-imidazol-4-il)-metanol como um sólido branco; EM (ISP): 305,1 ($(M-OH)^{+\cdot}$); 323,4 ($(M+H)^{+\cdot}$).

Exemplo 48

4-[Bis-(3,5-diflúor-fenil)-metil]-1H-imidazol

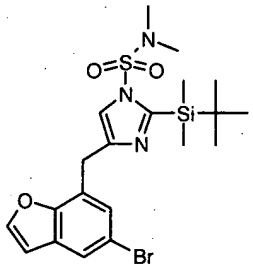


Bis-(3,5-diflúor-fenil)-(1H-imidazol-4-il)-metanol (0,5 g, 1,55 mmol) foi dissolvido em 10 ml de etanol e adicionou-se 0,66 ml de ácido clorídrico 12M. A mistura foi hidrogenada (5% Pd/C; 0,07 g; 10 mPa (100 bar) H_2, 100°C) por 20 h. Depois a mistura foi filtrada através de celite®, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi repartido entre uma solução aquosa de carbonato de potássio e acetato de etila. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia por instântanea (sílica-gel, acetato de etila) para render 0,2 g (42%) de 4-[bis-(3,5-diflúor-fenil)-metil]-1H-imidazol como um sólido branco; EM (ISP): 307,1 ($(M+H)^{+\cdot}$).

Exemplo 49

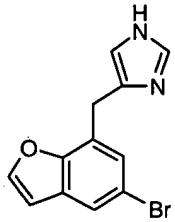
4-(5-Bromo-benzofuran-7-ilmetil)-1-imidazol

a) Dimetilamida de ácido 4-(5-bromo-benzofuran-7-ilmetil)-2-(terc-butil-dimetil-silanil)-imidazol-1-sulfônico



Dimetilamida de ácido -(5-bromo-benzofuran-7-ilmetil)-2-(terc-butil-dimetil-silanil)-imidazol-1-sulfônico foi preparada analogamente ao Exemplo 5 (Via B, etapa a), usando 5-bromo-7-bromometil-benzofurano em vez de brometo de benzila: sólido amarelo-claro amorfo; EM (ISP): 500,0 ($(M+H)^{+\cdot}$).

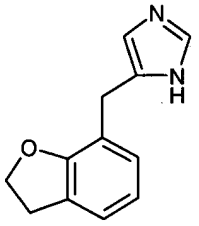
b) 4-(5-Bromo-benzofuran-7-ilmetil)-1-imidazol



4-(5-Bromo-benzofuran-7-ilmetil)-1-imidazol foi preparado analogamente ao Exemplo 5 (Via B, etapa c) a partir de dimetilamida de ácido 4-(5-bromo-benzofuran-7-ilmetil)-2-(terc-butil-dimetil-silanil)-imidazol-1-sulfônico: sólido branco; EM (ISP): 277,0 ($(M+H)^{+\cdot}$).

Exemplo 50

4-(2,3-Dihidro-benzofuran-7-ilmetil)-1-imidazol

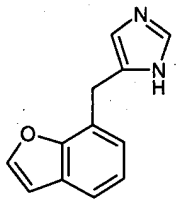


Uma solução de 4-(5-bromo-benzofuran-7-ilmetil)-1-imidazol (21 mg; exemplo 49) em EtOH (2 ml) foi tratada com 10% Pd/C (10 mg) e hidrogenada sob pressão normal por 20 horas. A mistura de reação foi filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica (Isolu-

te® Flash-NH_2 (Separtis); gradiente: CH_2Cl_2 -> CH_2Cl_2/MeOH 95:5) para originar 4-(2,3-dihidro-benzofuran-7-ilmetil)-1-imidazol (7 mg) como um sólido branco.

Exemplo 51

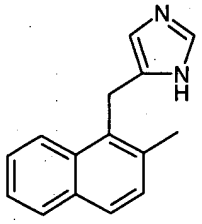
4-Benzofuran-7-ilmetil-1-imidazol



4-Benzofuran-7-ilmetil-1-imidazol foi preparada analogamente ao exemplo 49 partindo de 7-bromometil-benzofurano: sólido amarelo-claro; EM (ISP): 199,1 ($(M+H)^+$).

Exemplo 52

4-(2-Metil-naftalen-1-ilmetil)-1H-imidazol

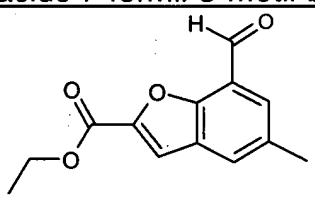


4-(2-Metil-naftalen-1-ilmetil)-1H-imidazol foi preparada em analogia ao exemplo 49 partindo de 1-bromometil-2-metil-naftaleno: sólido branco; EM (ISP): 223,1 ($(M+H)^+$).

Exemplo 53

Etil éster de ácido Rac-7-[hidróxi-(1H-imidazol-4-il)-metil]-5-metil-benzofurano-2-carboxílico

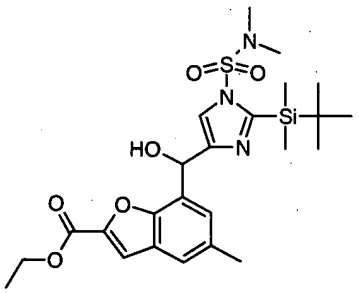
a) <u>Etil éster de ácido 7-formil-5-metil-benzofurano-2-carboxílico</u>



Uma solução de 2-hidróxi-5-metilisoftalaldeído (1 g) em DMF (10 ml) foi tratada sob uma atmosfera de argônio com carbonato de potássio (1,01 g) e bromomalonato de dietila (1,60 g). A mistura de reação foi aqueci-

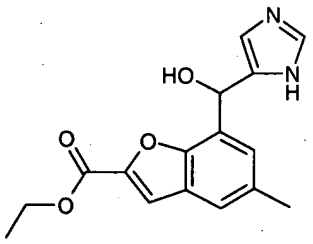
da a 100°C por 20 horas, depois resfriada até a temperatura ambiente, resfriada bruscamente com água e extraída com EtOAc. Os produtos orgânicos foram secados em $MgSO_4$, filtrados e concentrados para obter etil éster de ácido 7-formil-5-metil-benzofurano-2-carboxílico (1,34 g) como um sólido esbranquiçado. EM (ISP): 233,1 ($(M+H)^{+}$). O produto bruto foi empregado na próxima etapa de reação sem maior purificação.

b) Etil éster de ácido Rac-7-{[2-(terc-butil-dimetil-silanil)-1-dimetilsulfamoil-1H-imidazol-4-il]-hidróxi-metil}-5-metil-benzofurano-2-carboxílico



Uma solução de dimetilamida de ácido 2-(terc-butil-dimetil-silanil)-imidazol-1-sulfônico (1,0 g) em THF(10 ml) foi resfriada sob atmosfera de argônio a -78°C. Uma solução de n-butillítio (1,6 M em heptano, 2,37 ml) foi adicionada gota a gota. Depois da agitação por 1 hora a -78°C uma solução de etil éster de ácido 7-formil-5-metil-benzofurano-2-carboxílico (963 mg) em THF (10 ml) foi adicionada gota a gota. A agitação foi continuada por 15 min. a -78°C, depois a mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente durante a noite. Após resfriamento brusco com água, a mistura foi extraída com EtOAc. Os produtos orgânicos foram secados em MgSO4, filtrados e concentrados. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica (sílica-gel; gradiente: ciclohexano -> ciclohexano/EtOAc 1:1) para originar etil éster de ácido rac-7-{[2-(terc-butil-dimetil-silanil)-1-dimetilsulfamoil-1H-imidazol-4-il]-hidróxi-metil}-5-metil-benzofurano-2-carboxílico como um sólido amorfo amarelo-claro; EM (ISP): 522,3 ($(M+H)^{+}$).

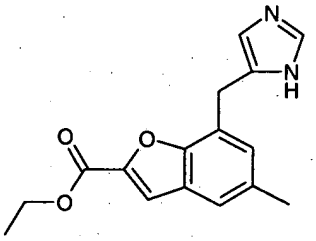
c) Etil éster de ácido Rac-7-[Hidróxi-(1H-imidazol-4-il)-metil]-5-metil-benzofurano-2-carboxílico



Etil éster de ácido Rac-7-[hidróxi-(1H-imidazol-4-il)-metil]-5-metil-benzofurano-2-carboxílico foi preparado em analogia ao Exemplo 5 (Via B, etapa c) a partir do etil éster de ácido 7-{[2-(terc-butil-dimetil-silanil)-1-dimetilsulfamoil-1H-imidazol-4-il]-hidróxi-metil}-5-metil-benzofurano-2-carboxílico: sólido branco; EM (ISP): 301,3 ($(M+H)^{+}$).

Exemplo 54

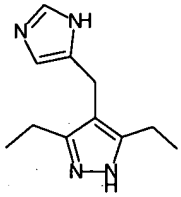
Etil éster de ácido 7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5-metil-benzofurano-2-carboxílico



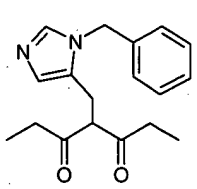
Uma solução de etil éster de ácido rac-7-{[2-(terc-butil-dimetil-silanil)-1-dimetilsulfamoil-1H-imidazol-4-il]-hidróxi-metil}-5-metil-benzofurano-2-carboxílico (470 mg; exemplo 52.b) em EtOH (16 ml) foi tratada com Pd/C (117 mg) 10% e hidrogenada por 48 horas a 10 mPa (100 bar) e 100°C. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, filtrada e concentrada. O resíduo foi dissolvido em EtOH (5 ml) e tratado com HCl 3N (5 ml). A solução foi aquecida a 100°C por 3 horas, depois concentrada. O resíduo foi extraído em água. A solução foi tornada básica por adição de K_2CO_3 e extraída com CH_2Cl_2/MeOH 4:1. Os produtos orgânicos foram secados em $MgSO_4$, filtrados e concentrados. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica (sílica-gel; gradiente: CH_2Cl_2 -> CH_2Cl_2/MeOH 9:1) para originar etil éster de ácido 7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5-metil-benzofurano-2-carboxílico (10 mg) como um sólido esbranquiçado amorfo. EM (ISP): 285,1 ($(M+H)^{+}$).

