

(11) Número de Publicação: **PT 1521744 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 233/54 (2007.10) **A61K 31/4164**
(2007.10)

A61K 31/18 (2007.10) **A61P 25/04** (2007.10)

C07D 239/06 (2007.10) **C07D 409/12** (2007.10)

C07C 311/16 (2007.10) **C07D 249/08** (2007.10)

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

(22) Data de pedido: **2003.06.12**

(30) Prioridade(s): **2002.06.14 FR 0207387**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.04.13**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.04.02**
125/2009

(73) Titular(es):

LABORATOIRES FOURNIER S.A.

28, BOULEVARD CLÉMENCEAU 21000 DIJON

FR

(72) Inventor(es):

PIERRE DODEY

FR

MICHEL BONDoux

FR

MARTINE BARTH

FR

CHRISTINE MASSARDIER

FR

JEAN-MICHEL LUCCARINI

FR

(74) Mandatário:

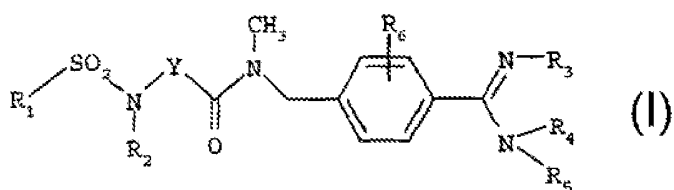
ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS

RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE ARILSULFONAMIDAS E SUA UTILIZAÇÃO COMO ANTAGONISTAS DO RECEPTOR B1 DA BRADIQUININA**

(57) Resumo:

RESUMO**"DERIVADOS DE ARILSULFONAMIDAS E SUA UTILIZAÇÃO COMO
ANTAGONISTAS DO RECEPTOR B1 DA BRADIQUININA"**

A invenção relaciona-se com novos compostos de arilsulfonamida, definidos pela fórmula (I) e pela descrição, assim como com o seu processo de preparação e a sua utilização como agentes terapêuticos.

DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE ARILSULFONAMIDAS E SUA UTILIZAÇÃO COMO ANTAGONISTAS DO RECEPTOR B1 DA BRADIQUININA"

A presente invenção concerne novos compostos do tipo arilsulfonamida, o seu procedimento de preparação e a sua utilização para se obterem composições farmacêuticas.

Estes novos compostos são úteis em terapêutica, particularmente para o tratamento da dor.

Técnica Anterior

São já conhecidos compostos contendo na sua estrutura um grupo do tipo arilsulfonamida. Por exemplo, podemos citar de acordo com EP 236 163 e EP 236 164 derivados N- α -arilsulfonilaminoacil-p-amidino fenil-alaninamidas que são inibidores selectivos da trombina e que são úteis como antitrombóticos. Conhecem-se também, de acordo com EP 614 911, compostos de estrutura bastante próxima dos precedentes, contendo simultaneamente um grupo arilsulfamóilo e um grupo fenilamidina substituído, que têm a propriedade de se fixarem sobre os receptores do neuropeptído Y e que podem apresentar uma utilidade para tratar a hipertensão, a angina de peito, a aterosclerose, a depressão, a ansiedade, a inflamação, a alergia ou as sobrecargas gordurosas.

EP 558 961 sugere igualmente a utilização de compostos do tipo arilsulfonamida de ácidos aminados substituídos para o tratamento da trombose devido às propriedades anticoagulantes.

Estudos relativos às propriedades antitrombóticas de compostos apresentando na sua estrutura um grupo arilsulfonamida e um grupo fenilamidina, têm também sido publicados em Pharmazie 1984 vol. 39 (5) páginas 315-317 e Pharmazie 1986 vol 41 (4) p 233-235.

Num mesmo domínio de actividade farmacológica, WO 92/16549 A1 descreve derivados da fenilalanina contendo um grupo arilsulfonamida, que são inibidores da proteinase, nomeadamente inibidores da trombina.

Conhecem-se também, de acordo com WO 97/25315, compostos com a estrutura N-(arilsulfonil)amino-ácidos, úteis para tratar as doenças inflamatórias.

Num domínio terapêutico diferente, WO 00/34313 descreve péptidos que podem conter na extremidade da cadeia um grupo arilsulfonilo e que são reivindicados pela sua aptidão para inibir a procolágeno-C-proteinase. Conhecem-se igualmente pela publicação J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1(1986), (9) p 1655-64 compostos com estrutura próxima que são apresentados como inibidores da elastase pancreática porcina.

De entre os documentos da técnica anterior propondo elementos com estrutura do tipo arilsulfonamida, podem citar-se WO 96/40639, WO 97/24349, WO 98/03503, WO 98/24783 e WO 99/00387, relativos a compostos antagonistas do receptor B₂ da bradiquinina.

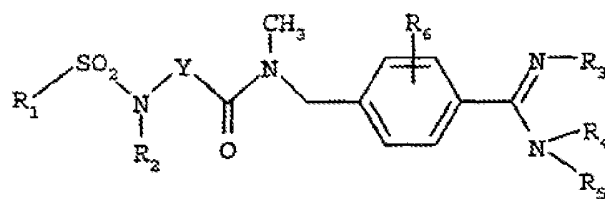
Objecto da Invenção

A invenção concerne novos compostos contendo o encadeamento arilsulfonamida substituído, sendo os ditos compostos úteis nomeadamente como princípios activos de medicamentos destinados ao tratamento da dor, particularmente as hiperalgesias e as algesias maiores.

Descrição

De acordo com a presente invenção, propõe-se como produto industrial novo, um composto do tipo arilsulfonamida caracterizado por ser seleccionado a partir do grupo constituído por

i) compostos com a fórmula:



I

na qual

R₁ representa um anel aromático não substituído ou substituído com um ou mais átomos ou grupos de átomos seleccionado(s) a partir de halogéneos, grupos alquilo(C₁-C₃), alcoxilo(C₁-C₃), nitro, ciano, trifluorometilo ou trifluorometoxilo,

R₂ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo(C₁-C₄) eventualmente substituído com um grupo fenilo, por um grupo CONH₂ ou por um ou vários átomos de flúor,

R₃ representa um átomo de hidrogénio, um grupo hidroxilo, ou constitui com R₄ um grupo -CH=N- ou um grupo alquilenos(C₂-C₄) de cadeia linear ou ramificada,

R₄ representa um átomo de hidrogénio ou constitui com R₃ um grupo -CH=N- ou um grupo alquilenos(C₂-C₄) de cadeia linear ou ramificada,

R₅ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo(C₁-C₃),

R₆ representa um átomo de hidrogénio ou um halogéneo,

Y representa um grupo alquilenos(C₂-C₄), saturado ou insaturado, de cadeia linear ou ramificada, opcionalmente interrompido entre dois átomos de carbono por um átomo de oxigénio,

ii) os sais por adição dos compostos com a fórmula (I) acima com um ácido.

De acordo com a invenção, preconiza-se também um procedimento para a preparação dos compostos com a fórmula (I) assim como dos seus sais por adição.

Preconiza-se igualmente a utilização de uma substância seleccionada a partir dos compostos com a fórmula (I) e dos seus sais por adição não tóxicos para a preparação de um medicamento, útil em terapêutica humana ou animal, destinado à prevenção e ao tratamento de patologias ligadas à dor, nomeadamente as hiperalgesias consecutivas a um estado inflamatório ou às algesias maiores ligadas a outros estados patológicos tais como, por exemplo, o cancro.

Descrição detalhada

Na fórmula (I), entende-se por grupo alquilo (C_1-C_4) uma cadeia de hidrocarboneto tendo de 1 a 4 átomos de carbono, de cadeia linear, ramificada, ou ainda cíclica. Um tal grupo é, nomeadamente, um grupo metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metil-etilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, ciclopropilo e ciclopropilmetilo.

Entende-se por grupo alquilo (C_1-C_4) substituído

por um grupo fenilo um grupo alquilo(C_1-C_4) em que um dos átomos de hidrogénio está substituído por um grupo fenilo. Um tal grupo é, nomeadamente, um grupo fenilmetilo, um grupo 2-(fenil)-etilo, um grupo 1-(fenil)-etilo, um grupo fenilpropilo ou um grupo fenilbutilo.

Entende-se por grupo alquilo(C_1-C_4) substituído por um grupo $CONH_2$ como um grupo alquilo(C_1-C_4) em que um dos átomos de carbono está substituído por um grupo $CONH_2$. Um tal grupo é, por exemplo, um grupo $-CH_2-CONH_2$, $-(CH_2)_2-CONH_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-CONH_2$, ou ainda $-(CH_2)_4-CONH_2$.

Entende-se por halogénio um átomo de flúor, de cloro ou de bromo e, preferencialmente, um átomo de flúor ou de cloro.

Por anel aromático, entende-se um anel fenilo, um anel 1- ou 2-naftilo ou um anel 2- ou 3-tienilo.

Por grupo alcóxilo(C_1-C_3), entende-se um grupo OR no qual R é um grupo alquilo(C_1-C_3), tendo o termo alquilo o significado dado aqui acima. Um tal grupo é, por exemplo, um grupo metóxilo, etóxilo, propóxilo ou 1-metiletóxilo.

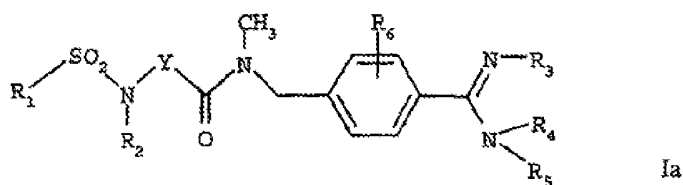
Por grupo alquilenos(C_2-C_4) saturado, é necessário entender um grupo $-(CH_2)_n-$ no qual n é 2, 3 ou 4 se se trata de um grupo de cadeia linear ou por exemplo um grupo $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ ou $-C(CH_3)_2-CH_2-$ se se trata de um grupo de cadeia ramificada. No caso de um grupo alquilenos inter-

rompido por um átomo de oxigénio, entende-se, por exemplo, os grupos $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ou ainda $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$. Por grupo alquilenno (C_2-C_4) insaturado, é necessário entender-se um grupo compreendendo 2 a 4 átomos de carbono dos quais 2 consecutivos estão ligados por uma ligação etilénica, por exemplo um grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$.

Por sais de adição, entende-se os sais por adição obtidos por reacção de um composto com a fórmula (I) contendo pelo menos uma função básica sob a forma não salificada, com um ácido mineral ou orgânico. De preferência, tratar-se-á de sais por adição farmacêuticamente aceitáveis.

De entre os ácidos minerais convenientes para salificar um composto básico com a fórmula (I), preferem-se os ácidos clorídrico, bromídrico, fosfórico e sulfúrico. De entre os ácidos orgânicos convenientes para salificar um composto básico com a fórmula (I), preferem-se os ácidos metanossulfónico, benzenossulfónico, toluenossulfónico, maleico, fumárico, oxálico, cítrico, tártrico, láctico e trifluoroacético.

De acordo com um aspecto preferido, a invenção tem por objectivo os compostos com a fórmula:



na qual

R_1 , R_2 , R_5 , R_6 e Y são como definido para os compostos com a fórmula (I),

R_3 representa um átomo de hidrogénio, um grupo hidroxilo, ou forma com R_4 um grupo alquilenos(C_2-C_4) de cadeia linear ou ramificada,

R_4 representa um átomo de hidrogénio ou forma com R_3 um grupo alquilenos(C_2-C_4) de cadeia linear ou ramificada.

De entre os compostos com a fórmula (I) ou (Ia), preferem-se aqueles em que R_1 representa um anel fenilo substituído com um ou vários átomos ou grupos de átomos seleccionados entre um átomo de halogéneo, de preferência o cloro e os grupos alquilo(C_1-C_3) e alcóxido(C_1-C_3).

Preferem-se igualmente:

- Aqueles nos quais R_2 representa um grupo alilo(C_1-C_4);

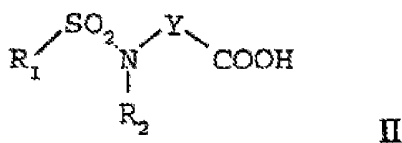
- Aqueles nos quais R_3 e R_4 formam conjuntamente um grupo alquilenos(C_2-C_3);

- Aqueles nos quais R_5 e R_6 representam cada um um átomo de hidrogénio; e

- Aqueles nos quais Y representa uma cadeia alquilenos (C₂-C₄) saturada, opcionalmente interrompida por um átomo de oxigénio, nomeadamente um grupo -(CH₂)₄- ou -(CH₂)₂-O-CH₂-.