Exemplo 55

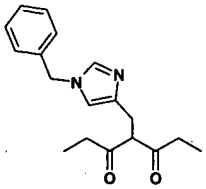
3,5-Dietil-4-(3H-imidazol-4-ilmetil)-1H-pirazol



a) 4-(3-Benzil-3H-imidazol-4-ilmetil)-heptano-3,5-diona ou 4-(1-benzil-1H-imidazol-4-ilmetil)-heptano-3,5-diona

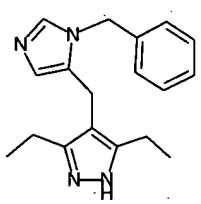


ou

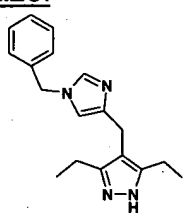


A uma solução de 3,75 ml (10 mmols; solução ~ 21% em etanol 21%) etanolato de sódio em 40 ml de etanol seco foram adicionados 1,30 mg (10 mmols) 3,5-heptanodiona e agitada a 50°C por 30 min. Depois adicionou-se uma ponta de espátula de iodeto de potássio seguido por uma solução de 1-benzil-5-clorometil-1H-imidazol (preparado a partir de 2,27 g (9,4 mmols) de cloridrato de 1-benzil-5-clorometil-1H-imidazol em 10 ml de etanol e 3,5 ml (9,4 mmols; solução ~ 21% em etanol). A mistura foi aquecida a 50°C por outros 5 minutos e depois imediatamente resfriada à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida a no máx. 30°C. A purificação por cromatografia por instântanea em sílica-gel com heptano/acetato de etila 1:1 como eluente forneceu 4-(3-benzil-3H-imidazol-4-ilmetil)-heptano-3,5-diona como um sólido ceroso amarelo-claro: EM (ISP): 299,2 $((M+H)^{+\cdot})$.

b) 4-(3-Benzil-3H-imidazol-4-ilmetil)-3,5-dietil-1H-pirazol ou 4-(1-Benzil-1H-imidazol-4-ilmetil)-3,5-dietil-1H-pirazol



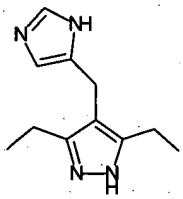
ou



A uma solução de 140 mg (0,47 mmol) 4-(3-benzil-3H-imidazol-4-ilmetil)-heptano-3,5-diona em 1,5 ml de etanol adicionou-se uma solução de 24 mg (0,48 mmol) de monohidrato de hidrazina em 0,5 ml de etanol e a

mistura foi aquecida até o refluxo por 10 min. A mistura de reação foi evaporada sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em solução de HCl aquosa 1N, que foi extraída três vezes com t-butil metil éter. A fase aquosa foi ajustada para o pH 12 e extraída três vezes com t-butil metil éter, os extratos combinados foram lavados com salmoura, secados em sulfato de sódio, filtrados e evaporados. A purificação do resíduo por cromatografia por instântanea em sílica-gel com acetato de etila como eluente forneceu 4-(3-benzil-3H-imidazol-4-ilmetil)-3,5-dietil-1H-pirazol como um óleo incolor viscoso: EM (ISP): 295,3 $((M+H)^{+\cdot})$.

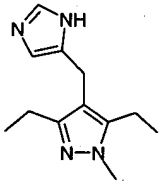
c) 3,5-Dietil-4-(3H-imidazol-4-ilmetil)-1H-pirazol



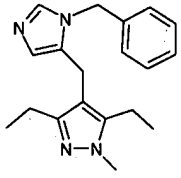
A hidrogenação de uma solução de 110 mg (0,37 mmol) de 4-(1-benzil-1H-imidazol-2-ilmetil)-3,5-dietil-1H-pirazol em 10 ml de etanol e 1 ml de HCl aquoso 2N na presença de uma quantidade catalítica de 10% Pd/C a 60°C por 2 h forneceu após elaboração usual 3,5-dietil-4-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1H-pirazol pura como um sólido incolor: EM (ISP): 205,2 $((M+H)^{+\cdot})$.

Exemplo 56

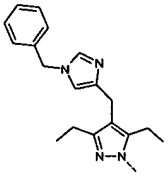
3,5-Dietil-4-(3H-imidazol-4-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol



a) 4-(1-Benzil-1H-imidazol-2-ilmetil)-3,5-dietil-1-metil-1H-pirazol ou 4-(1-benzil-1H-imidazol-4-ilmetil)-3,5-dietil-1-metil-1H-pirazol



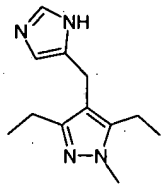
ou



4-(1-Benzil-1H-imidazol-2-ilmetil)-3,5-dietil-1-metil-1H-pirazol foi preparado a partir de 4-(3-benzil-3H-imidazol-4-ilmetil)-heptano-3,5-diona e

metilhidrazina analogamente ao Exemplo 55 b): sólido incolor; EM (ISP): 309,3 ($(M+H)^{+\cdot}$).

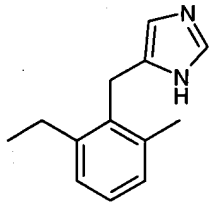
b) 3,5-Dietil-4-(3H-imidazol-4-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol



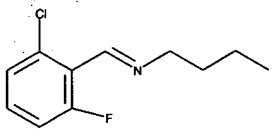
3,5-Dietil-4-(3H-imidazol-4-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol foi preparada a partir de 4-(1-benzil-1H-imidazol-2-ilmetil)-3,5-dietil-1-metil-1H-pirazol em analogia ao Exemplo 55 c): sólido incolor; EM (ISP): 219,0 ($(M+H)^{+\cdot}$).

Exemplo 57

4-(2-Etil-6-metil-benzil)-1H-imidazol

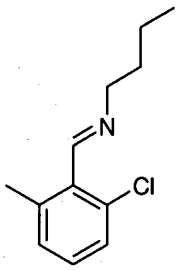


a) Butil-[1-(2-cloro-6-flúor-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina



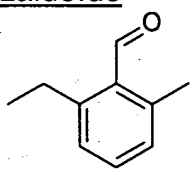
A uma solução de 59,8 g (377 mmols) de 2-cloro-6-fluorbenzaldeído em 250 ml de tolueno adicionou-se 41,0 ml (415 mmols) de N-butilamina e 1,44 g (7,54 mmols) de ácido p-toluenossulfônico. A mistura foi aquecida sob refluxo por 5 h. Após resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com tolueno e lavada seqüencialmente com solução aquosa de bicarbonato de sódio, água e salmoura saturada. A camada orgânica foi secada em Na_2SO_4, filtrada e concentrada *in vacuo* para obter 80,1 g (99% do composto do título como um óleo marrom-escuro que foi usado na etapa seguinte sem maior purificação. EM (ISP): 216,2 ($[\{^{37}Cl\}M+H]^+$), 214,2 ($[\{^{35}Cl\}M+H]^+$).

b) Butil-[1-(2-cloro-6-metil-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina



Este composto foi preparado usando metodologia descrita em *Synthesis* **1999**, 2138-2144. A uma solução de 7,00 g (32,8 mmols) de butil-[1-(2-cloro-6-flúor-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina em 70 ml de tetrahidrofurano a 0°C adicionou-se 0,41 g (3,28 mmols) de cloreto de manganês (II). 21,8 ml (65,5 mmols) de uma solução de cloreto de metilmagnésio 3 M em tetrahidrofurano foi adicionada então, gota a gota, enquanto a temperatura de uma mistura de reação foi mantida em 5-10°C. Depois de completada a adição, a mistura de reação foi agitada por mais 30 minutos, e durante este tempo a temperatura se elevou até 40°C (exoterma). A mistura de reação foi então resfriada bruscamente por adição gota a gota de água e agitada por outros 30 minutos antes de ser diluída com tolueno. A mistura foi então filtrada e a fase orgânica do filtrado foi então lavada com salmoura saturada. As fases foram separadas e a fase orgânica foi secada em Na_2SO_4, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi ressuspenso em tetracloreto de carbono e concentrado *in vacuo* novamente para se obter 6,90 g (100%) do composto do título como um óleo amarelo que foi usado na etapa seguinte sem maior purificação. EM (ISP): 212,1 ([{^{37}Cl}M+H]$^+$), 210,1 ([{^{35}Cl}M+H]$^+$).

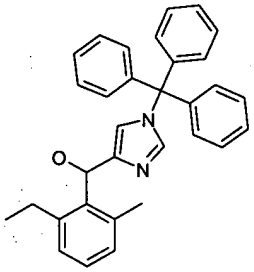
c) 2-Etil-6-metil-benzaldeído



Este composto foi preparado usando a metodologia descrita na *Synthesis* **1999**, 2138-2144. A uma solução de 3.20 g (15,3 mmols) de butil-[1-(2-cloro-6-metil-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina em 30 ml de tetrahidrofurano a 0°C adicionou-se 0,19 g (1,53 mmol) de cloreto de manganês (II). 15,3 ml (30,5 mmols) de uma solução 2 M solução de cloreto de etil magnésio em dietil éter foi então adicionada gota a gota enquanto a temperatura da mistu-

ra de reação foi mantida em 5-10 °C. Depois de completada esta adição, a mistura de reação foi agitada por outros 90 minutos, e durante este tempo a temperatura se elevou a 50 °C (exoterma). A mistura de reação foi então resfriada bruscamente por adição gota a gota de água antes de ser diluída com acetato de etila. A mistura foi então lavada seqüencialmente com água e com salmoura saturada. As fases foram separadas e a fase orgânica foi secada em Na_2SO_4, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia por instântanea (sílica-gel, gradiente de acetato de etila/heptano) para obter 1,88 g (83%) do composto do título como um óleo amarelo. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 1,26 (3H, t, CH_3), 2,60 (3H, s, CH_3), 2,98 (2H, q, CH_2), 7,09 (1H, d, ArH), 7,12 (1H, d, ArH), 7,35 (1H, dd, ArH), 10,6 (1H, s, CHO).