De acordo com a invenção, preconiza-se um procedimento geral de preparação dos compostos da invenção e dos seus sais por adição, compreendendo as etapas consistindo de:

1) fazer reagir um ácido com a fórmula:



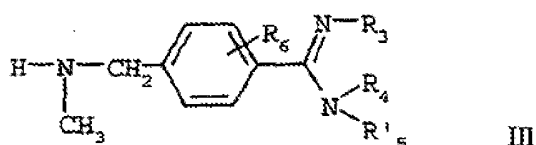
na qual

R₁ representa um anel aromático não substituído ou substituído com um ou vários dos átomos ou grupos de átomos seleccionado(s) entre os halogéneos, os grupos alquilo (C₁-C₃), alcoxilo (C₁-C₃), nitro, ciano, trifluorometilo ou trifluorometoxilo,

R₂ representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo (C₁-C₄) opcionalmente substituído com um grupo fenilo, por um grupo CONH₂ ou por um ou vários átomos de flúor,

E Y representa um grupo alquilenos (C_2-C_4), saturado ou insaturado, de cadeia linear ou ramificada, opcionalmente interrompido entre dois átomos de carbono por um átomo de oxigénio,

com uma amina com a fórmula:



na qual

R_3 representa um átomo de hidrogénio ou forma com R_4 um grupo alquilenos (C_2-C_4) de cadeia linear ou ramificada,

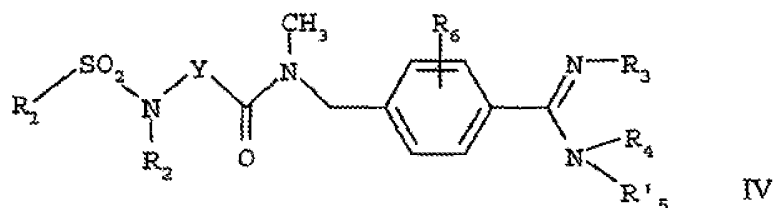
R_4 representa um átomo de hidrogénio ou forma com R_3 um grupo alquilenos (C_2-C_4) de cadeia linear ou ramificada,

R'_5 representa um grupo alquilo (C_1-C_3), um átomo de hidrogénio ou um grupo protector de amino, por exemplo o grupo Boc (1,1-dimetil-etoxycarbonilo),

R_6 representa um átomo de hidrogénio ou um halogéneo,

sendo a reacção conduzida num solvente como por exemplo o diclorometano, em presença de pelo menos um agente activador tal como nomeadamente o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) e o 1-hidroxi-7-azabenzotriazole

(HOAT), a uma temperatura geralmente compreendida entre a temperatura ambiente (ou seja, cerca de 15°C) e 60°C e de preferência durante cerca de 2 a 15 horas para se obter a amida com a fórmula



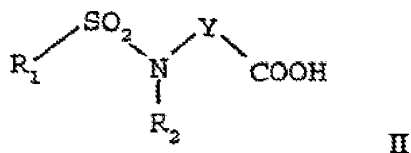
na qual R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R'_5 , R_6 e Y conservam o mesmo significado que nos produtos de partida,

2) se necessário, quando o substituinte R'_5 é um grupo protector de amina, fazer reagir o composto com a fórmula IV de forma a eliminar o grupo protector de amina e substituí-lo por um átomo de hidrogénio, por exemplo se R'_5 representa o grupo Boc, pela acção do ácido trifluoroacético em presença de anisole, e obter assim o composto com a fórmula (I) na qual R_5 representa um átomo de hidrogénio,

3) se necessário, fazer reagir o composto com a fórmula (IV) ou (I) obtido aqui acima, com um ácido mineral ou orgânico, para se obter o sal por adição do composto com a fórmula (IV) ou (I).

De acordo com um outro processo de obtenção, os compostos com a fórmula (I) de acordo com a invenção nos quais R_3 , R_4 e R_5 representam um átomo de hidrogénio, podem ser obtidos efectuando as etapas consistindo de:

1) fazer reagir um ácido com a fórmula:



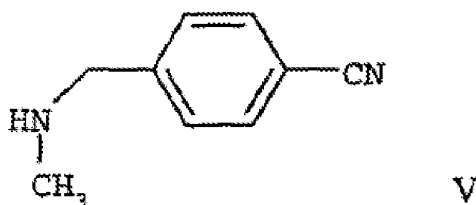
na qual

R_1 representa um anel aromático não substituído ou substituído com um ou vários dos átomos ou grupos de átomos seleccionados de entre os halogéneos, os grupos alquilo (C_1-C_3), alcoxilo (C_1-C_3), trifluorometilo ou trifluorometoxilo,

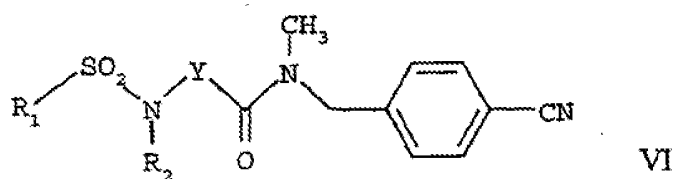
R_2 representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo (C_1-C_4) opcionalmente substituído com um grupo fenilo, por um grupo $CONH_2$ ou por um ou vários átomos de flúor,

e Y representa um grupo alquilenos (C_2-C_4), saturado ou insaturado, de cadeia linear ou ramificado, eventualmente interrompido entre dois átomos de carbono por um átomo de oxigénio,

com uma amina com a fórmula:

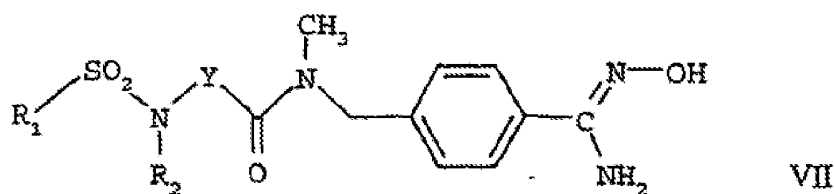


sendo a reacção conduzida em condições análogas às aquelas descritas precedentemente (etapa 1 do procedimento geral), para se obter o composto com a fórmula:



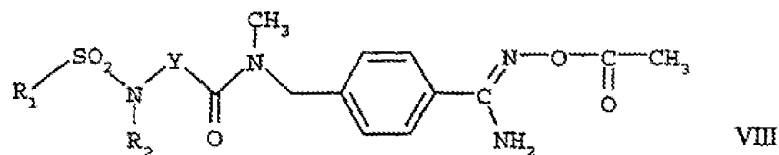
na qual R_1 , R_2 , e Y conservam o mesmo significado que no ácido de partida,

2) fazer reagir o composto com a fórmula (VI) aqui acima com hidroxilamina, num solvente como por exemplo o dimetilsulfóxido (DMSO) e em presença de trietilamina, a uma temperatura geralmente próxima da temperatura ambiente, durante cerca de 2 a 15 horas, para de obter o composto com a fórmula:

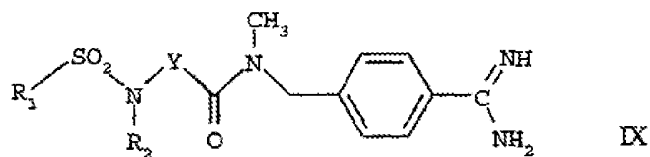


na qual R_1 , R_2 e Y permanecem inalterados,

3) fazer reagir o composto com a fórmula (VII) com anidrido acético, num solvente tal como por exemplo o diclorometano, a uma temperatura geralmente próxima da temperatura ambiente e durante cerca de 2 a 15 horas, para se obter o composto com a fórmula:



4) efectuar uma redução por hidrogenação catalítica do composto com a fórmula (VIII), por exemplo em presença de paládio em carbono, num solvente tal como por exemplo o metanol, a uma temperatura próxima da temperatura ambiente, para se obter o composto com a fórmula:



na qual R_1 , R_2 e Y permanecem inalterados,

5) se necessário, obter o sal do composto com a fórmula (IX) pela adição do ácido apropriado.

Os compostos com a fórmula (I) nos quais R_3 e R_4 formam conjuntamente um grupo $-\text{CH}=\text{N}-$ podem ser obtidos à partida do composto com a fórmula (VI), fazendo reagir sucessivamente:

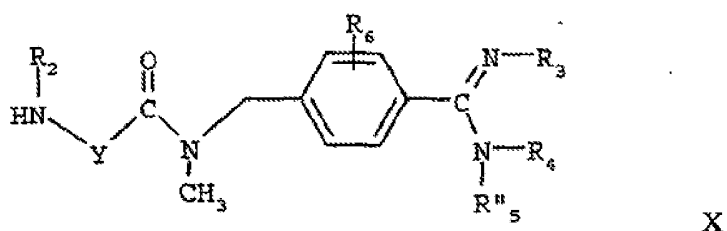
1) sulfureto de hidrogénio, utilizando por exemplo a piridina como solvente e trabalhando à temperatura ambiente, de forma a se obter um grupo tioamida (aminotio-xometilo) na posição e em vez do grupo ciano inicial,

2) iodeto de metilo, num solvente tal como a acetona, a fim de se obter um grupo iminometiltiometilo na posição e em vez do grupo tioamida,

3) a formil-hidrazina, num solvente tal como o etanol, para se obter o anel triazole na posição e em vez do grupo iminometiltiometilo precedente.

De acordo com um outro modo de preparação, os compostos com a fórmula (I) de acordo com a invenção podem ser obtidos efectuando as etapas consistindo de:

1) fazer reagir uma amina com a fórmula:



na qual

R_2 representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo (C_1-C_4) opcionalmente substituído com um grupo fenilo, por um grupo $CONH_2$ ou por um ou vários átomos de flúor,

R_3 representa um átomo de hidrogénio ou forma com R_4 um grupo alquilenos (C_2-C_4) de cadeia linear ou ramificada,

R_4 representa um átomo de hidrogénio ou forma com R_3 um grupo alquilenos (C_2-C_4) de cadeia linear ou ramificada,

R''_5 representa um grupo protector de amino, nomeadamente o grupo Boc,

R_6 representa um átomo de hidrogénio ou um halogéneo,

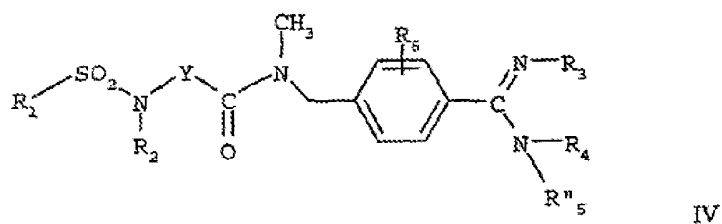
Y representa um grupo alquilenos (C_2-C_4), de cadeia linear ou ramificada, eventualmente interrompido por um átomo de oxigénio,

com um cloreto de arilsulfonilo com a fórmula:



no qual R_1 representa R_1 um anel aromático não substituído ou substituído com um ou mais dos átomos ou grupos de átomos seleccionados a partir dos halogéneos, dos grupos alquilo (C_1-C_3), alcoxilo (C_1-C_3), nitro, ciano, trifluorometilo ou trifluorometoxilo,

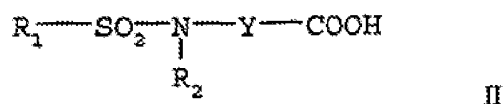
sendo a reacção conduzida num solvente tal como por exemplo o diclorometano, em presença de uma base aprótica tal como a trietilamina, à temperatura ambiente e durante cerca de 1 a 12 horas, para se obter o composto com a fórmula:



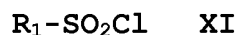
na qual R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R''_5 , R_6 e Y permanecem inalterados.

2) fazer reagir o composto com a fórmula (IV) aqui acima de forma a eliminar o grupo protector de amino R"₅ e substituí-lo por um átomo de hidrogénio, por exemplo, se R"₅ representa o grupo Boc, pela acção do ácido trifluoroacético na presença de anisole, e assim obter o composto com a fórmula (I) na qual R₅ representa um átomo de hidrogénio.

Os compostos com a fórmula (II):



podem ser obtidos nomeadamente pela acção de um cloreto de arilsulfonilo



com uma amina

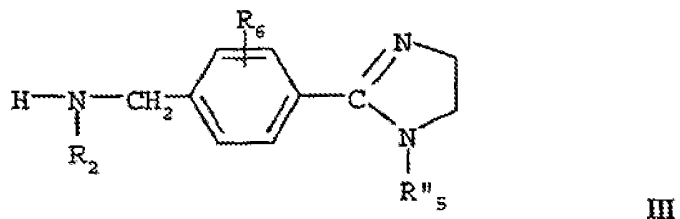


depois a reacção da amida obtida sucessivamente com hidreto de sódio e um ácido halogenado com a fórmula



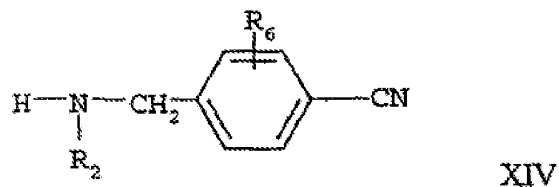
na qual X representa um halogéneo, preferivelmente o bromo, e Y representa um grupo alquileno (C₂-C₄), para se obter o ácido com a fórmula II.