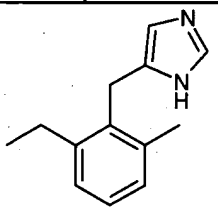
d) Rac-(2-Etil-6-metil-fenil)-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-metanol



Este composto foi preparado usando a metodologia descrita em *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5739-5740. A uma suspensão agitada de 1,47 g (3,37 mmols) de 4-iodo-tritilimidazol em 5 ml de diclorometano adicionou-se gota a gota 1,12 ml (3,37 mmols) de uma solução 3 M de brometo de etil-magnésio em dietil éter em uma tal taxa que a temperatura da mistura de reação não se elevou acima de 28°C. A solução resultante de haleto de (1-tritil-1H-imidazol-4-il)-magnésio foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos, e depois uma solução de 0,50 g (3,37 mmols) de 2-etil-6-metil-benzaldeído em 2 ml diclorometano foi adicionada gota a gota por mais de 10 minutos. A mistura de reação foi então agitada à temperatura ambiente por 5 h, antes de ser resfriada rapidamente por adição gota a gota de água e diluída com diclorometano. As fases foram separadas e a fase orgânica foi secada em Na_2SO_4, filtrada e concentrada *in vacuo* para se obter 1,40 g (90%) do composto do título como uma espuma esbranquiçado que foi usa-

do na próxima etapa sem maior purificação.

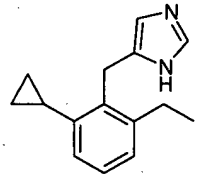
e) 4-(2-Etil-6-metil-benzil)-1H-imidazol



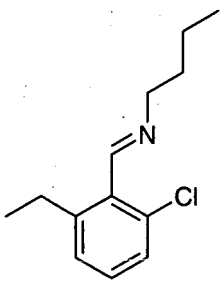
Este composto foi preparado usando a metodologia descrita em *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1,* **2002**, 1061-1066. A uma solução agitada de 0,35 g (0,76 mmol) de rac-(2-etil-6-metil-fenil)-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-metanol em 5 ml de diclorometano foram adicionados gota a gota 1,22 ml (7,63 mmols) de trietilsilano e 0,69 ml (9,16 mmols) de ácido trifluoracético. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas, e depois diluída com uma mistura de tetrahidrofurano e acetato de etila 1:1. A mistura foi lavada seqüencialmente com solução de hidróxido de sódio aquoso 2 N e salmoura saturada, e depois a fase orgânica foi secada sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada *in vacuo.* O resíduo foi purificado por cromatografia por instântanea (sílica-gel, gradiente de metanol/diclorometano) para se obter 40 mg (26%) do composto do título como um sólido amarelo cristalino. EM (ISP): 201,3 ($[M+H]^+$).

Exemplo 58

4-(2-Ciclopropil-6-etil-benzil)-1H-imidazol



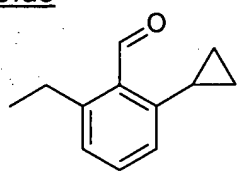
a) Butil-[1-(2-cloro-6-etil-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina



Este composto foi preparado usando a metodologia descrita em

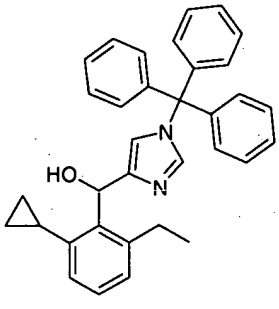
Synthesis **1999**, 2138-2144. A uma solução de 21,2 g (99,2 mmols) de butil-[1-(2-cloro-6-flúor-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina em 150 ml de tetrahidrofurano a 0°C adicionou-se gota a gota 38,0 ml (114 mmols) de uma solução de brometo de etilmagnésio 3 M em éter a uma tal taxa que a temperatura da mistura de reação foi mantida abaixo de 20 °C. Depois da adição estar completa, a mistura de reação foi agitada por uma outra hora à temperatura ambiente. A mistura de reação foi então resfriada bruscamente por adição gota a gota de água e salmoura saturada, depois a fase orgânica foi secada em Na_2SO_4, filtrada e concentrada *in vacuo.* O resíduo foi ressuspenso em tetracloreto de carbono e concentrado *in vacuo* novamente para obter 19,7 g (89%) do composto do título como um óleo amarelo que foi usado na etapa seguinte sem maior purificação. EM (ISP): 226,3 ([{^{37}Cl}M+H]$^+$), 224,3 ([{^{35}Cl}M+H]$^+$). ^{1}H RMN e a análise EM indicou que este material continha cerca de 13% do subproduto butil-[1-(2-etil-6-flúor-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina. EM (ISP): 208,3 ([M+H]$^+$).

b) 2-Ciclopropil-6-etil-benzaldeído



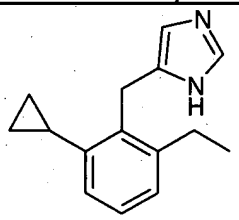
Preparado analogamente ao Exemplo 57(c) a partir de butil-[1-(2-cloro-6-etil-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina, brometo de ciclopropilmagnésio e cloreto de manganês (II) em tetrahidrofurano e éter seguido por cromatografia em sílica-gel. Óleo amarelo. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 0,74 (2H, m, CH_2), 1,02 (2H, m, CH_2), 1,25 (3H, t, CH_3), 2,40 (1H, m, CH), 2,98 (2H, q, CH_2), 7,04 (1H, d, ArH), 7,12 (1H, d, ArH), 7,36 (1H, dd, ArH), 10,9 (1H, s, CHO).

c) Rac-(2-Ciclopropil-6-etil-fenil)-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-metanol



Preparado analogamente ao Exemplo 57(d) a partir de 2-ciclopropil-6-etil-benzaldeído e haleto de (1-tritil-1H-imidazol-4-il)-magnésio preparado *in situ* em diclorometano.

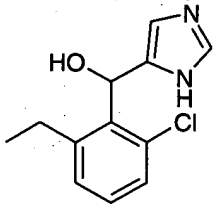
d) 4-(2-Ciclopropil-6-etil-benzil)-1H-imidazol



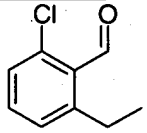
Preparado analogamente ao Exemplo 57(e) a partir de rac-(2-ciclopropil-6-etil-fenil)-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-metanol, trietilsilano e ácido trifluoracético em diclorometano. Sólido cristalino esbranquiçado. EM (ISP): 227,4 ($[M+H]^+$).

Exemplo 59

Rac-(2-Cloro-6-etil-fenil)-(1H-imidazol-4-il)-metanol



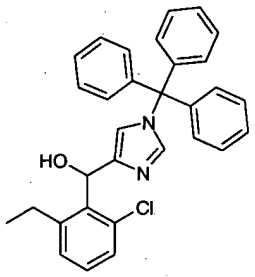
a) 2-Cloro-6-etil-benzaldeído



A uma solução de 19,7 g (88,1 mmols) de butil-[1-(2-cloro-6-etil-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina em 70 ml de água a 0°C adicionou-se gota a gota 18,9 ml de ácido sulfúrico concentrado. A mistura foi então aquecida até o refluxo por 90 minutos antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e diluída com acetato de etila. A mistura foi então lavada seqüencialmente com água, solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e salmoura saturada. A fase orgânica foi secada em Na_2SO_4, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia por instântanea (sílica-gel, acetato de etila/heptano 1:30) para obter 11,4 g (77%) do composto do título como um óleo amarelo. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 1,22 (3H, t, CH_3), 2,97 (2H, q,

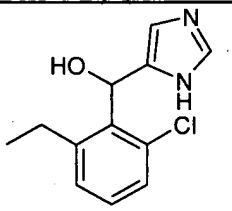
CH_2), 7,20 (1H, d, ArH), 7,30 (1H, d, ArH), 7,39 (1H, dd, ArH), 10,65 (1H, s, CHO).

b) Rac-(2-Cloro-6-etil-fenil)-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-metanol



Preparado analogamente ao Exemplo 57 (d) a partir de 2-cloro-6-etil-benzaldeído e (1-tritil-1H-imidazol-4-il)-haleto de magnésio em diclorometano *preparado in situ*. Sólido amarelo cristalino.

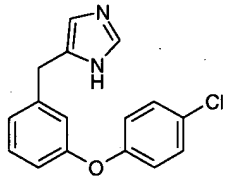
c) Rac-(2-Cloro-6-etil-fenil)-(1H-imidazol-4-il)-metanol



Preparado analogamente ao Exemplo 57 (e) a partir de rac-(2-cloro-6-etil-fenil)-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-metanol, trietilsilano e ácido trifluoracético em diclorometano à temperatura ambiente, com o composto do título sendo obtido como um subproduto resultando da desproteção do grupo tritila sem redução concomitante da parcela de álcool benzílico. Óleo amarelo. EM (ISP): 238,9 ([{^{37}Cl}M+H]$^+$), 236,8 ([{^{35}Cl}M+H]$^+$).

Exemplo 60

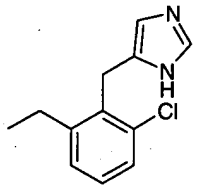
4-[3-(4-Cloro-fenóxi)-benzil]-1H-imidazol



Preparado analogamente ao Exemplo 57(d)-(e) a partir de 3-(4-clorofenóxi)benzaldeído e (1-tritil-1H-imidazol-4-il)-haleto de magnésio preparado *in situ* em diclorometano, depois tratamento com trietilsilano e ácido trifluoracético em diclorometano. Sólido branco amorfo. EM (ISP): 287,2 ([{^{37}Cl}M+H]$^+$), 285,1 ([{^{35}Cl}M+H]$^+$).

Exemplo 61

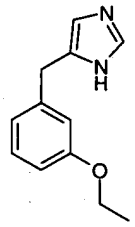
4-(2-Cloro-6-etil-benzil)-1H-imidazol



Preparado analogamente ao Exemplo 57(e) a partir de-(2-cloro-6-etil-fenil)-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-metanol, trietilsilano e ácido trifluoracético em diclorometano, exceto pelo fato de que a reação foi executada em um tubo sob pressão a 70 °C por 16 h. Sólido branco cristalino. EM (ISP): 223,3 ([{^{37}Cl}M+H]$^+$), 221,2 ([{^{35}Cl}M+H]$^+$).

Exemplo 62

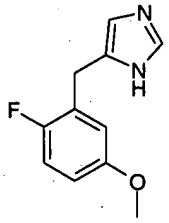
4-(3-Etóxi-benzil)-1H-imidazol



Preparado analogamente ao Exemplo 57(d)-(e) a partir de 3-etoxibenzaldeído e haleto de (1-tritil-1H-imidazol-4-il) magnésio preparado *in situ* em diclorometano, depois tratamento com trietilsilano e ácido trifluoracético em diclorometano em um tubo sob pressão a 70 °C por 16 h. Óleo amarelo. EM (ISP): 203,4 ([M+H]$^+$).

Exemplo 63

4-(2-Flúor-5-metóxi-benzil)-1H-imidazol

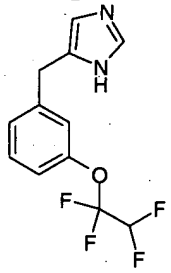


Preparado analogamente ao Exemplo 57(d)-(e) a partir de 2-flúor-5-metoxibenzaldeído e (1-tritil-1H-imidazol-4-il)-haleto de magnésio preparado *in situ* em diclorometano, depois tratamento com trietilsilano e ácido trifluoracético em diclorometano em um tubo sob pressão a 70°C por

16 h. Sólido branco cristalino. EM (ISP): 207,3 ($[M+H]^+$).

Exemplo 64

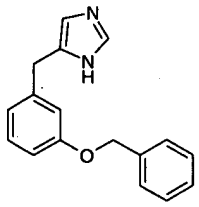
4-[3-(1,1,2,2-Tetraflúor-etóxi)-benzil]-1H-imidazol



Preparado analogamente ao Exemplo 57(d)-(e) a partir de 3-(1,1,2,2-tetraflúoretóxi)benzaldeído e (1-tritil-1H-imidazol-4-il)-haleto de magnésio preparado *in situ* em diclorometano, depois tratamento com trietilsilano e ácido trifluoracético em diclorometano em um tubo sob pressão a 70 °C por 16 h. Óleo amarelo. EM (ISP): 275,3 ($[M+H]^+$).

Exemplo 65

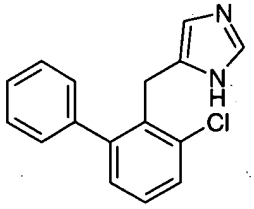
4-(3-Benzilóxi-benzil)-1H-imidazol



Preparado analogamente ao Exemplo 57(d)-(e) a partir de 3-benziloxibenzaldeído e (1-tritil-1H-imidazol-4-il)-haleto de magnésio preparado *in situ* em diclorometano, depois tratamento com trietilsilano e ácido trifluoracético em diclorometano em um tubo sob pressão a 70 °C por 16 h. Óleo incolor. EM (ISP): 265,3 ($[M+H]^+$).

Exemplo 66

4-(3-Cloro-bifenil-2-ilmetil)-1H-imidazol

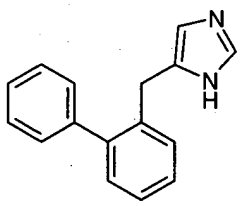


Preparado analogamente ao Exemplo 57(c) a partir de butil-[1-(2-cloro-6-flúor-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina e cloreto de fenilmagnésio em

tetrahidrofurano seguido por cromatografia em sílica-gel, depois analogamente ao Exemplo 57(d)-(e) por tratamento com (1-tritil-1H-imidazol-4-il)-haleto de magnésio preparado *in situ* em diclorometano, e depois tratamento com trietilsilano e ácido trifluoracético em diclorometano em um tubo sob pressão a 70 °C por 16 h. Óleo incolor. EM (ISP): 271,2 ([{^{37}Cl}M+H]$^+$), 269,3 ([{^{35}Cl}M+H]$^+$).

Exemplo 67

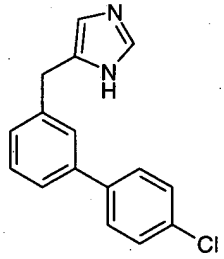
4-Bifenil-2-ilmetil-1H-imidazol



A uma solução agitada de 50 mg (0,19 mmol) de 4-(3-cloro-bifenil-2-ilmetil)-1H-imidazol em 40 ml de metanol adicionou-se 40 mg de paládio 10 % em carvão e a mistura foi então agitada por 16 h à temperatura ambiente sob hidrogênio a 0,06 mPa (0,6 bar) de pressão manométrica. A mistura foi então filtrada e o produto filtrado foi concentrado *in vacuo* para se obter 25 mg (57 %) do composto do título como um sólido branco cristalino. EM (ISP): 235,1 ([M+H]$^+$).

Exemplo 68

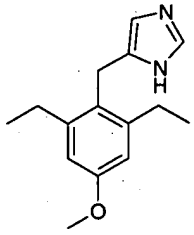
4-(4'-Cloro-bifenil-3-ilmetil)-1H-imidazol



Preparado analogamente ao Exemplo 57(d)-(e) a partir de 4'-cloro-bifenil-3-carbaldeído e (1-tritil-1H-imidazol-4-il)-haleto de magnésio preparado *in situ* em diclorometano, depois tratamento com trietilsilano e ácido trifluoracético em diclorometano em um tubo sob pressão a 70°C por 16 h. sólido branco cristalino. EM (ISP): 271,3 ([{^{37}Cl}M+H]$^+$), 269,3 ([{^{35}Cl}M+H]$^+$).

Exemplo 69

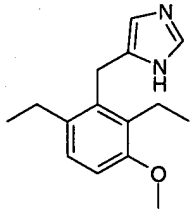
4-(2,6-Dietil-4-metóxi-benzil)-1H-imidazol



Preparado analogamente ao Exemplo 57(a)-(b) & (d)-(e) a partir de 2,6-diflúor-4-metoxibenzaldeído, N-butilamina e ácido p-toluenossulfônico em tolueno, depois tratamento com 3 equivalentes de brometo de etilmagnésio e cloreto de manganês(II) em tetrahidrofurano e éter seguido por cromatografia em sílica-gel, depois tratamento com (1-tritil-1H-imidazol-4-il)-haleto de magnésio preparado *in situ* em diclorometano, e depois tratamento com trietilsilano e ácido trifluoracético em diclorometano em um tubo sob pressão a 70°C por 16 h. Sólido marrom-claro cristalino. EM (ISP): 245,3 ($[M+H]^+$).

Exemplo 70

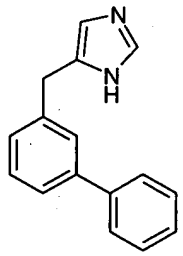
4-(2,6-Dietil-3-metóxi-benzil)-1H-imidazol



Preparado analogamente ao Exemplo 57(a)-(b) & (d)-(e) a partir de 2,6-diflúor-3-metoxibenzaldeído, N-butilamina e ácido p-toluenossulfônico em tolueno, depois tratamento com 3 equivalentes de brometo de etilmagnésio e cloreto de manganês (II) em tetrahidrofurano e éter seguido por cromatografia em sílica-gel, depois tratamento com (1-tritil-1H-imidazol-4-il)-haleto de magnésio preparado *in situ* em diclorometano, e depois tratamento com trietilsilano e ácido trifluoracético em diclorometano em um tubo sob pressão a 70 °C por 16 h. Sólido marrom-claro cristalino EM (ISP): 245,4 ($[M+H]^+$).

Exemplo 71

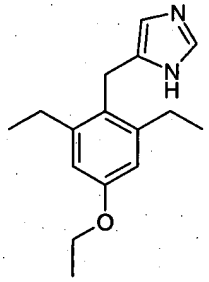
4-Bifenil-3-ilmetil-1H-imidazol



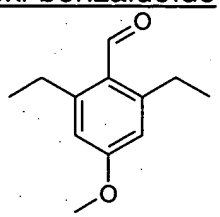
Preparado analogamente ao Exemplo 67 a partir de 4-(4'-cloro-bifenil-3-ilmetil)-1H-imidazol, hidrogênio e paládio em metanol. Sólido branco cristalino. EM (ISP): 235,1 ($[M+H]^+$).

Exemplo 72

4-(4-Etóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol

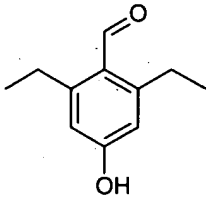


a) 2,6-Dietil-4-metóxi-benzaldeído



Preparado analogamente ao Exemplo 57(a)-(b) a partir de 2,6-diflúor-4-metoxibenzaldeído, N-butilamina e ácido p-toluenossulfônico em tolueno, depois tratamento com 3 equivalentes de brometo de etilmagnésio e cloreto de manganês (II) em tetrahidrofurano e éter seguido por cromatografia em sílica-gel. EM (ISP): 193,3 ($[M+H]^+$).