Os compostos com a fórmula III:

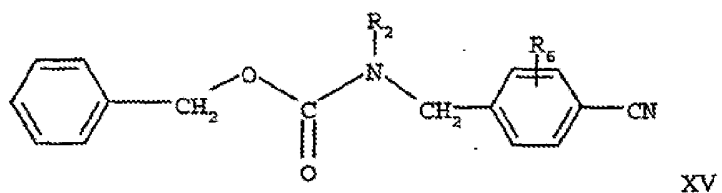


podem ser obtidos de acordo com um processo consistindo em:

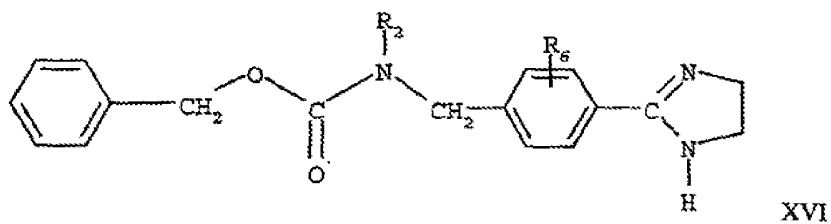
1) fazer reagir uma amina com a fórmula



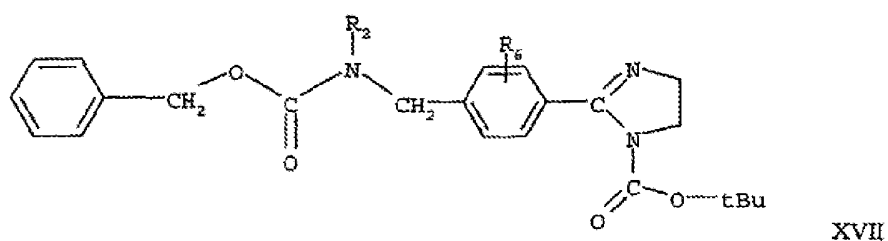
com cloroformato de benzilo, num solvente tal como por exemplo o diclorometano e em presença de uma base aprótica para se obter o composto com a fórmula:



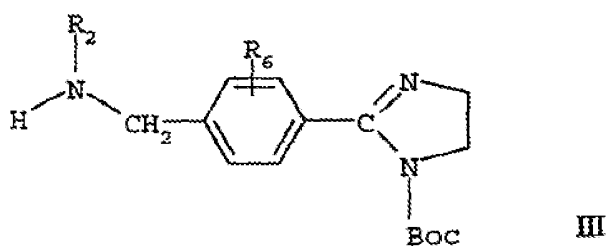
2) fazer reagir o composto com a fórmula (XV) aqui acima com etilenodiamina, de forma a se obter o composto com a fórmula:



3) fazer reagir o composto com a fórmula (XVI) com dicarbonato de di-*terc*-butilo, num solvente e em presença de uma base aprótica, de forma a se obter o produto com a fórmula:



4) efectuar uma desprotecção parcial do composto com a fórmula (XVII), por hidrogenação catalítica por exemplo em presença de paládio sobre carbono, de forma a se obter uma amina esperada com a fórmula (III) na qual R₅ é o grupo protector Boc



A invenção será melhor compreendida com a leitura dos exemplos de preparação assim como dos resultados de ensaios farmacológicos realizados com os compostos de acordo com a invenção.

De entre as abreviaturas utilizadas nas descrições seguintes, M significa mole, mM significa milimole

(10^{-3} mol). DCM significa diclorometano, DMSO significa dimetilsulfóxido.

PREPARAÇÃO I

Éster fenilmetílico do ácido [(4-cianofenil)metil]metilcarbâmico

Preparou-se uma mistura de 7 g (47,9 mM) de [(4-cianofenil)metil]metanamina em 60 mL de DCM e adicionaram-se 5,8 g (57,5 mM) de trietilamina. A mistura foi arrefecida a 0°C e adicionou-se gota a gota uma solução de 9,8 g (57,5 mM) de cloroformato de benzilo em 20 mL de DCM. A mistura foi em seguida agitada durante 20 horas à temperatura ambiente e depois lavada com uma solução de ácido clorídrico a 0,1 N, e depois com água, foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com a ajuda de uma mistura de tolueno/acetato de etilo (95/5; v/v). Obtiveram-se assim 11,4 g do produto desejado na forma de um óleo (rendimento = 87%). $n_D^{22} = 1,564$.

PREPARAÇÃO II

Éster fenilmetílico do ácido [[4,(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]metilcarbâmico

Preparou-se uma mistura de 11,3 g (40 mM) do

composto obtido de acordo com a Preparação I em 40 mL de etilenodiamina e adicionaram-se 0,64 g (20 mM) de flor de enxofre. A mistura reaccional foi agitada durante 2 horas a 100°C e depois arrefecida. Adicionou-se-lhe água e extraiu-se com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com água, seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com a ajuda de uma mistura de diclorometano/metanol/amoníaco (95/5/0,05; v/v/v). Obtiveram-se assim 11 g do produto desejado na forma de um sólido branco (rendimento = 85%).

P.f. = 84°C.

PREPARAÇÃO III

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 4,5-di-hidro-2-[4-[[metil[(fenilmetoxi) carbonil] amino] metil] fenil] -1H-imidazole-1-carboxílico

Preparou-se uma solução de 3,22 g (10 mM) do composto obtido de acordo com a Preparação II em 45 mL de DCM, e adicionaram-se 1,34 g (11 mM) de N,N-dimetilaminopiridina, e depois, gota a gota, uma solução de 2,4 g (11 mM) de dicarbonato de di-*terc*-butilo em 45 mL de DCM. A mistura reaccional foi agitada durante 2 horas à temperatura ambiente e depois lavada com a ajuda de uma solução de ácido clorídrico a 0,5 N, e depois com água. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi cristalizado em

éter isopropílico e depois filtrado e secado. Obtiveram-se assim 4 g do produto desejado na forma de finos cristais brancos (rendimento = 94 %).

P.f. = 124°C.

PREPARAÇÃO IV

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 4,5-di-hidro-2-[4-[(metilamino)metil]fenil]-1H-imidazole-1-carboxílico

Preparou-se uma mistura de 4,23 g (10 mM) do composto obtido de acordo com a Preparação III em 80 mL de metanol e adicionou-se 0,4 g de paládio sobre carbono (a 10% de Pd). A mistura foi agitada sob atmosfera de hidrogénio à temperatura ambiente e pressão atmosférica durante 2 horas. O catalisador foi eliminado por filtração e depois o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com a ajuda de uma mistura de diclorometano/metanol/amoníaco (90/10/0,1; v/v/v). Obtiveram-se assim 2,5 g do produto desejado na forma de um sólido branco fragmentado (rendimento = 90%).

P.f. = 65°C.

PREPARAÇÃO V

N-metil-2,4-dicloro-3-metilbenzenossulfonamida

Preparou-se uma suspensão de 2,55 g (37,8 mM) de

cloridrato de metanamina em 120 mL de diclorometano (DCM) e adicionaram-se 7,5 g de cloreto de 2,4-dicloro-3-metilbenzenossulfonilo em solução com 30 mL de DCM e 10,5 mL de trietilamina; a mistura reaccional foi mantida sob agitação durante 15 horas à temperatura ambiente e depois lavada com uma solução de ácido clorídrico a 1 N, com uma solução de bicarbonato de sódio, e depois com água. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo sólido obtido foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com a ajuda de uma mistura de ciclo-hexano/acetato de etilo (8/2, v/v). Obtiveram-se assim 6,2 g do composto desejado na forma de um sólido branco (rendimento = 85%).

P.f. = 118°C.

PREPARAÇÃO VI

Éster etílico do ácido 5-[[(2,4-dicloro-3-metil-fenil) sulfonil] metilamino] pentanóico

Preparou-se uma solução de 1 g (3,9 mM) do composto obtido de acordo com a Preparação V em 30 mL de dimetilformamida e depois adicionou-se-lhe 1,63 g (11,8 mM) de carbonato de potássio e depois 987 mg (4,7 mM) de 5-bromopentanoato de etilo. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 15 horas, depois foi-lhe adicionada água e extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com água várias vezes e depois seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão

reduzida. Obtiveram-se assim 1,5 g do produto desejado na forma de um óleo incolor (rendimento quantitativo).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,83 (d, 1H); 7,65 (d, 1H); 4,04 (q, 2H); 3,19 (t, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,49 (s, 3H); 2,28 (t, 2H); 1,49 (m, 4H); 1,17 (t, 3H).

PREPARAÇÃO VII

Ácido 5-[[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonil]-metilamino]pentanóico

Preparou-se uma solução de 1,45 g (3,79 mM) do éster obtido de acordo com a Preparação VI em 15 mL de tetra-hidrofurano (THF) e juntaram-se-lhe 320 mg (7,56 mM) de hidróxido de lítio e 30 mL de água. A mistura reaccional foi agitada durante 15 horas à temperatura ambiente. O THF foi removido sob pressão reduzida e à fase aquosa residual foram adicionados 50 mL de água, foi acidificada com a ajuda de uma solução de ácido clorídrico 1 N, e depois extraída com a ajuda de acetato de etilo. A fase orgânica obtida foi lavada com água, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. Obtiveram-se assim 1,3 g do ácido desejado na forma de um óleo incolor (rendimento = 97%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 12,0 (s largo, 1H); 7,83 (d, 1H); 7,64 (d, 1H); 3,20 (t, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,57 (s, 3H); 2,20 (t, 2H); 1,49 (m, 4H).

PREPARAÇÃO VIII

**Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[5-
[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonil]metilamino]-1-
oxopentil]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1H-
imidazole-1-carboxílico**

Preparou-se uma solução de 200 mg (0,565 mM) do ácido obtido de acordo com a Preparação VII, em 15 mL de diclorometano, depois adicionaram-se-lhe 120 mg de EDCI e 90 mg de HOAT. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 20 minutos e depois juntaram-se 163 mg (0,565 mM) da amina obtida de acordo com a Preparação IV, em solução em 3 mL de diclorometano. A mistura reaccional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante 15 horas, depois foi diluída com 40 mL de diclorometano. Esta fase orgânica foi lavada com água e depois secada e concentrada sob pressão reduzida. O produto oleoso obtido foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com a ajuda de uma mistura diclorometano/metanol (98/2, v/v). Obtiveram-se assim 260 mg do composto desejado na forma de um óleo incolor (rendimento = 73%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,80 (t, 1H); 7,60 (m, 1H); 7,40 (m, 2H); 7,20 (m, 2H); 4,52 (d, 2H); 3,84 (m, 4H); 3,20 (m, 2H); 2,88 (s, 3H); 2,81 (s, 3H); 2,79 (m, 2H); 2,49 (s, 3H); 2,38 (m, 2H); 2,30 (m, 4H); 1,17 (s, 9R).

Exemplo 1

Trifluoroacetato de 5-[[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonil]metilamino]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-pentanamida

Preparou-se uma mistura de 240 mg do composto obtido de acordo com a Preparação VIII, 5 mL de ácido trifluoroacético, 5 mL de diclorometano e 41 mg de anisole e manteve-se esta mistura sob agitação durante 15 horas à temperatura ambiente. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida uma primeira vez, depois uma segunda vez na presença de tolueno. O óleo residual foi agitado com éter isopropílico que se eliminou em seguida. O resíduo oleoso foi tomado com água pura. A solução foi filtrada e o filtrado foi liofilizado. Obtiveram-se assim 240 mg do produto desejado na forma de um sólido algodonoso branco (rendimento = 97%).

P.f. = 83°C.

Operando de uma forma análoga à da Preparação VI, obtiveram-se os compostos seguintes:

PREPARAÇÃO IX

Éster etílico do ácido 4-[[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonil]metilamino]butanóico (não isolado)

PREPARAÇÃO X

Éster etílico de N-[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonil]-N-metil- β -alanina

(Óleo incolor, rendimento = 43%)

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,83 (d, 1H); 7,66 (d, 1H); 4,04 (q, 2H); 3,46 (t, 2H); 2,85 (s, 3H); 2,59 (t, 2H); 2,5 (s, 3H); 1,17 (t, 3H).

PREPARAÇÃO XI

Éster etílico do ácido 4-[[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonil]metilaminol-(2E)-2-butenóico

(Sólido branco, rendimento = 53%).

P.f. = 90°C.

Operando de forma análoga à da Preparação VII, obtiveram-se os compostos seguintes:

PREPARAÇÃO XII

Ácido 4-[[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonil]-metilamino]butanóico

(sólido branco, rendimento quantitativo).

P.f. = 104°C.

PREPARAÇÃO XIII

N-[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl]-N-metil- β -alanina

(sólido branco, rendimento = 98%).

P.f. = 119°C.

PREPARAÇÃO XIV

Ácido 4-[[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl]-metilamino]-(2E)-2-butenóico

(sólido branco, rendimento = 47%).

P.f. = 160°C.

Operando de forma análoga à da Preparação VIII, obtiveram-se os compostos seguintes:

PREPARAÇÃO XV

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[4-[[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl]metilamino]-1-oxobutil]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-carboxílico

(óleo, rendimento = 34%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,95 (m, 1H); 7,82 (m, 1H); 7,41 (m, 2H); 7,21 (m, 2H); 4,52 (d, 2H); 3,84 (m, 4H); 3,22 (m, 2H); 2,85 (m, 6H); 2,49 (s, 3H); 2,24 (m, 2H); 1,79 (m, 2H); 1,17 (s, 9H).

PREPARAÇÃO XVI

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[3-[[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonil]metilamino]-1-oxopropil]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazole-1-carboxílico

(espuma crua, rendimento = 55%).

P.f. = 50°C.