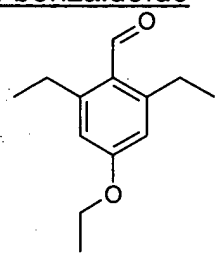
b) 2,6-Dietil-4-hidróxi-benzaldeído



A uma solução de 2,50 g (13,0 mmols) de 2,6-dietil-4-metóxi-benzaldeído em 15 ml de diclorometano a -60 °C adicionou-se gota a gota

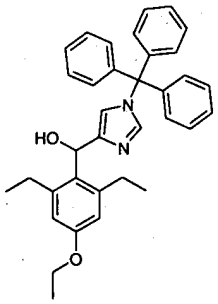
26,0 ml (26,0 mmols) de uma solução 1 M de tribrometo de boro em diclorometano. Depois da adição ter terminado, permitiu-se que a mistura de reação aquecesse até a temperatura ambiente e depois amornasse até o refluxo por 16 h. A mistura de reação foi então resfriada até a temperatura ambiente e entornada em uma mistura de água gelada. A mistura foi diluída com diclorometano, as fases foram separadas, e a fase orgânica foi secada em Na_2SO_4, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi ressuspenso em uma mistura 1:1 de acetato de etila e dietil éter e extraído com solução aquosa de hidróxido de sódio 1 N. As fases foram separadas e a fase aquosa foi acidificada para o pH 1 por adição de ácido clorídrico concentrado e depois extraída com acetato de etila. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com salmoura saturada, secada em Na_2SO_4, filtrada e concentrada *in vacuo* para obter 1,48 g (64%) do composto do título como um sólido marrom cristalino EM (ISP): 177,4 ($[M-H]^-$).

c) 4-Etóxi-2,6-dietil-benzaldeído



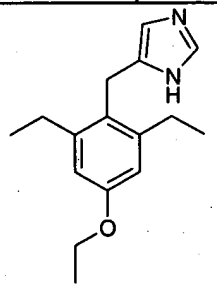
A uma solução de 0,30 g (1,68 mmol) de 2,6-dietil-4-hidróxi-benzaldeído em 8 ml de N,N-dimetilformamida em um tubo de pressão, adicionou-se 0,16 ml (2,02 mmols) de iodoetano e 0,35 g (2,52 mmols) de carbonato de potássio. O tubo foi lacrado e a mistura de reação foi aquecida a 50°C por 16 h. A mistura de reação foi depois resfriada até a temperatura ambiente, diluída com dietil éter e lavada seqüencialmente com água e salmoura saturada. As fases foram separadas, e a fase orgânica foi secada em Na_2SO_4, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia por instântanea (sílica-gel, acetato de etila/heptano 1:30) para se obter 0,31 g (88%) do composto do título como um óleo amarelo. EM (ISP): 207,3 ($[M+H]^+$).

d) Rac-(4-Etóxi-2,6-dietil-fenil)-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-metanol



Preparado analogamente ao Exemplo 57(d) a partir de 4-etóxi-2,6-dietil-benzaldeído e (1-tritil-1H-imidazol-4-il)-haleto de magnésio preparado *in situ* em diclorometano. Sólido amarelo cristalino.

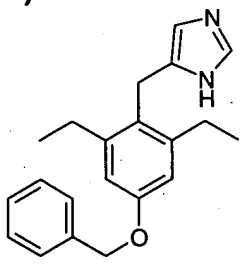
e) 4-(4-Etóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol



Preparado analogamente ao Exemplo 57(e) a partir de rac-(4-etóxi-2,6-dietil-fenil)-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-metanol, trietilsilano e ácido trifluoracético em diclorometano em um tubo sob pressão a 70°C por 16 h. Sólido branco cristalino. EM (ISP): 259,4 ($[M+H]^+$).

Exemplo 73

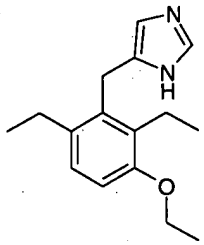
4-(4-Benzilóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol



Preparado analogamente ao Exemplo 72(c)-(e) a partir de 2,6-dietil-4-hidróxi-benzaldeído, brometo de benzila e carbonato de potássio em N,N-dimetilformamida, depois tratamento com (1-tritil-1H-imidazol-4-il)-haleto de magnésio preparado *in situ* em diclorometano, e depois tratamento com trietilsilano e ácido trifluoracético em diclorometano em um tubo sob pressão a 70 °C por 16 h. Sólido branco amorfo. EM (ISP): 321,1 ($[M+H]^+$).

Exemplo 74

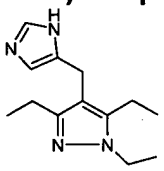
4-(3-Etóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol



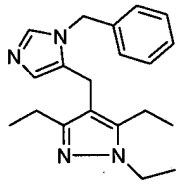
Preparado analogamente ao Exemplo 72(a)-(e) a partir de 2,6-diflúor-3-metoxibenzaldeído, N-butilamina e ácido p-toluenossulfônico em tolueno, depois tratamento com 3 equivalentes de brometo de etilmagnésio e cloreto de manganês (II) em tetrahidrofurano e éter seguido por cromatografia em sílica-gel, depois tratamento com tribrometo de boro em diclorometano, depois tratamento com iodoetano e carbonato de potássio em N,N-dimetilformamida, depois tratamento com (1-tritil-1H-imidazol-4-il)-haleto de magnésio preparado *in situ* em diclorometano, e depois tratamento com trietilsilano e ácido trifluoracético em diclorometano em um tubo sob pressão a 70 °C por 16 h. Sólido branco amorfo. EM (ISP): 259,3 ($[M+H]^+$).

Exemplo 75

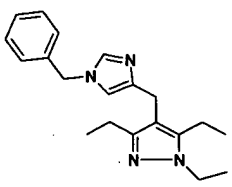
1,3,5-Trietil-4-(3H-imidazol-4-ilmetil)-1H-pirazol



a) 4-(3-Benzil-3H-imidazol-4-ilmetil)-1,3,5-trietil-1H-pirazol ou 4-(1-Benzil-1H-imidazol-4-ilmetil)-1,3,5-trietil-1H-pirazol

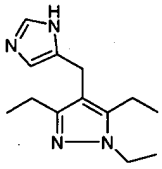


ou



4-(3-Benzil-3H-imidazol-4-ilmetil)-1,3,5-trietil-1H-pirazol foi preparado a partir de 4-(3-benzil-3H-imidazol-4-ilmetil)-heptano-3,5-diona e etilhidrazina analogamente ao Exemplo 55 b): sólido esbranquiçado; EM (ISP): 323,3 ($(M+H)^+$).

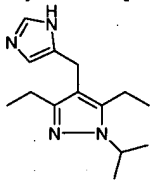
b) 1,3,5-Trietil-4-(3H-imidazol-4-ilmetil)-1H-pirazol



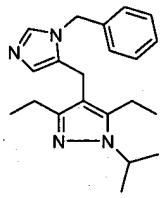
1,3,5-Trietil-4-(3H-imidazol-4-ilmetil)-1H-pirazol foi preparado a partir de 4-(3-benzil-3H-imidazol-4-ilmetil)-1,3,5-trietil-1H-pirazol por desbenzilação com sódio em amônia líquida por 10 min. A mistura de reação azul foi rapidamente resfriada por adição de cloreto de amônio sólido, a amônia evaporou e o resíduo foi distribuído entre água e t-butil metil éter. A fase orgânica foi lavada com salmoura, secada em sulfato de sódio, filtrada e evaporada. 1,3,5-Trietil-4-(3H-imidazol-4-ilmetil)-1H-pirazol foi obtida como um sólido amarelo-claro; EM (ISP): 233,0 ($(M+H)^{+}$).

Exemplo 76

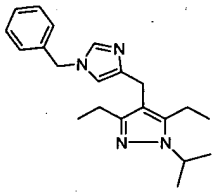
3,5-Dietil-4-(3H-imidazol-4-ilmetil)-1-isopropil-1H-pirazol



a) <u>4-(3-Benzil-3H-imidazol-4-ilmetil)-3,5-dietil-1-isopropil-1H-pirazol</u> ou <u>4-(1-Benzil-1H-imidazol-4-ilmetil)-3,5-dietil-1-isopropil-1H-pirazol</u>

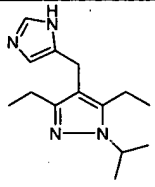


ou



4-(3-Benzil-3H-imidazol-4-ilmetil)-3,5-dietil-1-isopropil-1H-pirazol foi preparado a partir de 4-(3-benzil-3H-imidazol-4-ilmetil)-heptano-3,5-diona e isopropilhidrazina analogamente ao Exemplo 55 b): sólido incolor; EM (ISP): 337,3 ($(M+H)^{+}$).

b) <u>3,5-Dietil-4-(3H-imidazol-4-ilmetil)-1-isopropil-1H-pirazol</u>

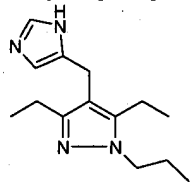


3,5-Dietil-4-(3H-imidazol-4-ilmetil)-1-isopropil-1H-pirazol foi pre-

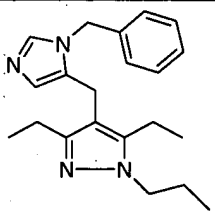
parado a partir de 4-(3-benzil-3H-imidazol-4-ilmetil)-3,5-dietil-1-isopropil-1H-pirazol analogamente ao Exemplo 75 b): sólido esbranquiçado; EM (ISP): 247,2 $((M+H)^{+\cdot})$.

Exemplo 77

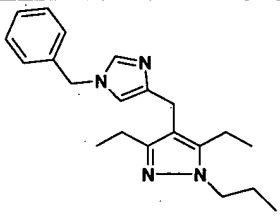
3,5-Dietil-4-(3H-imidazol-4-ilmetil)-1-propil-1H-pirazol ou tautômero



a) 4-(3-Benzil-3H-imidazol-4-ilmetil)-3,5-dietil-1-propil-1H-pirazol ou 4-(1-Benzil-1H-imidazol-4-ilmetil)-3,5-dietil-1-propil-1H-pirazol

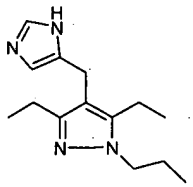


ou



4-(3-Benzil-3H-imidazol-4-ilmetil)-3,5-dietil-1-propil-1H-pirazol foi preparado a partir de 4-(3-benzil-3H-imidazol-4-ilmetil)-heptano-3,5-diona e propilhidrazina analogamente ao Exemplo 55 b): sólido esbranquiçado; EM (ISP): 337,1 $((M+H)^{+\cdot})$.

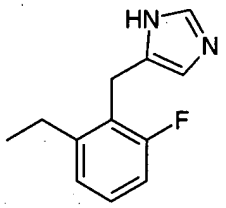
b) 3,5-Dietil-4-(3H-imidazol-4-ilmetil)-1-propil-1H-pirazol ou tautômero



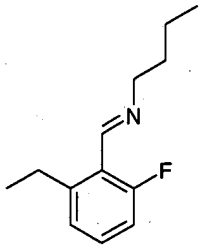
3,5-Dietil-4-(3H-imidazol-4-ilmetil)-1-propil-1H-pirazol foi preparado a partir de 4-(3-benzil-3H-imidazol-4-ilmetil)-3,5-dietil-1-propil-1H-pirazol analogamente ao Exemplo 75 b): óleo amarelo-claro viscoso; EM (ISP): 247,1 $((M+H)^{+\cdot})$.