PREPARAÇÃO XVII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[(2*E*)-4-[[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonil]metilamino]-1-oxo-2-butenil]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazole-1-carboxílico

(sólido branco, rendimento = 74%).

P.f. = 65°C.

Operando de forma análoga à do Exemplo 1, obtiveram-se os três compostos seguintes:

Exemplo 2

Trifluoroacetato de 4-[[(2,4-dicloro-3-metilfenil) sulfonil] metilamino] -N- [[4- (4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il) fenil] metil] -N-metil-butanamida

(sólido branco, rendimento = 92%).

P.f. = 90°C.

Exemplo 3

Trifluoroacetato de 3-[[(2,4-dicloro-3-metilfenil) sulfonil] metilamino] -N- [[4- (4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il) fenil] metil] -N-metil-propanamida

(sólido branco, rendimento = 87%).

P.f. = 65°C.

Exemplo 4

Trifluoroacetato de 4-[[(2,4-dicloro-3-metilfenil) sulfonil] metilamino] -N- [[4- (4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il) fenil] metil] -N-metil- (2E) -2-butenamida

PREPARAÇÃO XXV

Éster etílico do ácido 4-[[(2,3-diclorofenil) -sulfonil] metilamino] butanóico

(óleo amarelo, rendimento = 69%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,93 (m, 2H); 7,57 (t, 1H); 4,03 (q, 2H); 3,24 (t, 2H); 2,84 (s, 3H); 2,29 (t, 2H); 1,75 (m, 2H); 1,17 (t, 3H).

PREPARAÇÃO XXVI

Éster etílico do ácido 5-[[(2,3-diclorofenil) -
sulfonil]metilamino]pentanóico

(não isolado).

PREPARAÇÃO XXVII

Éster etílico do ácido 4-[[(2,3-diclorofenil) -
sulfonil]metilamino] - (2E) -2-butenóico

(sólido branco, rendimento = 72%).

P.f. = 98°C.

PREPARAÇÃO XXVIII

Éster etílico do ácido 5-[[(2,6-diclorofenil) -
sulfonil]metilamino]pentanóico

(não isolado).

PREPARAÇÃO XXIX

**Éster etílico do ácido 4-[[(2,6-diclorofenil) -
sulfonil]metilamino] - (2E) -2-butenóico**

(sólido branco, rendimento = 81%).

P.f. = 84°C.

PREPARAÇÃO XXX

**Éster etílico do ácido 5-[metil(1-naftalenil-
sulfonil)amino]pentanóico**

(óleo incolor, rendimento = 93%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 8,58 (d, 1H); 8,27 (d, 1H);
8,08 (m, 2H); 7,69 (m, 3H); 4,04 (q, 2H); 3,16 (t, 2H);
2,77 (s, 3H); 2,25 (t, 2H); 1,45 (m, 4H); 1,16 (t, 3H).

PREPARAÇÃO XXXI

**Éster etílico do ácido 4-[metil(1-naftalenil-
sulfonil)amino] - (2E) -2-butenóico**

(sólido branco, rendimento = 54%).

P.f. = 75°C.

Operando de forma análoga à da Preparação VII,
obtiveram-se os compostos seguintes:

PREPARAÇÃO XXXII

**Ácido 5-[[(2-clorofenil) sulfonil]metilamino]-
pentanóico**

(sólido branco, rendimento = 75%).

P.f. = 120°C.

PREPARAÇÃO XXXIII

(sólido branco, rendimento = 100%).

P.f. = 55°C.

Operando de forma análoga à da Preparação V,
obtiveram-se os compostos seguintes:

PREPARAÇÃO XVIII

2-Cloro-N-metil-benzenossulfonamida

(óleo amarelo, rendimento = 94%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,95 (d, 1H); 7,65 (m, 3H);
7,54 (t, 1H); 2,47 (s, 3H).

PREPARAÇÃO XIX

2,3-Dicloro-N-metilbenzenossulfonamida

(sólido cru, rendimento = 76%).

P.f. = 126°C.

PREPARAÇÃO XX**2,6-Dicloro-N-metilbenzenossulfonamida**

(sólido branco, rendimento = 99%).

P.f. = 110°C.

PREPARAÇÃO XXI**N-Metil-1-naftalenossulfonamida**

(sólido bege, rendimento = 94%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 8,63 (m, 1H); 8,23 (d, 1H); 8,10 (m, 2H); 7,72 (q, 1H); 7,66 (m, 3H); 2,42 (d, 3H).

Operando de forma análoga à da Preparação VI, obtiveram-se os compostos seguintes:

PREPARAÇÃO XXII**Éster etílico do ácido 5-[[(2-clorofenil) -sulfonil]metilamino]-pentanóico**

(não isolado).

PREPARAÇÃO XXIII**Éster etílico do ácido 4-[[(2-clorofenil) -sulfonil]metilamino]-(2E)-2-butenóico**

(óleo incolor, rendimento = 78%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 8,02 (d, 1H); 7,71 (m, 2H); 7,60 (m, 1H); 6,79 (m, 1H); 6,04 (d, 1H); 4,08 (d, 2H); 3,67 (s, 3H); 2,80 (s, 3H).

PREPARAÇÃO XXIV

Éster etílico de N-[(2,3-diclorofenil)sulfonil]-N-metil- β -alanina

(óleo, rendimento = 74%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,94 (m, 2H), 7,57 (m, 1H); 4,02 (q, 2H); 3,48 (t, 2H); 2,88 (s, 3H); 2,59 (t, 2H); 1,17 (t, 3H).

Ácido 4-[[(2-clorofenil)sulfonil]metilamino]-(2E)-2-butenóico

(sólido branco, rendimento = 50%).

P.f. = 136°C.

PREPARAÇÃO XXXIV

N-[(2,3-Diclorofenil)sulfonil]-N-metil- β -alanina

(sólido branco, rendimento = 74%).

P.f. = 141°C.

PREPARAÇÃO XXXV

Ácido 4-[[(2,3-diclorofenil) sulfonil] metilamino] butanóico

(sólido branco, rendimento = 78%).

P.f. = 114°C.

PREPARAÇÃO XXXVI

Ácido 5-[[(2,3-diclorofenil) sulfonil] metilamino] - pentanóico

(óleo incolor, rendimento = 63%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 12,0 (s largo, 1H); 7,94 (d, 2H); 7,56 (t, 1H); 3,25 (t, 2H); 2,73 (s, 3H); 2,24 (t, 2H); 1,50 (m, 4H).

PREPARAÇÃO XXXVII

Ácido 4-[[(2,3-diclorofenil) sulfonil] metilaminol- (2E) -2-butenóico

(óleo incolor, rendimento = 60%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,96 (m, 2H); 7,58 (t, 1H); 6,58 (m, 1H); 5,90 (d, 1H); 4,04 (d, 2H); 2,81 (s, 3H).

PREPARAÇÃO XXXVIII

Ácido 5-[[(2,6-diclorofenil) sulfonil]metilamino]-
pentanóico

(sólido branco cru, rendimento = 59%).

P.f. = 105°C.

PREPARAÇÃO XXXIX

Ácido 4-[[(2,6-diclorofenil) sulfonil]metilamino]-
(2E)-2-butenóico

(sólido branco, rendimento = 48%).

P.f. = 158°C.

PREPARAÇÃO XL

Ácido 5-[metil(1-naftalenilsulfonil)amino]-
pentanóico

(óleo incolor, rendimento = 74%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 12,0 (s largo, 1H); 8,62 (d, 1H); 8,58 (d, 1H); 8,25 (m, 2H); 8,08 (m, 3H); 3,16 (t, 2H); 2,77 (s, 3H); 2,20 (t, 2H); 1,48 (m, 4H).

PREPARAÇÃO XLI

Ácido 4-[metil(1-naftalenilsulfonil)amino]-(2E)-
2-butenóico

(sólido branco, rendimento = 38%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 12,5 (s largo, 1H); 8,60 (d, 1H); 8,29 (d, 1H); 8,13 (m, 2H); 7,75 (m, 3H); 6,64 (m, 1H); 5,90 (d, 1H); 4,03 (d, 2H); 2,78 (s, 3H).

Operando de forma análoga à da Preparação VIII, obtiveram-se os compostos seguintes:

PREPARAÇÃO XLII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[5-[[2-clorofenil)sulfonil]metilamino]-1-oxopentil]metilamino]-metil]fenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-carboxílico

(óleo, rendimento = 65%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,97 (t, 1H); 7,66 (m, 2H); 7,54 (m, 1H); 7,44 (m, 2H); 7,20 (m, 2H); 4,55 (d, 2H); 3,84 (m, 4H); 3,20 (m, 2H); 2,85 (m, 6H); 2,36 (m, 2H); 1,50 (m, 4H); 1,17 (d, 9H).

PREPARAÇÃO XLIII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[[[2-clorofenil)sulfonil]metilamino]-1-oxo-2-butenil]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-carboxílico

(pasta incolor, rendimento = 82%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 8,03 (t, 1H); 7,67 (m, 2H);

7,51 (m, 1H); 7,42 (m, 2H); 7,20 (m, 2H); 6,60 (m, 2H);
4,60 (d, 2H); 4,05 (m, 2H); 3,84 (m, 4H); 2,88 (m, 6H);
1,18 (s, 9H).

PREPARAÇÃO XLIV

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[3-
[(2,3-diclorofenil)sulfonil]metilamino]-1-oxopropil]-
metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazole-1-
carboxílico

(sólido branco, rendimento = 42%).

P.f. = 65°C.

PREPARAÇÃO XLV

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[4-
[(2,3-diclorofenil)sulfonil]metilamino]-1-oxobutil]me-
tilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazole-1-
carboxílico

(sólido branco, rendimento = 68%).

P.f. = 50°C.

PREPARAÇÃO XLVI

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[5-
[(2,3-diclorofenil)sulfonil]metilamino]-1-oxometil]metil-
amino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazole-1-carboxílico

(sólido branco, rendimento = 47%).

P.f. = 50°C.

PREPARAÇÃO XLVII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonil]metilamino]-1-oxo-2-butenil]-metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-carboxílico

(pasta branca, rendimento = 69%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 8,02 (m, 2H); 7,59 (m, 1H); 7,43 (m, 2H); 7,21 (m, 2H); 6,60 (m, 2H); 4,70 (d, 2H); 4,00 (m, 2H); 3,82 (m, 4H); 2,86 (m, 6H); 1,18 (s, 9H).

PREPARAÇÃO XLVIII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[5-[[[(2,6-diclorofenil)sulfonil]metilamino]-1-oxopentil]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-carboxílico

(óleo, rendimento = 51%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,67 (m, 2H); 7,64 (m, 1H); 7,42 (m, 2H); 7,20 (m, 2H); 4,55 (d, 2H); 3,84 (m, 4H); 3,23 (m, 2H); 2,83 (m, 6H); 2,39 (m, 2H); 1,55 (m, 4H); 1,17 (s, 9H).

PREPARAÇÃO XLIX

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[[[(2,6-diclorofenil)sulfonil]metilamino]-1-oxo-2-butenil]-metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazole-1-carboxílico

(sólido branco, rendimento = 70%)-

P.f. = 70°C.

PREPARAÇÃO L

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[5-[metil[(1-naftalenil)sulfonil]amino]-1-oxopentil]metil-amino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazole-1-carboxílico

(sólido branco, rendimento = 70%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 8,60 (m, 1H); 8,25 (d, 1H); 8,07 (m, 2H); 7,65 (m, 3H); 7,43 (m, 2H); 7,24 (m, 2H); 4,53 (d, 2H); 3,84 (m, 4H); 3,17 (m, 2H); 2,80 (m, 6H); 2,35 (m, 2H); 1,48 (m, 4H); 1,17 (s, 9H).

PREPARAÇÃO LI

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[metil[(1-naftalenil)sulfonil]amino]-1-oxo-2-butenil]metil-amino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazole-1-carboxílico

(pasta incolor, rendimento = 79%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 8,60 (t, 1H); 8,26 (d, 1H);

8,13 (m, 2H); 7,70 (m, 3H); 7,42 (d, 2H); 7,16 (m, 2H);
6,55 (m, 2H); 4,54 (s, 2H); 4,00 (m, 2H); 3,84 (m, 4H);
2,70 (m, 6H); 1,16 (d, 9H).

Operando de forma análoga à do Exemplo 1, obtiveram-se os compostos seguintes:

Exemplo 5

Trifluoroacetato de 5-[[(2-clorofenil) sulfonil]-metilamino]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il) fenil]-metil]-N-metil-pentanamida

(sólido branco, rendimento = 98%).

P.f. = 60°C.

Exemplo 6

Trifluoroacetato de (2E)-4-[[(2-clorofenil) sulfonil]metilamino]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il) fenil]metil]-N-metil-2-butenamida

(sólido branco, rendimento = 90%).

P.f. = 72°C.

Exemplo 7

Trifluoroacetato de 3-[[(2,3-diclorofenil) sulfonil]metilamino]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il) fenil]metil]-N-metilpropanamida

(sólido branco, rendimento = 84%).

P.f. = 60°C.

Exemplo 8

Trifluoroacetato de 4-[[(2,3-diclorofenil) sulfonil]metilamino]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il) fenil]metil]-N-metilbutanamida

(sólido branco, rendimento = 91%).