Exemplo 78

4-(2-Etil-6-flúor-benzil)-1H-imidazol

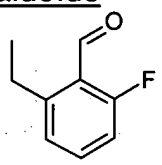


a) Butil-[1-(2-etil-6-flúor-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina



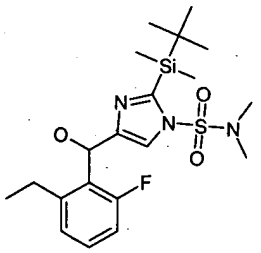
Preparado conforme descrito no Exemplo 58(a) como subproduto de reação entre butil-[1-(2-cloro-6-flúor-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina e brometo de etilmagnésio em tetrahidrofurano e éter. EM (ISP): 208,3 ($[M+H]^+$).

b) 2-Etil-6-flúor-benzaldeído



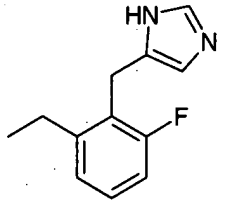
Preparado analogamente ao Exemplo 59(a) a partir de butil-[1-(2-etil-6-flúor-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina e ácido sulfúrico aquoso.

c) Dimetilamida de ácido Rac-2-(terc-butil-dimetil-silanil)-4-[(2-etil-6-flúor-fenil)-hidróxi-metil]-imidazol-1-sulfônico



Preparado analogamente ao Exemplo 44(a) a partir de 1-(dimetilsulfamoil)-imidazol, butil lítio e cloreto de terc-butildimetilsilila em tetrahidrofurano para se obter dimetilamida de ácido 2-(terc-butil-dimetil-silanil)-imidazol-1-sulfônico, depois tratamento deste com butil lítio e 2-etil-6-flúor-benzaldeído em tetrahidrofurano. Sólido branco cristalino. EM (ISP): 442,1 ($[M+H]^+$).

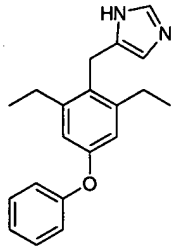
d) 4-(2-Etil-6-flúor-benzil)-1H-imidazol



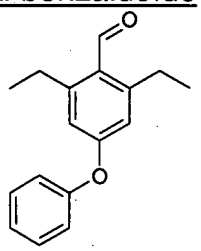
Preparado analogamente ao Exemplo 57(e) a partir de dimetil amida de ácido rac-2-(terc-butil-dimetil-silanil)-4-[(2-etil-6-flúor-fenil)-hidróxi-metil]-imidazol-1-sulfônico, trietilsilano e ácido trifluoracético em diclorometano em um tubo sob pressão a 100 °C por 16 h. sólido branco cristalino. EM (ISP): 205,3 ($[M+H]^+$).

Exemplo 79

4-(2,6-Dietil-4-fenóxi-benzil)-1H-imidazol



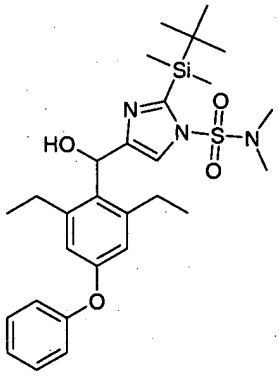
a) 2,6-Dietil-4-fenóxi-benzaldeído



A uma solução de 1,50 g (8,42 mmols) de 2,6-dietil-4-hidróxi-benzaldeído em 60 ml de diclorometano adicionou-se 1,64 g (13,5 mmols) de ácido fenilborônico, 2,29 g (12,6 mmols) de acetato de cobre (II), 30 g de peneiras moleculares de 4Å e 4,06 ml (50,5 mmols) de piridina. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 72 h e depois filtrada através de celite. O produto filtrado foi extraído com solução aquosa de ácido clorídrico 1 N, as fases foram separadas e a fase orgânica foi secada sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia por instântanea (sílica-gel, gradiente de acetato de etila/heptano) para se obter 1,64 g (77%) do composto do título como um óleo amarelo. ^{1}H-

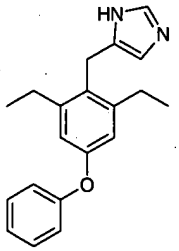
RMN ($CDCl_3$): 1,22 (6H, t, CH_3), 2,95 (4H, q, CH_2), 6,69 (2H, s, ArH), 7,08 (2H, d, ArH), 7,20 (1H, t, ArH), 7,39 (2H, dd, ArH), 10,5 (1H, s, CHO).

b) Dimetilamida de ácido Rac-2-(terc-butil-dimetil-silanil)-4-[(2,6-dietil-4-fenóxi-fenil)-hidróxi-metil]-imidazol-1-sulfônico



Preparado analogamente ao Exemplo 44(a) a partir de 1-(dimetilsulfamoil)-imidazol, butil lítio e cloreto de terc-butildimetilsilila em tetrahidrofurano para se obter dimetilamida de ácido 2-(terc-butil-dimetil-silanil)-imidazol-1, depois tratamento deste com butil lítio e 2,6-dietil-4-fenóxi-benzaldeído em tetrahidrofurano. Sólido branco cristalino. EM (ISP): 544,5 ($[M+H]^+$).

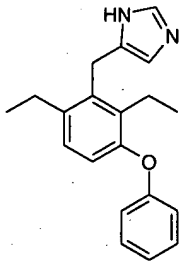
c) 4-(2,6-Dietil-4-fenóxi-benzil)-1H-imidazol



Preparado analogamente ao Exemplo 57(e) a partir de dimetilamida de ácido rac-2-(terc-butil-dimetil-silanil)-4-[(2,6-dietil-4-fenóxi-fenil)-hidróxi-metil]-imidazol-1-sulfônico, trietilsilano e ácido trifluoracético em diclorometano em um tubo sob pressão a 100°C por 16 h. Sólido cristalino branco. EM (ISP): 307, ($[M+H]^+$).

Exemplo 80

4-(2,6-Dietil-3-fenóxi-benzil)-1H-imidazol

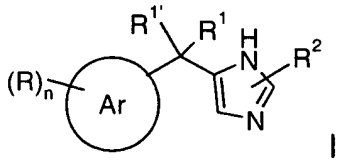


Preparado analogamente ao Exemplo 72(a)-(b) a partir de 2,6-diflúor-3-metoxibenzaldeído, N-butilamina e ácido p-toluenossulfônico em tolueno, depois tratamento com 3 equivalentes de brometo de etilmagnésio e cloreto de manganês (II) em tetrahidrofurano e éter seguido de cromatografia em sílica-gel , depois tratamento com tribrometo de boro em diclorometano, depois analogamente ao Exemplo 79(a)-(c) por tratamento com o ácido fenilborônico, acetato de cobre (II), peneiras moleculares 4Å e piridina em diclorometano, depois tratamento com dimetilamina de ácido 2-(terc-butil-dimetil-silanil)-imidazol-1-sulfônico e butil lítio preparado *in situ* em tetrahidrofurano, e depois tratamento com trietilsilano e ácido trifluoracético em diclorometano em um tubo sob pressão a 100 °C por 16 h. Sólido branco cristalino. EM (ISP): 307,4 ($[M+H]^+$).

Novo quadro reivindicatório 1-19 (total de 19 reivindicações), incorporando as emendas às reivindicações, conforme Relatório de Exame Preliminar.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de compostos de fórmula I



I

onde

R é hidrogênio, halogênio, alquila inferior, alcóxi baixo, hidróxi, fenila, S-fenila ou O-fenila, que são opcionalmente substituídos por alcóxi baixo ou halogênio, ou é benziloxi, C(O)O-alquila inferior, cicloalquila, ou é alquila inferior ou alcóxi baixo substituído por halogênio;

Ar é arila ou heteroarila, selecionados do grupo que consiste em fenila, naftila, piridinila, benzofuranila, dihidrobenzofuranila ou pirazolila;

$R^1/R^{1'}$ são independentemente um do outro hidrogênio, hidróxi, alquila inferior, alcóxi baixo, ou são fenila ou benzila, que são opcionalmente substituídos por halogênio;

R^2 é hidrogênio ou alquila inferior;

n é 1, 2, 3 ou 4;

e seus sais farmaceuticamente ativos, misturas racêmicas, enanciômeros, isômeros óticos e formas tautoméricas, para a preparação de medicamentos para o tratamento da depressão, distúrbios bipolares, distúrbio de déficit de atenção por hiperatividade, distúrbios relacionados a estresse, esquizofrenia, doenças neurológicas tais como mal de Parkinson, distúrbios neurodegenerativos tais como doença de Alzheimer, epilepsia, enxaqueca, e distúrbios metabólicos, tais como distúrbios de alimentação, diabetes, complicações diabéticas, obesidade, dislipidemia, distúrbios de consumo de energia e assimilação, distúrbios e mau funcionamento da homeostasia da temperatura corporal, distúrbios do sono e ritmo circadiano.

2. Uso de acordo com os compostos de fórmula I na reivindicação 1, onde arila é fenila, pelo menos um dos $R^1/R^{1'}$ é alquila inferior e R^2 é hidrogênio.

3. Uso de acordo com a reivindicação 3, onde os compostos são

rac-4-(1-fenil-butil)-1H-imidazol
rac-4-[1-(2-flúor-fenil)-etil]-1H-imidazol
rac-4-[1-(3,5-diflúor-fenil)-propil]-1H-imidazol
rac-4-(1-fenil-propil)-1H-imidazol
rac-4-[1-(2-flúor-fenil)-propil]-1H-imidazol
rac-4-[1-(3-flúor-fenil)-propil]-1H-imidazol
rac-4-(1-fenil-etil)-1H-imidazol
rac-4-[1-(3-flúor-fenil)-etil]-1H-imidazol
rac-4-[1-(2,3-diflúor-fenil)-etil]-1H-imidazol
rac-4-[1-(2,3-diflúor-fenil)-propil]-1H-imidazol
5-(1-metil-1-fenil-etil)-1H-imidazol triflúor-acetato ou
4-[(R)-1-(2,3-diflúor-fenil)-etil]-1H-imidazol.

4. Uso de acordo com os compostos de fórmula I na reivindicação 1, onde arila é fenila e $R^1/R^{1'}$ e R^2 são hidrogênio.

5. Uso de acordo com a reivindicação 4, onde os compostos são
4-(4-metóxi-2,3-dimetil-benzil)-1H-imidazol
4-(2-cloro-6-flúor-benzil)-1H-imidazol
4-(2,3-dimetil-benzil)-1H-imidazol; detomidina
4-(2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol
4-(2-bromo-benzil)-1H-imidazol
4-(2,6-dimetil-benzil)-1H-imidazol
4-benzil-1H-imidazol
4-(2,3,5,6-tetrametil-benzil)-1H-imidazol ou
4-(2,6-dicloro-benzil)-1H-imidazol.
4-(2-etil-6-metil-benzil)-1H-imidazol
4-(2-ciclopropil-6-etil-benzil)-1H-imidazol
4-[3-(4-cloro-fenóxi)-benzil]-1H-imidazol
4-(2-cloro-6-etil-benzil)-1H-imidazol
4-bifenil-2-ilmetil-1H-imidazol
4-(2,6-dietil-4-metóxi-benzil)-1H-imidazol
4-(2,6-dietil-3-metóxi-benzil)-1H-imidazol
4-bifenil-3-ilmetil-1H-imidazol

4-(4-etóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol

4-(4-benzilóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol

4-(3-etóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol

4-(2-etil-6-flúor-benzil)-1H-imidazol

4-(2,6-dietil-4-fenóxi-benzil)-1H-imidazol ou

4-(2,6-dietil-3-fenóxi-benzil)-1H-imidazol.

6. Uso de acordo com os compostos de fórmula I na reivindicação 1, onde arila é naftila.

7. Uso de acordo com a reivindicação 6, onde os compostos são 4-naftaleno-2-ilmetil-1H-imidazol ou

rac-4-(1-naftaleno-1-il-etil)-1H-imidazol.

8. Uso de acordo com os compostos de fórmula I na reivindicação 1, onde arila é benzofuran-7-il.

9. Uso de acordo com a reivindicação 9, onde os compostos são 4-(5-bromo-benzofuran-7-ilmetil)-1-imidazol ou

4-benzofuran-7-ilmetil-1-imidazol.

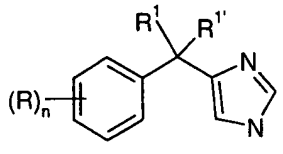
10. Uso de acordo com os compostos de fórmula I na reivindicação 1, onde arila é dihidrobenzofuran-7il.

11. Uso de acordo com a reivindicação 10, onde o composto é 4-(2,3-dihidro-benzofuran-7-ilmetil)-1-imidazol.

12. Uso de acordo com os compostos de fórmula I na reivindicação 1, onde arila é pirazolila.

13. Uso de acordo com os compostos de fórmula I na reivindicação 1, onde arila é piridinila.

14. Compostos de fórmula I-A de acordo com a reivindicação 1,



I-A

onde pelo menos um dos $R^1/R^{1'}$ é alquila inferior, onde os compostos são

rac-4-(1-fenil-butil)-1H-imidazol

rac-4-[1-(2-flúor-fenil)-etil]-1H-imidazol

rac-4-[1-(3,5-diflúor-fenil)-propil]-1H-imidazol

rac-4-(1-fenil-propil)-1H-imidazol

rac-4-[1-(2-flúor-fenil)-propil]-1H-imidazol

rac-4-[1-(3-flúor-fenil)-propil]-1H-imidazol

rac-4-(1-fenil-etil)-1H-imidazol

rac-4-[1-(3-flúor-fenil)-etil]-1H-imidazol

rac-4-[1-(2,3-diflúor-fenil)-etil]-1H-imidazol

rac-4-[1-(2,3-diflúor-fenil)-propil]-1H-imidazol ou

4-[(R)-1-(2,3-diflúor-fenil)-etil]-1H-imidazol.

15. Compostos de fórmula I-B descritos na reivindicação 1, onde onde os compostos são

4-(4-metóxi-2,3-dimetil-benzil)-1H-imidazol

4-(2-cloro-6-flúor-benzil)-1H-imidazol

4-(2-etil-6-metil-benzil)-1H-imidazol

4-(2-ciclopropil-6-etil-benzil)-1H-imidazol

4-[3-(4-cloro-fenóxi)-benzil]-1H-imidazol

4-(2-cloro-6-etil-benzil)-1H-imidazol

4-bifenil-2-ilmetil-1H-imidazol

4-(2,6-dietil-4-metóxi-benzil)-1H-imidazol

4-(2,6-dietil-3-metóxi-benzil)-1H-imidazol

4-bifenil-3-ilmetil-1H-imidazol

4-(4-etóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol

4-(4-benzilóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol

4-(3-etóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol

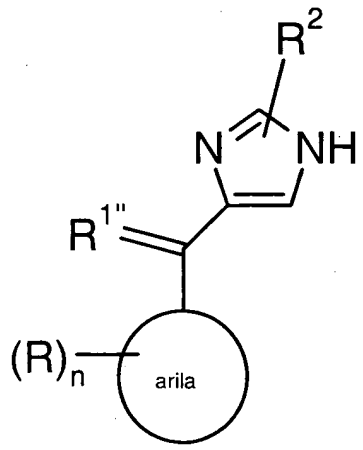
4-(2-etil-6-flúor-benzil)-1H-imidazol

4-(2,6-dietil-4-fenóxi-benzil)-1H-imidazol ou

4-(2,6-dietil-3-fenóxi-benzil)-1H-imidazol.

16. Processos para a preparação dos compostos de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, cujo processo compreende

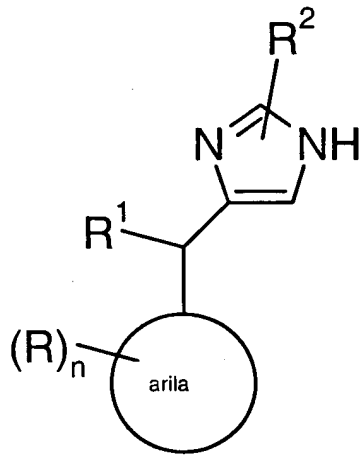
a) hidrogenação catalítica de um composto de fórmula



II

com Pd/C, H_2

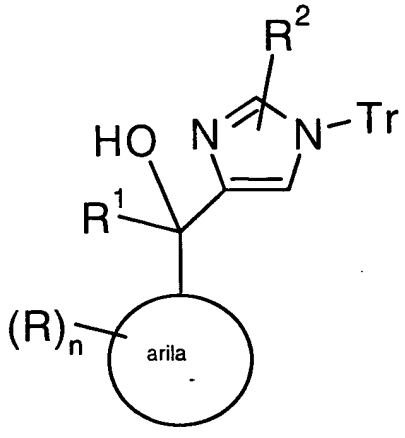
para formar um composto de fórmula



I-1

onde $R^{1"}$ é um grupo alquenila, R^1 é alquila e R, R^2 e n são conforme descrito acima, ou

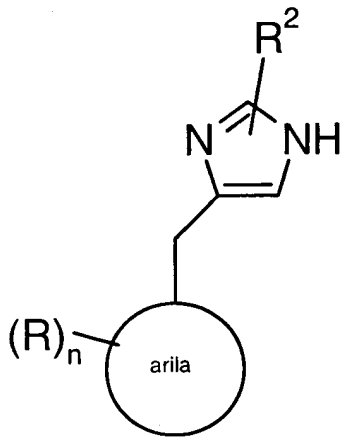
b) redução de um composto de fórmula



VII

com CF_3CO_2H e Et_3SiH

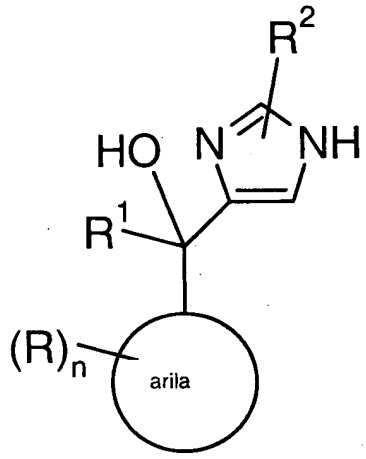
para formar um composto de fórmula



I-2

onde R^1 é hidrogênio, e R, R^2 e n são conforme descrito acima, ou

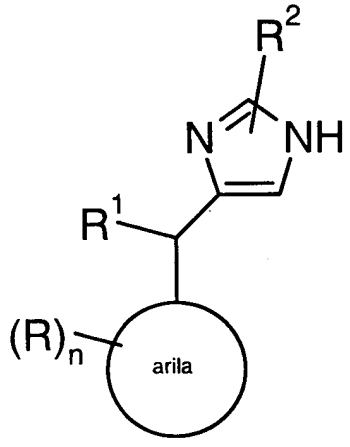
c) hidrogenação catalítica de um composto de fórmula



I-3

com Pd/C, H_2

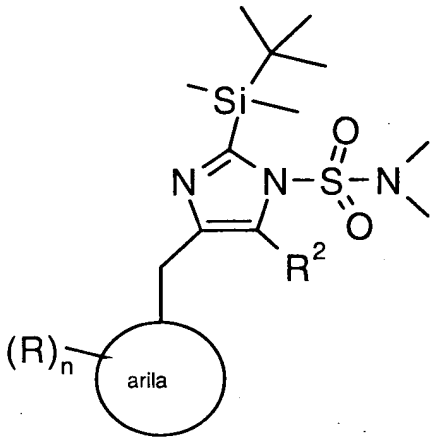
para formar um composto de fórmula



I-1

onde R^1 é alquila inferior, e R, R^2 e n são conforme descritos acima, ou

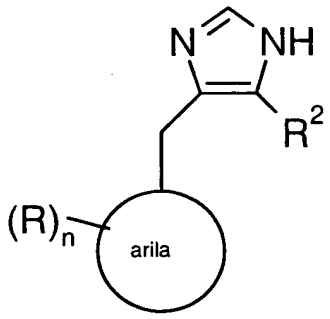
d) desproteção de um composto de fórmula