P.f. = 62°C.

Exemplo 9

Trifluoroacetato de 5-[[(2,3-diclorofenil) sulfonil]metilamino]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il) fenil]metil]-N-metilpentanamida

(sólido branco, rendimento = 80%).

P.f. = 64°C.

Exemplo 10

Trifluoroacetato de (2*E*)-4-[[(2,3-diclorofenil) sulfonil]metilamino]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il) fenil]metil]-N-metil-2-butenamida

(sólido branco, rendimento = 94%).

P.f. = 66°C.

Exemplo 11

Trifluoroacetato de 5-[[(2,6-diclorofenil) sulfo-
nil]metilamino]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il) fe-
nil]metil]-N-metilpentanamida

(sólido cru, rendimento = 65%).

P.f. = 50°C.

Exemplo 12

Trifluoroacetato de (2E)-4-[[(2,6-diclorofenil) -
sulfonil]metilamino]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-
il) fenil]metil]-N-metil-2-butenamida

(sólido bege, rendimento = 98%).

P.f. = 83°C.

Exemplo 13

Trifluoroacetato de 5-[metil[(1-naftalenil) sulfo-
nil]amino]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il) fenil]-
metil]-N-metil-pentanamida

(sólido branco, rendimento = 97%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 10,5 (d, 2H); 8,60 (t, 1H);

8,26 (d, 1H); 8,09 (m, 2H); 7,90 (m, 2H); 7,70 (m, 3H);
7,45 (d, 2H); 4,60 (d, 2H); 4,01 (s, 4H); 3,20 (m, 2H);
2,85 (m, 6H); 2,40 (m, 2H); 1,52 (m, 4H).

Exemplo 14

Trifluoroacetato de (2E)-4-[metil[(1-naftalenil)-sulfonil]amino]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-butenamida

(sólido bege, rendimento = 99%).

P.f. = 77°C.

Operando de forma análoga à da Preparação V, obtiveram-se os compostos seguintes:

PREPARAÇÃO LII

2-Cloro-N-ciclopropil-benzenossulfonamida

(sólido branco, rendimento = 82%).

P.f. = 117°C

PREPARAÇÃO LIII

N-Ciclopropil-2,3-dicloro-benzenossulfonamida

(sólido cru, rendimento = 50%).

P.f. = 140°C.

PREPARAÇÃO LIV**N-Ciclopropil-2,6-dicloro-benzenossulfonamida**

(sólido branco, rendimento = 99%).

P.f. = 76°C.

PREPARAÇÃO LV**2,3-Dicloro-N-(1-metiletil)-benzenossulfonamida**

(sólido branco, rendimento = 93%).

P.f. = 131°C.

PREPARAÇÃO LVI**2,6-Dicloro-N-(1-metiletil)-benzenossulfonamida**

(sólido branco, rendimento = 99%).

P.f. = 105°C.

PREPARAÇÃO LVII**N-(2-Amino-2-oxoetil)-2,4-dicloro-3-metil-
benzenossulfonamida**

(óleo, rendimento = 95%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 8,04 (s, 1H); 7,82 (d, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,12 (s, 1H); 7,03 (s, 1H); 3,50 (s, 2H); 2,48 (s, 3H).

PREPARAÇÃO LVIII

N-(3-amino-3-oxopropil)-2,4-dicloro-3-metil-benzenossulfonamida

(sólido branco, rendimento = 81%).

P.f. = 163°C.

PREPARAÇÃO LIX

2,3-Dicloro-N-(2,2,2-trifluoroetil)-benzenossulfonamida

(sólido cru, rendimento = 76%).

P.f. = 107°C.

PREPARAÇÃO LX

2,6-Dicloro-N-(2,2,2-trifluoroetil)-benzenossulfonamida

(sólido branco, rendimento = 99%).

P.f. = 106°C.

PREPARAÇÃO LXI**2,4-Dicloro-3-metil-N-(2-feniletil)-benzenosulfonamida**

(sólido branco, rendimento = 81%).

P.f. = 75°C.

Operando de forma análoga à da Preparação VI, obtiveram-se os compostos seguintes:

PREPARAÇÃO LXII**Éster etílico do ácido 5-[[(2-clorofenil) sulfonil]ciclopropilamino]pentanóico**

(sólido branco, rendimento = 82%).

P.f. = 117°C.

PREPARAÇÃO LXIII**Éster etílico do ácido 5-[ciclopropil[(2,3-diclorofenil)sulfonil]amino]pentanóico**

(óleo amarelo, rendimento = 98%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO_3) δ : 8,00 (m, 2H); 7,58 (t, 1H); 4,05 (q, 2H); 3,42 (t, 2H); 2,50 (m, 1H); 2,33 (t, 2H); 1,59 (m, 4H); 1,18 (t, 3H); 0,60 (m, 2H); 0,40 (m, 2H).

PREPARAÇÃO LXIV

Éster etílico do ácido 5-[ciclopropil[(2,6-diclorofenil)sulfonyl]amino]pentanóico

(não isolado).

PREPARAÇÃO LXV

Éster etílico do ácido 5-[[(2,6-diclorofenil)-sulfonyl] (1-metiletil)amino]pentanóico

(não isolado).

PREPARAÇÃO LXVI

Éster etílico do ácido 5-[(2-amino-2-oxoetil)-[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl]amino]pentanóico

(óleo amarelo, rendimento = 95%).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,91 (d, 1H); 7,64 (d, 1H); 7,15 (s, 1H); 7,01 (s, 1H); 4,04 (m, 2H); 3,95 (s, 2H); 3,27 (t, 2H); 2,49 (s, 3H); 2,15 (t, 2H); 1,62 (m, 1H); 1,20 (m, 3H); 1,17 (t, 3H).

PREPARAÇÃO LXVII

Éster etílico do ácido 5-[(3-amino-3-oxopropil)-[(2,4-diclorofenil)sulfonyl]amino]pentanóico

(óleo incolor, rendimento = 99%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,84 (d, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,34 (s, 1H); 6,84 (s, 1H); 4,04 (m, 2H); 3,51 (m, 2H); 3,25 (m, 2H); 2,50 (s, 3H); 2,30 (m, 2H); 2,22 (t, 2H); 1,44 (m, 4H); 1,17 (t, 3H).

Operando de forma análoga à da Preparação VI mas substituindo o éster etílico bromado por um éster *t*-butílico iodado, obtiveram-se os compostos seguintes:

PREPARAÇÃO LXVIII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido [2-[(2-clorofenil)sulfonil]ciclopropilamino]etoxi]acético

(óleo amarelo, rendimento = 52%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 8,00 (d, 1H); 7,68 (d, 2H); 7,57 (m, 1H); 3,98 (s, 2H); 3,69 (t, 2H); 3,52 (t, 2H); 2,50 (m, 1H); 1,43 (s, 9H); 0,56 (m, 2H); 0,45 (m, 2H).

PREPARAÇÃO LXIX

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido [2-[ciclopropil[(2,3-diclorofenil)sulfonil]amino]etoxi]acético

(óleo incolor, rendimento = 78%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 8,00 (m, 2H); 7,60 (t, 1H); 4,08 (s, 2H); 3,69 (t, 2H); 3,56 (t, 2H); 2,56 (m, 1H); 1,42 (s, 9H); 0,60 (m, 2H); 0,50 (m, 2H).

PREPARAÇÃO LXX

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido [2-[ciclopropil[(2,6-diclorofenil)sulfonil]amino]etoxi]acético

(sólido cru, rendimento = 40%).

P.f. = 76°C.

PREPARAÇÃO LXXI

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido [2-[[2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonil](2-feniletil)amino]etoxi]-acético

(óleo incolor, rendimento = 77%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,86 (m, 1H); 7,60 (m, 1H); 7,17 (m, 6H); 3,94 (s, 2H); 3,56 (m, 6H); 2,80 (m, 2H); 2,44 (d, 3H); 1,42 (s, 9H).

Operando de forma análoga à da Preparação VIII, obtiveram-se os compostos seguintes:

PREPARAÇÃO LXXII

Ácido 5-[[2-clorofenil)sulfonil]ciclopropilamino]pentanóico

(sólido branco, rendimento = 86%).

P.f. = 104°C.

PREPARAÇÃO LXXIII

Ácido 5-[ciclopropil[(2,3-diclorofenil)sulfonil]-amino]pentanóico

(sólido cru, rendimento = 79%).

P.f. = 115°C.

PREPARAÇÃO LXXIV

Ácido 5-[ciclopropil[(2,6-diclorofenil)sulfonil]-amino]pentanóico

(sólido amarelo, rendimento = 53%).

P.f. = 146°C.

PREPARAÇÃO LXXV

Ácido 5-[[(2,6-diclorofenil)sulfonil] (1-metil-etil)amino]pentanóico

(óleo, rendimento = 36%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 12,0 (s largo, 1H) ; 7,67 (d, 2H); 7,56 (t, 1H); 3,98 (m, 1H); 3,97 (t, 2H); 2,17 (t, 2H); 1,48 (m, 4H); 1,06 (d, 6H).

PREPARAÇÃO LXXVI

Ácido 5-[(2-amino-2-oxoetil)[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonil]amino]pentanóico

(sólido branco, rendimento = 63%).

P.f. = 160°C.

PREPARAÇÃO LXXVII

Ácido 5-[(3-amino-3-oxopropil)[(2,4-diclorofenil)sulfonil]amino]pentanóico

(sólido branco, rendimento = 93%).

P.f. = 161°C.

PREPARAÇÃO LXXVIII

Ácido [2-[[2-clorofenil)sulfonil]ciclopropilamino]etoxilacético.

Preparou-se uma solução de 210 mg (0,5 mM) do éster obtido de acordo com a Preparação LXVIII em 10 mL de diclorometano, adicionaram-se 3 mL de ácido trifluoroacético e manteve-se esta mistura reaccional sob agitação durante 16 horas, à temperatura ambiente. O meio reaccional foi em seguida concentrado sob pressão reduzida, foi tomado em 30 mL de tolueno e concentrado de novo sob pressão reduzida. O resíduo cristalizou durante a secagem. Obteve-

se assim o produto desejado na forma de um sólido branco (rendimento = 99%).

P.f. = 115°C.

Operando de forma análoga à da Preparação LXXVIII, obtiveram-se os compostos seguintes:

PREPARAÇÃO LXXIX

Ácido [2-[ciclopropil[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]etoxy]acético

(sólido amarelo, rendimento = 99%).

P.f. = 96°C.

PREPARAÇÃO LXXX

Ácido [2-[ciclopropil[(2,6-diclorofenil)sulfonyl]amino]etoxy]acético

(sólido branco, rendimento = 88%).

P.f. = 98°C.

PREPARAÇÃO LXXXI

Ácido [2-[[[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl](2-fenylethyl)amino]etoxy]acético

(óleo amarelo, rendimento = 77%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 12,0 (s largo, 1H); 7,87 (d, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,15 (m, 5H); 3,91 (s, 2H); 3,56 (m, 6H); 2,81 (t, 2H); 2,43 (s, 3H).

PREPARAÇÃO LXXXII

N-[(2,6-Diclorofenil)sulfonil]-N-metil- β -alanina

Preparou-se uma solução de 480 mg (2 mM) do composto obtido de acordo com a Preparation XX em 7 mL de dimetilformamida e adicionaram-se-lhe 120 mg (4 mM) de hidreto de sódio a 80% em óleo. A mistura foi agitada durante 2 minutos à temperatura ambiente e depois adicionaram-se 306 mg (2 mM) de ácido 3-bromopropanóico. O meio reaccional foi mantido sob agitação durante 1 hora à temperatura ambiente, depois durante 20 horas a 70°C. Após arrefecimento, a mistura foi hidrolisada sobre 50 mL de água gelada. Esta fase aquosa foi extraída com acetato de etilo, e depois acidificada até pH 2 com a ajuda de ácido clorídrico 1 N e extraída com acetato de etilo. Esta última fase orgânica foi lavada com água e depois secada com sulfato de sódio, foi depois concentrada sob pressão reduzida. Obteve-se assim ácido esperado na forma de um sólido branco amorfo (rendimento = 70%).

P.f. = 115°C.

Operando de forma análoga à da Preparação LXXXII, obtiveram-se os compostos seguintes:

PREPARAÇÃO LXXXIII

N-[(2,3-Diclorofenil)sulfonil]-N-metil- β -alanina

(sólido branco, rendimento = 70%).

P.f. = 115°C.

PREPARAÇÃO LXXXIV

N-Ciclopropil-N-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]- β -alanina

(sólido cru, rendimento = 55%).

P.f. = 190°C.

PREPARAÇÃO LXXXV

N-[(2,3-Diclorofenil)sulfonil]-N-(1-metiletil)- β -alanina

(sólido cru, rendimento = 47%).

P.f. = 115°C.

PREPARAÇÃO LXXXVI

N-[(2,6-Diclorofenil)sulfonil]-N-(1-metiletil)- β -alanina

(sólido branco, rendimento = 53%).

P.f. = 138°C.

PREPARAÇÃO LXXXVII

N-[(2,3-Diclorofenil)sulfonil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)- β -alanina

(sólido cru, rendimento = 92%).