IV

com ácido clorídrico

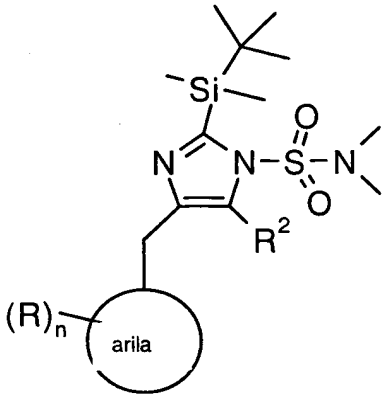
para formar um composto de fórmula



I-5

onde R, R^2 e n são conforme descritos acima, ou

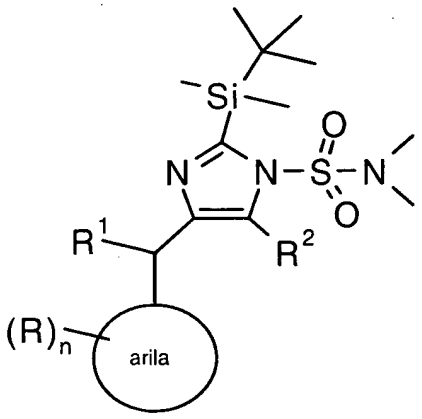
e) alquilação de um composto de fórmula



IV

com R^1X

para formar um composto de fórmula

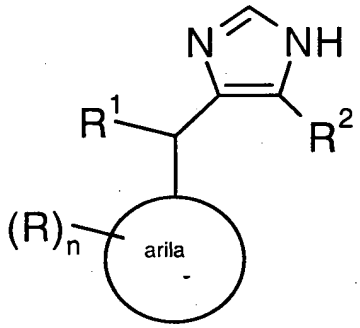


XVII

onde R^1 é alquila inferior, ou benzila opcionalmente substituídos por halogênio, R, R^2 e n são conforme descrito acima e X é halogênio, seguido por desproteção

com ácido clorídrico

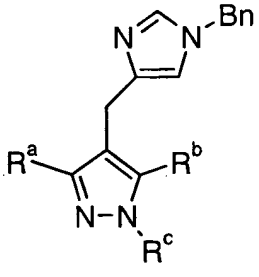
para formar um composto de fórmula



I-4

onde R, R^2 e n são descritos como acima, ou

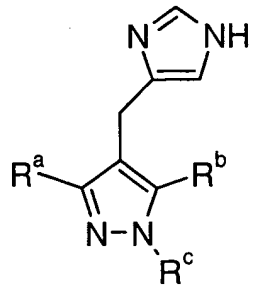
f) desproteção de um composto de fórmula



XII

com sódio em amônia ou por hidrogenação catalítica com Pd/C, H_2

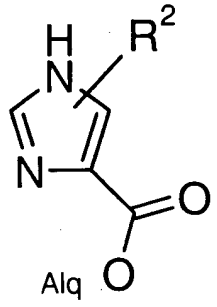
para formar um composto de fórmula



I-6

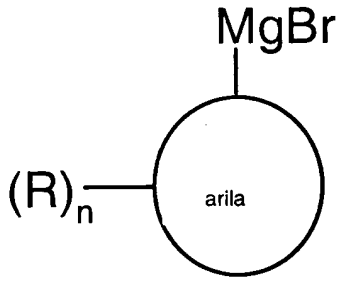
onde R^a, R^b e R^c são hidrogênio, alquila inferior ou fenila, ou

g) reação de um composto de fórmula



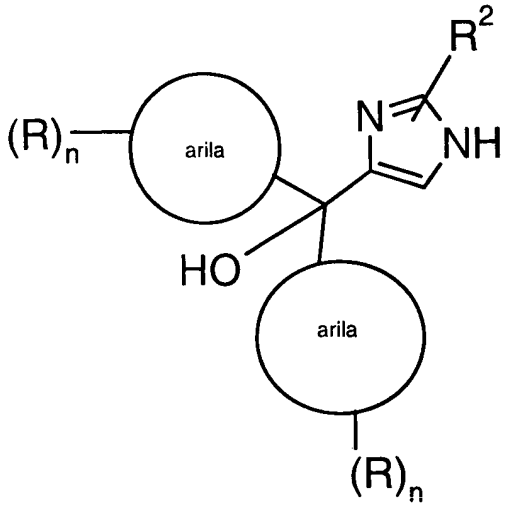
XIV

com dois equivalentes de um reagente de Grignard de fórmula



IX

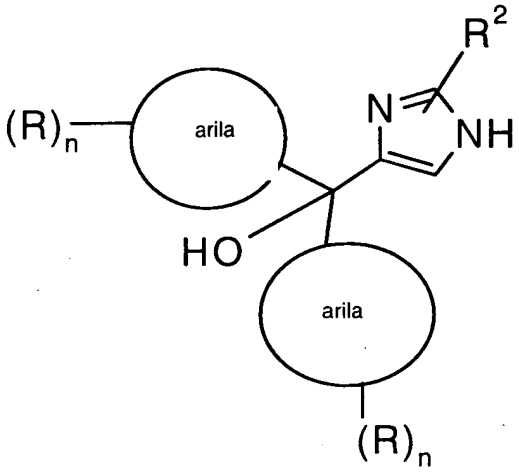
para formar um composto de fórmula



I-7

onde R é hidrogênio, halogênio, alquila inferior, alcóxi baixo, ou fenila e n é como descrito acima, ou

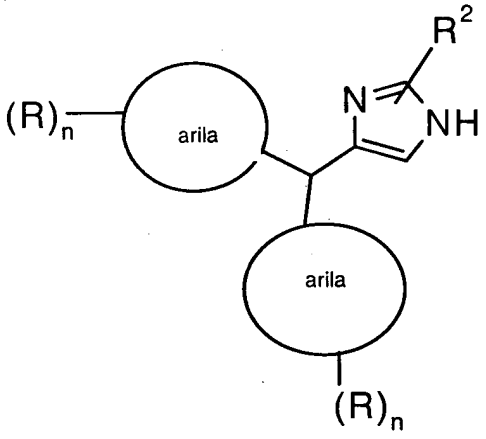
h) hidrogenação catalítica de um composto de fórmula



I-7

com Pd/C, H_2

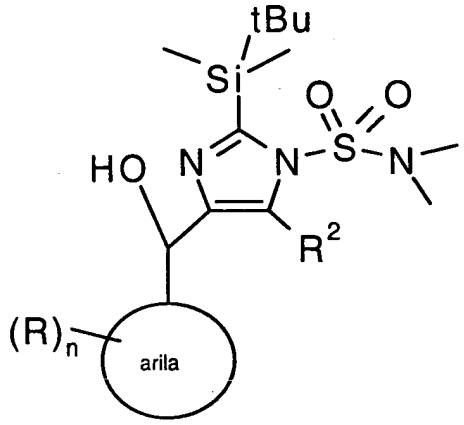
para formar um composto de fórmula



I-8

onde R é hidrogênio, alquila inferior, alcóxi baixo ou fenila e n é conforme descrito acima, ou

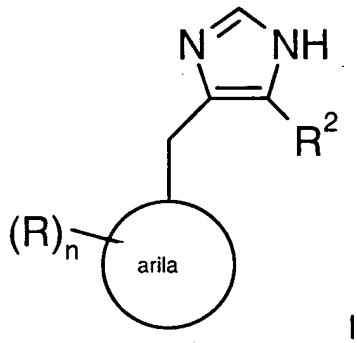
i) redução de um composto de fórmula



XV

com Pd/C, H_2 ou com CF_3CO_2H e Et_3SiH

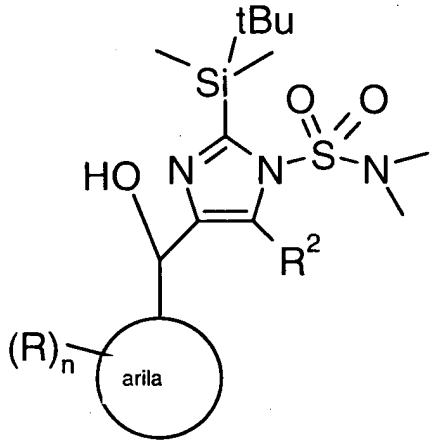
para formar um composto de fórmula



I-5

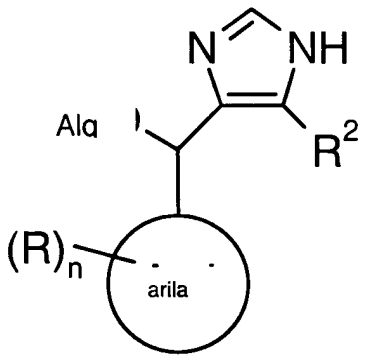
onde R^1é hidrogênio e R, R^2 e n são conforme descritos acima, ou

j) desproteção de um composto de fórmula



XV

com ácido clorídrico na presença de um álcool de fórmula AlkOH para formar um composto de fórmula



I-5

onde AlqO é alcóxi baixo, e R, R^2 e n são conforme descritos acima, e, se desejado,

conversão dos compostos obtidos em sais ácidos de adição farmaceuticamente aceitáveis.

17. Medicamento contendo um ou mais compostos de fórmula I

conforme reivindicado na reivindicação 1, para o tratamento da depressão, distúrbios de ansiedade, distúrbios de hiperatividade e déficit de atenção, distúrbios relativos à estresse, esquizofrenia, doenças neurológicas, mal de Parkinson, distúrbios neurodegenerativos, doença de Alzheimer, epilepsia, enxaqueca, e distúrbios metabólicos, distúrbios de alimentação, diabetes, complicações diabéticas, obesidade, dislipidemia, distúrbios de consumo e assimilação de energia, distúrbios e mal funcionamento da homeostase da temperatura corporal, distúrbios do sono e ritmo circadiano.

18. Medicamento de acordo com a reivindicação 17 contendo um ou mais compostos conforme reivindicado na reivindicação 1 para o tratamento da depressão, mal de Parkinson, e distúrbio de hiperatividade e déficit de atenção (ADHD).

19. Invenção conforme descrita aqui anteriormente.