P.f. = 125°C.

PREPARAÇÃO LXXXVIII

N-[(2,6-Diclorofenil)sulfonil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)- β -alanina

(sólido branco, rendimento = 77%).

P.f. = 100°C.

Operando de forma análoga à da Preparação V, obtiveram-se os compostos seguintes:

PREPARAÇÃO LXXXIX

N-Metil-2-(trifluorometil)benzenossulfonamida

(sólido branco, rendimento = 99%).

P.f. = 107°C.

PREPARAÇÃO XC**2,4-Dicloro-3-metilbenzenossulfonamida**

Preparou-se uma solução de 5 g (16,8 mM) de 2,4-dicloro-N-(1,1-dimetiletil)-3-metilbenzenossulfonamida em 100 mL de diclorometano e adicionaram-se-lhe 50 mL de ácido trifluoroacético. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 20 horas. Adicionaram-se em seguida 20 mL de ácido clorídrico a 10 N e manteve-se sob agitação durante 4 horas à temperatura ambiente. A mistura foi em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo sólido foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo por meio de uma mistura de tolueno-acetato de etilo (9/1; v/v). Obtiveram-se assim 3,74 g do produto desejado (rendimento = 92%).

P.f. = 210°C.

Operando de forma análoga à da Preparação VI, obtiveram-se os compostos seguintes:

PREPARAÇÃO XCI**Éster 1,1-dimetiletílico do ácido (2E)-4-[metil-
[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]amino]-2-butenóico**

(óleo amarelo, rendimento = 44%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 8,04 (m, 2H); 7,90 (m, 2H);

6,66 (dt, 1H); 5,88 (dt, 1H); 4,07 (dd, 2H); 2,84 (s, 3H); 1,44 (s, 9H).

PREPARAÇÃO XCII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido (2E)-4-[[(2,4-dicloro-3-metilfenil) sulfonil] amino]-2-butenóico

(óleo amarelo, rendimento = 20%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 8,33 (s, 1H); 7,81 (d, 1H); 7,63 (d, 1H); 6,49 (dt, 1H); 5,69 (dt, 1H); 3,70 (dd, 2H); 2,48 (s, 3H); 1,38 (s, 9H).

Operando de forma análoga à da Preparação LXXIII, obtiveram-se os compostos seguintes:

PREPARAÇÃO XCIII

Ácido (2E)-4-[[(2,4-dicloro-3-metilfenil) sulfonil] amino]-2-butenóico

(sólido branco, rendimento = 99%).

P.f. = 154°C.

PREPARAÇÃO XCIV

Ácido 4-[metil[[2-(trifluorometil) fenil] sulfonil] amino]-2-butenóico

(sólido branco, rendimento = 99%).

P.f. = 184°C.

Operando de forma análoga à da Preparação VIII, obtiveram-se os compostos seguintes:

PREPARAÇÃO XCV

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[5-[(2-clorofenil)sulfonil]ciclopropilamino]-1-oxopentil]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazole-1-carboxílico

(sólido amorfo, rendimento = 84%).

P.f. = 50°C.

PREPARAÇÃO XCVI

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[5-[ciclopropil[(2,3-diclorofenil)sulfonil]amino]-1-oxopentil]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazole-1-carboxílico

(óleo incolor; rendimento = 65%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,97 (m, 2H); 7,40 (m, 1H); 7,25 (m, 2H); 7,18 (m, 2H); 4,55 (d, 2H); 3,84 (m, 4H); 3,40 (m, 2H); 2,85 (d, 3H); 2,46 (m, 3H); 1,60 (m, 4H); 1,17 (s, 9H); 0,59 (m, 2H); 0,42 (m, 2H).

PREPARAÇÃO XCVII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[S-[ciclopropil[(2,6-diclorofenil)sulfonil]amino]-1-oxopentil]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-carboxílico

(sólido amorfo, rendimento = 59%).

P.f. = 50°C.

PREPARAÇÃO XCVIII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[5-[[[(2,6-diclorofenil)sulfonil](1-metiletil)amino]-1-oxopentil]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-carboxílico

(sólido branco, rendimento = 69%).

P.f. = 50°C.

PREPARAÇÃO XCIX

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[5-[(2-amino-2-oxoetil)[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonil]amino]-1-oxopentil]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-carboxílico

(sólido branco, rendimento = 69%).

P.f. = 70°C.

PREPARAÇÃO C

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[5-[(3-amino-3-oxopropil) [(2,4-dicloro-3-metilfenil) sulfonil] amino]-1-oxopentil]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-carboxílico.

(sólido branco, rendimento = 76%).

P.f. = 80°C.

PREPARAÇÃO CI

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[3-[[(2,3-diclorofenil) sulfonil] (1-metiletil) amino]-1-oxopropil]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-carboxílico

(sólido branco, rendimento = 55%).

P.f. = 60°C.

PREPARAÇÃO CII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[3-[[(2,6-diclorofenil) sulfonil] (1-metiletil) amino]-1-oxopropil]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-carboxílico

(sólido branco, rendimento = 54%).

P.f. = 55°C.

PREPARAÇÃO CIII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[2-
[(2-clorofenil)sulfonil]ciclopropil-amino]etoxilacetil]me-
til-amino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazole-1-carbo-
xílico

(sólido amorfo, rendimento = 96%).

P.f. = 50°C.

PREPARAÇÃO CIV

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[2-[ci-
clopropil[(2,3-diclorofenil)sulfonil]amino]etoxi]acetil]me-
tilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazole-1-carbo-
xílico

(sólido branco, rendimento = 56%).

P.f. = 62°C.

PREPARAÇÃO CV

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[2-[ci-
clopropil[(2,6-diclorofenil)sulfonil]amino]etoxi]acetil]me-
tilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazole-1-carbo-
xílico

(sólido amorfo, rendimento = 64%).

P.f. = 55°C.

PREPARAÇÃO CVI

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[2-
[[(2,4-dicloro-3-metilfenil) sulfonil] (2-feniletil) ami-
no]etoxi]acetil]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1*H*-
imidazole-1-carboxílico

(óleo incolor, rendimento = 63%).

RMN de ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,87 (m, 1H); 7,60 (m, 1H);
7,30 (m, 3H); 7,20 (m, 6H); 4,52 (s, 2H); 4,19 (d, 2H);
3,84 (m, 4H); 3,60 (m, 6H); 2,83 (s, 3H); 2,77 (t, 2H);
2,48 (d, 3H); 1,17 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CVII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[3-
[[(2,6-diclorofenil) sulfonil]metilamino]-1-oxopropil]metil-
amino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazole-1-carboxílico

(sólido branco, rendimento = 60%).

P.f. = 55°C.

PREPARAÇÃO CVIII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[3-
[ciclopropil[(2,3-diclorofenil) sulfonil] amino]-1-
oxopropil]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1*H*-
imidazole-1-carboxílico

(sólido branco, rendimento = 64%).

P.f. = 60°C.

PREPARAÇÃO CIX

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[3-[ciclopropil[(2,6-diclorofenil)sulfonyl]amino]-1-oxopropyl]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-carboxílico

(sólido branco, rendimento = 63%).

P.f. = 64°C.

PREPARAÇÃO CX

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[3-([(2,3-diclorofenil)sulfonyl](2,2,2-trifluoroetil)amino)-1-oxopropyl]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-carboxílico

(sólido branco, rendimento = 33%).

P.f. = 55°C.

PREPARAÇÃO CXI

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[3-[[[(2,6-diclorofenil)sulfonyl](2,2,2-trifluoroetil)amino]-1-oxopropyl]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-carboxílico

(sólido branco, rendimento = 36%).

P.f. = 50°C.

PREPARAÇÃO CXII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 4,5-di-hidro-2-[4-[[metil[(2E)-4-[metil[2-(trifluorometil)fenil]sulfonylamino]-1-oxo-2-butenil]amino]metil]fenil]-1H-imidazole-1-carboxílico

(óleo incolor, rendimento = 62%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 8,04 (m, 2H); 7,88 (m, 2H); 7,43 (m, 2H); 7,17 (m, 2H); 6,60 (m, 2H); 4,62 (d, 2H); 4,05 (dd, 2H); 3,83 (m, 4H); 2,86 (m, 6H); 1,17 (m, 9H).

PREPARAÇÃO CXIII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[(2E)-4-[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonylamino]-1-oxo-2-butenil]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-carboxílico

(óleo incolor, rendimento = 50%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 8,31 (s, 1H); 7,82 (t, 1H); 7,62 (dd, 1H); 7,44 (dd, 2H); 7,22 (dd, 2H); 6,50 (m, 2H); 4,55 (d, 2H); 3,84 (m, 4H); 3,70 (m, 2H); 2,82 (d, 3H); 2,47 (m, 3H); 1,18 (s, 9H).

Operando de forma análoga à do Exemplo 1, obtiveram-se os compostos seguintes:

Exemplo 15

**Trifluoroacetato de 5-[[(2-clorofenil) sulfonil] -
ciclopropilamino] -N- [[4- (4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il) fe-
nil]metil] -N-metil-pentanamida**

(sólido branco, rendimento = 84%).

P.f. = 55°C.

Exemplo 16

**Trifluoroacetato de 5-[ciclopropil[(2,3-
diclorofenil) sulfonil] amino] -N- [[4- (4,5-di-hidro-1*H*-
imidazol-2-il) fenil]metil] -N-metil-pentanamida**

(sólido cru, rendimento = 99%).

P.f. = 70°C.

Exemplo 17

**Trifluoroacetato de 5-[ciclopropil[(2,6-
diclorofenil) sulfonil] amino] -N- [[4- (4,5-di-hidro-1*H*-
imidazol-2-il) fenil]metil] -N-metil-pentanamida**

(sólido branco, rendimento = 86%).

P.f. = 60°C.

Exemplo 18

Trifluoroacetato de 5-[[(2,6-diclorofenil) sul-
fonil] (1-metiletil) amino]-N-[[4- (4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-
2-il) fenil] metil]-N-metil-pentanamida

(sólido branco, rendimento = 98%).

P.f. = 60°C.

Exemplo 19

Trifluoroacetato de 5-[(2-amino-2-oxoetil) [(2,4-
dicloro-3-metilfenil) sulfonil] amino]-N-[[4- (4,5-di-hidro-
1*H*-imidazol-2-il) fenil] metil]-N-metil-pentanamida

(sólido branco, rendimento = 99%).

P.f. = 90°C.

Exemplo 20

Trifluoroacetato de 5-[(3-amino-3-oxopropil)-
[(2,4-dicloro-3-metilfenil) sulfonil] amino]-N-[[4- (4,5-di-
hidro-1*H*-imidazol-2-il) fenil] metil]-N-metil-pentanamida

(sólido branco, rendimento = 95%).

P.f. = 85°C.

Exemplo 21

Trifluoroacetato de 3-[[(2,3-diclorofenil) sulfo-
nil] (1-metiletil) amino] -N- [[4- (4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-
il) fenil] metil] -N-metil-propanamida

(sólido branco, rendimento = 73%).

P.f. = 92°C.

Exemplo 22

Trifluoroacetato de 3-[[(2,6-diclorofenil) sulfo-
nil] (1-metiletil) amino] -N- [[4- (4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-
il) fenil] metil] -N-metil-propanamida

(sólido branco, rendimento = 73%).

P.f. = 75°C.

Exemplo 23

Trifluoroacetato de 2-[2-[[(2-clorofenil) sulfo-
nil] ciclopropilamino] etoxi] -N- [[4- (4,5-di-hidro-1*H*-
imidazol-2-il) fenil] metil] -N-metil-acetamida

(sólido branco, rendimento = 71%).

P.f. = 52°C.

Exemplo 24

Trifluoroacetato de 2-[2-[ciclopropil[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]etoxy]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(sólido branco, rendimento = 97%).

P.f. = 65°C.

Exemplo 25

Trifluoroacetato de 2-[2-[ciclopropil[(2,6-diclorofenil)sulfonyl]amino]etoxy]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(sólido branco, rendimento = 99%).

P.f. = 60°C.

Exemplo 26

Trifluoroacetato de 2-[2-[[2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl](2-feniletil)amino]etoxy]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(sólido branco, rendimento = 81%).

P.f. = 85°C.

Exemplo 27

Trifluoroacetato de 3-[[(2,6-diclorofenil) sul-
fonil]metilamino]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-
il) fenil]metil]-N-metilpropanamida

(sólido branco, rendimento = 73%).

P.f. = 75°C.

Exemplo 28

Trifluoroacetato de 3-[ciclopropil[(2,3-
diclorofenil) sulfonil]amino]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1*H*-
imidazol-2-il) fenil]metil]-N-metil-propanamida

(sólido branco, rendimento = 86%).

P.f. = 80°C.

Exemplo 29

Trifluoroacetato de 3-[ciclopropil[(2,6-
diclorofenil) sulfonil]amino]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1*H*-
imidazol-2-il) fenil]metil]-N-metil-propanamida

(sólido branco, rendimento = 84%).

P.f. = 65°C.

Exemplo 30

Trifluoroacetato de 3-[(2,2,2-trifluoroetil)-
[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-
imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-propanamida

(sólido branco, rendimento = 90%).

P.f. = 88°C.

Exemplo 31

Trifluoroacetato de 3-[(2,2,2-trifluoroetil)-
[(2,6-diclorofenil)sulfonyl]amino]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-
imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-propanamida

(sólido branco, rendimento = 80%).

P.f. = 80°C.

Exemplo 32

Trifluoroacetato de N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-
imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-4-[metil[[2-(trifluo-
rometil)fenil]sulfonyl]amino]-(2E)-2-butenamida

(sólido branco, rendimento = 99%).

P.f. = 50°C.

Exemplo 33

Trifluoroacetato de 4-[[(2,4-dicloro-3-metil-fenil) sulfonil] amino] -N- [[4- (4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il) fenil] metil] -N-metil- (2E) -2-butenamida

(sólido branco, rendimento = 62%).

P.f. = 99°C.

PREPARAÇÃO CXIV

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido [(4-ciano-fenil)metil]metilcarbâmico

Preparou-se uma solução de 1,94 g (13 mM) de [(4-cianofenil)metil]-metanamina em 100 mL de diclorometano e adicionou-se-lhe 1,78 g (14,6 mM) de 4-dimetilamino-piridina, depois 3,19 g (14,6 mM) de dicarbonato de di-*t*-butilo. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A fase orgânica foi lavada com água e depois com uma solução de ácido cítrico, depois com água, e depois seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com uma mistura de tolueno/isopropanol (9/1, v/v). Obtiveram-se assim 2,91 g do produto esperado na forma de um óleo incolor (rendimento = 82%).

RMN de ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,82 (d, 2H); 7,39 (d, 2H); 4,45 (s, 2H); 2,79 (s, 3H); 1,38 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CXV

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido [[4-(4,5-dihidro-5,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]metilcarbâmico

Operando de forma análoga à da Preparação II, partindo do composto obtido de acordo com a Preparação CXIV e de 1,2-diamino-2-metilpropano, obteve-se o produto esperado na forma de um óleo incolor com um rendimento de 82%.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,78 (d, 2H); 7,25 (d, 2H); 4,39 (s, 2H); 3,36 (s, 2H); 2,76 (s, 3H); 1,39 (s, 9H); 1,23 (s, 6H).

PREPARAÇÃO CXVI

Dicloridrato de 4-(4,5-dihidro-5,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-N-metil-benzenometanamina

Preparou-se uma solução de 1,585 g (5 mM) do composto obtido de acordo com a Preparação CXV em 80 mL de acetato de etilo e adicionaram-se-lhe lentamente 24 mL de uma solução de cloreto de hidrogénio em acetato de etilo. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 20 horas. O precipitado foi separado por filtração e depois lavado com acetato de etilo e depois com éter etílico, depois foi secado em meio anidro. Obtiveram-se assim 1,33 g

do produto esperado (rendimento = 92%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,73 (d, 2H); 7,33 (d, 2H); 3,65 (s, 2H); 3,35 (s, 2H); 2,24 (s, 3H); 1,22 (s, 6H).

Operando de forma análoga à da Preparação VIII, partindo do composto obtido de acordo com a Preparação CXVI, obteve-se o composto seguinte:

Exemplo 34

5-[[(2,4-Dicloro-3-metilfenil) sulfonil]metil-amino]-N-[[4-(5,5-dimetil-1,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il) fenil]metil]-N-metil-pentanamida

(sólido branco, rendimento = 38%).

P.f. = 104°C.

Exemplo 35

Cloridrato de 5-[[(2,4-dicloro-3-metilfenil) sulfonil]metilamino]-N-[[4-(5,5-dimetil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il) fenil]metil]-N-metil-pentanamida

Preparou-se uma solução de 62,6 mg (0,113 mM) do composto obtido de acordo com o Exemplo 34 em 10 mL de metanol e adicionaram-se-lhe 225 μL de uma solução de ácido clorídrico a 1 N. Misturou-se sob agitação durante 5 minutos e depois concentrou-se sob pressão reduzida. O resíduo foi tomado em 5 mL de água pura e foi liofilizado.

Obtiveram-se assim 48 mg do composto esperado na forma de um sólido branco, (rendimento = 72%).

P.f. = 104°C.

Operando de forma análoga à da Preparação V, obtiveram-se os compostos seguintes:

PREPARAÇÃO CXVII

2,4-Dicloro-3,N-dimetil-N-(2-hidroxietil)benzenossulfonamida.

(não isolado).

PREPARAÇÃO CXVIII

2,3-Dicloro-N-(2-hidroxi-1-metiletil)-N-metilbenzenossulfonamida

(óleo incolor, rendimento = 71%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 8,05 (d, 1H); 8,01 (d, 1H); 7,55 (t, 1H); 4,76 (t, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,40 (m, 2H); 2,81 (s, 3H); 1,04 (d, 3H).

PREPARAÇÃO CXIX

2,3-Dicloro-N-(2-hidroxietil)-N-metilbenzenossulfonamida

(óleo incolor, rendimento = 99%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,93 (m, 2H); 7,55 (t, 1H); 3,49 (m, 2H); 3,27 (t, 2H); 2,90 (s, 3H).

PREPARAÇÃO CXX

2,6-Dicloro-N-(2-hidroxietil)-N-metilbenzenossulfonamida

(óleo amarelo, rendimento = 99%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,67 (d, 2H); 7,57 (m, 1H); 4,79 (t, 1H); 3,54 (q, 2H); 3,29 (t, 2H); 2,92 (s, 3H).

PREPARAÇÃO CXXI

2-Cloro-N-(2-hidroxietil)-N-metilbenzenossulfonamida

(óleo, rendimento = 99%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,95 (d, 1H); 7,66 (m, 2H); 7,60 (m, 1H); 4,79 (t, 1H); 3,53 (q, 2H); 3,25 (t, 2H); 2,88 (s, 3H).

PREPARAÇÃO CXXII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido [2-[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonil]metilamino]etoxi]acético

Preparou-se uma solução de 100 mg (0,335 mM) do

composto obtido de acordo com a Preparação CXVII em 4 mL de tolueno e adicionaram-se 30 mg (0,111 mM) de cloreto de tetrabutylamônio, depois 4 mL de uma solução de soda a 35%. O meio reaccional foi arrefecido a 10°C e depois juntaram-se 98 mg (0,5 mM) de bromoacetato de *t*-butilo. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos, depois foi hidrolisada sobre água gelada. A mistura obtida foi extraída com tolueno e a fase orgânica obtida foi seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. Obteve-se assim o produto esperado na forma de um óleo incolor (rendimento = 87%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,84 (d, 1H); 7,63 (d, 1H); 3,93 (s, 2H); 3,59 (t, 2H); 3,39 (t, 2H); 2,91 (s, 3H); 2,49 (s, 3H); 1,41 (s, 9H).

Operando de forma análoga à da Preparação CXXII, obtiveram-se os compostos seguintes:

PREPARAÇÃO CXXIII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido [2-[[2,3-diclorofenil)sulfonil]metilamino]propoxi]acético

(óleo incolor, rendimento = 88%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 8,05 (d, 1H); 8,02 (d, 1H); 7,92 (t, 1H); 4,01 (m, 1H); 3,82 (s, 2H); 3,47 (m, 2H); 2,85 (s, 3H); 1,42 (s, 9H); 1,03 (d, 3H).

PREPARAÇÃO CXXIV

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido [2-[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]acético

(óleo incolor, rendimento = 96%).

RMN de ^1H (300MHz, DMSO) δ : 7,94 (m, 2H); 7,56 (t, 1H); 3,93 (s, 2H); 3,60 (t, 2H); 3,40 (t, 2H); 2,94 (s, 3H); 1,42 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CXXV

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido [2-[[(2,6-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]acético

(óleo amarelo, rendimento = 99%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,67 (d, 2H); 7,55 (m, 1H); 3,93 (s, 2H); 3,62 (t, 2H); 3,43 (d, 2H); 2,94 (s, 3H); 1,41 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CXXVI

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido [2-[[(2-clorofenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]acético

(óleo, rendimento = 99%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,98 (d, 1H); 7,67 (m, 2H); 7,54 (m, 1H); 3,94 (s, 2H); 3,60 (t, 2H); 3,39 (t, 2H); 2,85 (s, 3H); 1,42 (s, 9H).

Operando de forma análoga à da Preparação VII, obtiveram-se os compostos seguintes:

PREPARAÇÃO CXXVII

Ácido [2-[[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl]-metilamino]ethoxy]acetic

(oil colorless, yield = 100%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 12,5 (s large, 1H); 7,86 (d, 1H); 7,64 (d, 1H); 4,02 (s, 2H); 3,61 (t, 2H); 3,40 (t, 2H); 2,91 (s, 3H); 2,51 (s, 3H).

PREPARAÇÃO CXXVIII

Ácido [2-[[(2,3-dichlorophenyl)sulfonyl]methylamino]propoxy]acetic

(oil colorless, yield = 81%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 12,6 (s large, 1H); 8,06 (d, 1H); 7,92 (d, 1H); 7,53 (t, 1H); 3,98 (m, 1H); 3,82 (s, 2H); 3,50 (m, 2H); 2,85 (s, 3H); 1,05 (d, 3H).

Operando de forma análoga à da Preparação LXXVIII, obtiveram-se os compostos seguintes:

PREPARAÇÃO CXXIX

Ácido [2-[[(2,3-diclorofenil) sulfonil]metil-amino]etoxi]acético

(sólido branco cru, rendimento = 100%).

P.f. = 80°C.

PREPARAÇÃO CXXX

Ácido [2-[[(2,6-diclorofenil) sulfonil]metilamino]etoxi]acético

(óleo amarelo, rendimento = 100%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 12,6 (s largo, 1H); 7,67 (d, 2H); 7,55 (m, 1H); 3,97 (s, 2H); 3,63 (t, 2H); 3,44 (t, 2H); 2,94 (s, 3H).

PREPARAÇÃO CXXXI

Ácido [2-[[(2-clorofenil) sulfonil]metilamino]etoxi]acético

(óleo incolor, rendimento = 99%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 12,5 (s largo, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,66 (m, 2H); 7,55 (m, 1H); 3,97 (s, 2H); 3,61 (t, 2H); 3,39 (t, 2H); 2,90 (s, 3H).

PREPARAÇÃO CXXXII**Éster 1,1-dimetiletílico do ácido metil[[4-(1,4,5,6-tetra-hidro-2-pirimidinil)fenil]metil]carbâmico**

Operando de forma análoga à da Preparação CXV, partindo de 1,3-propanodiamina, obteve-se o produto esperado na forma de um óleo incolor com um rendimento de 30%.

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,75 (d, 2H); 7,37 (d, 2H); 4,44 (s, 2H); 3,47 (t, 4H); 2,79 (s, 3H); 1,90 (m, 2H); 1,40 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CXXXIII**Dicloridrato de N-metil-4-(1,4,5,6-tetra-hidro-2-pirimidinil)-benzenometanamina**

Operando de forma análoga à da Preparação CXVI, obteve-se o produto esperado na forma de um óleo amarelo (rendimento = 100%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 10,23 (s, 2H); 9,73 (s largo, 2H); 7,83 (m, 4H); 4,20 (t, 2H); 3,50 (s, 4H); 2,51 (m, 3H); 1,95 (m, 2H).

PREPARAÇÃO CXXXIV**Éster 1,1-dimetiletílico do ácido [[4-(4,5-di-hidro-1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil]metil] metilcarbâmico**

Operando de forma análoga à da Preparação CXV, partindo de 1,2-propanodiamina, obteve-se o produto esperado na forma de um óleo amarelo (rendimento = 74%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,49 (d, 2H); 7,26 (d, 2H); 4,4 (s, 2H); 3,68 (t, 2H); 3,34 (t, 2H); 2,78 (s, 3H); 2,70 (s, 3H); 1,40 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CXXXV

Dicloridrato de N-metil-4-(4,5-di-hidro-1-metil-1H-imidazol-2-il)benzenometanamina

Operando de forma análoga à da Preparação CXVI, obteve-se o produto desejado na forma de um óleo bege (rendimento = 100%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 10,44 (s, 1H); 9,13 (s, 2H); 7,74 (m, 4H); 4,26 (s, 2H); 4,08 (m, 2H); 3,92 (m, 2H); 3,05 (s, 3H); 2,61 (s, 3H).

PREPARAÇÃO CXXXVI

4-Ciano-2-fluoro-N-metilbenzenometanamina

Arrefeceu-se 1 mL de uma solução de metanamina a 16,5% em etanol com um banho de gelo e adicionou-se gota a gota uma solução de 120 mg (0,56 mM) de 4-(bromometil)-3-fluoro-benzonitrilo em 1 mL de diclorometano. O meio reaccional foi em seguida agitado durante 4 horas à temperatura ambiente e depois foi concentrado sob pressão

reduzida. O resíduo foi tomado com acetato de etilo e lavado com uma solução de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e depois concentrada sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com a ajuda de uma mistura de diclorometano/metanol (98/0,05; v/v). Obteve-se assim a amina esperada na forma de um óleo incolor (rendimento = 49%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,78 (d, 1H); 7,64 (m, 2H); 3,73 (s, 2H); 2,33 (s, 1H); 2,26 (s, 3H).

Operando de forma análoga à das Preparações de I a IV, obtiveram-se sucessivamente os compostos seguintes:

PREPARAÇÃO CXXXII

Éster fenilmetílico do ácido [(2-fluoro-4-cianofenil)metil]metilcarbâmico

(óleo amarelo, rendimento = 99%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,84 (d, 1H); 7,67 (m, 1H); 7,36 (m, 8H); 5,16 (d, 2H); 4,57 (s, 2H); 2,91 (s, 3H).

PREPARAÇÃO CXXXVIII

Éster fenilmetílico do ácido [[2-fluoro-4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]metilcarbâmico

(sólido branco, rendimento = 70%).

P.f. = 90°C.

PREPARAÇÃO CXXXIX

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[3-fluoro-4-
[[metil[(fenilmetoxi)carbonil]amino]metil]fenil]-4,5-di-
hidro-1*H*-imidazole-1-carboxílico

(sólido branco, rendimento = 99%).

P.f. = 131°C.

PREPARAÇÃO CXL

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[3-fluoro-4-
[(metilamino)metil]fenil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazole-1-
carboxílico

(óleo amarelo, rendimento = 81%).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,44 (t, 1H); 7,23 (m, 3H);
3,84 (m, 4H); 3,69 (s, 2H); 2,25 (s, 3H); 1,21 (s, 9H).

Operando de forma análoga à da Preparação VIII,
obtiveram-se os compostos seguintes:

PREPARAÇÃO CXLI

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[2-
[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonil] metilamino]etoxi]-
acetil]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazole-1-
carboxílico

(óleo incolor, rendimento = 81%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,87 (t, 1H); 7,62 (m, 1H); 7,44 (m, 2H); 7,24 (d, 2H); 4,51 (s, 2H); 4,19 (d, 2H); 3,83 (m, 4H); 3,62 (m, 2H); 3,43 (m, 2H); 2,85 (m, 6H); 1,18 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CXLII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[2-[[(2,3-diclorofenil)sulfonil]metilamino]propoxi]acetil]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazole-1-carboxílico

(óleo incolor, rendimento = 52%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 8,08 (m, 1H); 7,89 (m, 1H); 7,50 (m, 3H); 7,30 (m, 2H); 4,49 (d, 2H); 4,05 (d, 2H); 3,98 (m, 1H); 3,84 (m, 4H); 3,49 (m, 2H); 2,83 (m, 6H); 1,18 (s, 1H); 1,04 (t, 3H).

PREPARAÇÃO CXLI

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[2-[[(2,3-diclorofenil)sulfonil]metilamino]etoxi]acetil]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazole-1-carboxílico

(óleo incolor, rendimento = 73%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,95 (m, 2H); 7,50 (m, 3H);

7,24 (d, 2H); 4,52 (s, 2H); 4,18 (d, 2H); 3,83 (m, 4H);
3,64 (m, 2H); 3,46 (m, 2H); 2,91 (m, 6H); 1,18 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CXLIV

**Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[2-
[(2,6-diclorofenil)sulfonil]metilamino]etoxi]acetil]me-
tilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-carbo-
xílico**

(óleo incolor, rendimento = 58%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,67 (m, 2H); 7,55 (m, 1H);
7,45 (m, 2H); 7,25 (d, 2H); 4,51 (s, 2H); 4,18 (d, 2H);
3,83 (m, 4H); 3,66 (m, 2H); 3,45 (m, 2H); 2,84 (m, 6H);
1,18 (s, 9H).

Exemplo 36

**2-[2-[(2,3-Diclorofenil)sulfonil]metilamino]-
etoxi]-N-metil-N-[[4-(1,4,5,6-tetra-hidro-2-pirimidinil)-
fenil]metil]acetamida**

(óleo incolor, rendimento = 25%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,95 (m, 2H); 7,50 (m, 3H);
7,24 (d, 2H); 4,52 (s, 2H); 4,18 (d, 2H); 3,83 (m, 4H);
3,64 (m, 2H); 3,46 (m, 2H); 2,91 (m, 6H); 1,18 (s, 9H).

Exemplo 37

2-[2-[[(2,4-dicloro-3-metilfenil) sulfonil]metil-amino]etoxi]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(óleo amarelo, rendimento = 25%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,84 (t, 1H); 7,63 (m, 1H); 7,49 (m, 2H); 7,28 (m, 2H); 4,53 (s, 2H); 4,20 (d, 2H); 3,65 (m, 4H); 3,42 (m, 4H); 2,78 (m, 9H); 2,51 (s, 3H).

Exemplo 38

2-[2-[[(2,3-diclorofenil) sulfonil]metilamino]-etoxi]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(óleo, rendimento = 20%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,98 (m, 2H); 7,55 (m, 3H); 7,34 (m, 2H); 4,54 (s, 2H); 4,20 (d, 2H); 3,60 (m, 8H); 2,80 (m, 9H).

PREPARAÇÃO CXLV

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[2-[[(2-clorofenil) sulfonil]metilamino]etoxi]acetil]metil-amino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazole-1-carboxílico

(óleo incolor, rendimento = 46%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,97 (t, 1H); 7,65 (m, 2H); 7,56 (m, 1H); 7,47 (m, 2H); 7,24 (d, 2H); 4,52 (s, 2H); 4,20 (d, 2H); 3,83 (m, 4H); 3,63 (m, 2H); 3,40 (m, 2H); 2,84 (m, 6H); 1,18 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CXLVI

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[2-[[(2,3-diclorofenil)sulfonil]metilamino]etoxi]acetil]metil-amino]metil]-3-fluorofenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-carboxílico

(óleo incolor, rendimento = 46%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,94 (m, 2H); 7,55 (dd, 1H); 7,26 (m, 3H); 4,56 (s, 2H); 4,20 (d, 2H); 3,85 (m, 4H); 3,61 (m, 2H); 3,45 (m, 2H); 2,85 (m, 6H); 1,20 (s, 9H).

Operando de forma análoga à do Exemplo 1, obtiveram-se os compostos seguintes:

Exemplo 39

Trifluoroacetato de 2-[2-[[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonil]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(sólido branco, rendimento = 98%).

P.f. = 75°C.

Exemplo 40

Trifluoroacetato de 2-[2-[[(2,3-diclorofenil) sulfonil]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il) fenil]metil]-N-metil-acetamida

(sólido branco, rendimento = 96%).

P.f. = 60°C.

Exemplo 41

Trifluoroacetato de 2-[2-[[(2,6-diclorofenil) -sulfonil]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il) fenil]metil]-N-metil-acetamida

(sólido branco, rendimento = 96%).

P.f. = 60°C.

Exemplo 42

Trifluoroacetato de 2-[2-[[(2-clorofenil) sulfonil]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il) fenil]metil]-N-metil-acetamida

(sólido branco, rendimento = 99%).

P.f. = 60°C.

Exemplo 43

Trifluoroacetato de 2-[2-[[(2,3-diclorofenil) sulfonil]metilamino]etoxi]-N-[[2-fluoro-4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(sólido branco, rendimento = 87%).

P.f. = 80°C.

Operando de forma análoga à da Preparação CXVI, partindo do composto obtido de acordo com a Preparação CXLII, obteve-se o composto seguinte:

Exemplo 44

Cloridrato de 2-[2-[[(2,3-diclorofenil) sulfonil]metilamino]propoxi]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(sólido branco, rendimento = 85%).

P.f. = 104°C.

Exemplo 45

Trifluoroacetato de 2-[2-[[(2,3-diclorofenil) sulfonil]metilamino]etoxi]-N-metil-N-[[4-(1,4,5,6-tetra-hidro-2-pirimidinil)fenil]metil]acetamida

Preparou-se uma solução de 40 mg (0,075 mM) do composto obtido de acordo com o Exemplo 36 em 10 mL de metanol e adicionaram-se 5,9 µL de ácido trifluoroacético. A mistura foi agitada durante 15 minutos à temperatura ambiente e depois foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi tomado em 3 mL de água pura e a solução obtida foi filtrada. O filtrado foi liofilizado. Obtiveram-se assim 35 mg do composto desejado na forma de um pó branco (rendimento = 73%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 10,05 (s largo, 2H); 7,98 (m, 2H); 7,73 (m, 2H); 7,56 (m, 4H); 4,59 (s, 2H); 4,20 (d, 2H); 3,65 (m, 2H); 3,46 (m, 6H); 2,87 (m, 6H); 1,98 (m, 2H).

Exemplo 46

Cloridrato de 2-[2-[[(2,4-dicloro-3-metilfenil)-sulfonil]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

Dissolveram-se 90 mg (0,166 mM) do composto obtido de acordo com o Exemplo 37 em 3 mL de metanol e adicionou-se 1 mL de uma solução saturada de cloreto de hidrogénio em éter etílico. A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante 1 hora; adicionaram-se 10 mL de éter etílico e depois concentrou-se sob pressão reduzida. O resíduo foi tomado em 6 mL de água pura, a solução obtida foi filtrada e depois liofilizada. Obtiveram-se

assim 95 mg do produto esperado na forma de um sólido branco cristalizado (rendimento = 98%).

P.f. = 60°C.

Exemplo 47

Cloridrato de 2-[2-[[2,3-diclorofenil)sulfonil]-metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

Operando de forma análoga à do Exemplo 46, partindo do composto obtido de acordo com o Exemplo 38, obteve-se o composto esperado na forma de um óleo incolor (rendimento = 53%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 10,20 (s, 1H); 7,98 (m, 2H); 7,65 (m, 2H); 7,53 (m, 3H); 4,60 (s, 2H); 4,20 (d, 2H); 3,95 (m, 4H); 3,70 (m, 4H); 3,06 (s, 3H); 2,90 (m, 6H).

PREPARAÇÃO CXLVII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido (2-hidroxi-etil)metilcarbâmico

Operando de forma análoga à da Preparação CXIV, partindo de 2-(metilamino)etanol, obteve-se o composto esperado na forma de um óleo incolor (rendimento = 87%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 4,65 (t, 1H); 3,45 (q, 2H); 3,19 (t, 2H); 2,81 (s, 3H); 1,38 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CXLVIII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido [2-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]metilamino]etoxi]acético

Operando de forma análoga à da Preparação CXXII, partindo do composto obtido de acordo com a Preparação CXLVII, obteve-se o produto esperado na forma de um óleo amarelo (rendimento = 99%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 3,96 (s, 2H); 3,52 (t, 2H); 3,31 (t, 2H); 2,81 (s, 3H); 1,42 (s, 9H); 1,38 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CXLIX

Trifluoroacetato do ácido [2-(metilamino)etoxi]-acético

Operando de forma análoga à da Preparação LXXVIII, partindo de do composto obtido de acordo com a Preparação CXLVIII, obteve-se o produto esperado na forma de um óleo amarelo (rendimento = 99%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 8,50 (s largo, 1H); 4,09 (s, 2H); 3,70 (m, 2H); 3,1 (m, 2H); 2,60 (m, 3H).

PREPARAÇÃO CL

Ácido [2-[metil[(fenilmetoxi)carbonil]amino]etoxilacético

Preparou-se uma solução de 25 g (0,101 mM) do composto obtido de acordo com a Preparação CXLIX, em 400 mL de diclorometano e adicionaram-se, a 0°C, 35,2 mL (0,25 mM) de trietilamina e depois, gota a gota, 15,5 mL de cloroformato de benzilo. A mistura reaccional foi agitada durante 5 horas à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi hidrolisada sobre 200 mL de água gelada e 50 mL de ácido clorídrico a 1 N. A fase orgânica foi separada e lavada com água e depois seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. O produto em bruto oleoso foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com uma mistura de tolueno/isopropanol/amoníaco (9/1/0,1; v/v/v). Obtiveram-se assim 13,7 g do produto desejado na forma de um óleo incolor (rendimento = 51%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,33 (m, 5H); 5,06 (s, 2H); 4,10 (s, 2H); 3,58 (t, 2H); 3,49 (m, 2H); 2,90 (d, 3H).

PREPARAÇÃO CLI

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-(2,8-dimetil-3,9-dioxo-11-fenil-5,10-dioxa-2,8-diazaundec-1-il)fenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-carboxílico

Operando de forma análoga à da Preparação VIII, partindo do ácido obtido de acordo com a Preparação CL, obteve-se o produto esperado na forma de um óleo amarelo (rendimento = 62%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,42-7,22 (m, 9H); 5,05 (s, 2H); 4,51 (s, 2H); 4,21 (s, 2H); 3,84 (m, 4H); 3,58 (m, 2H); 3,45 (m, 2H); 2,88 (m, 6H); 1,17 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CLII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 4,5-di-hidro-2-[4-[[metil[[2-(metilamino)etoxi]acetil]amino] metil]fenil]-1H-imidazole-1-carboxílico

Operando de forma análoga à da Preparação IV, partindo do composto obtido de acordo com a Preparação CLI, obteve-se o produto esperado na forma de um óleo amarelo (rendimento = 91%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,41 (d, 2H); 7,26 (d, 2H); 4,53 (d, 2H); 4,20 (d, 2H); 3,84 (m, 4H); 3,50 (m, 2H); 2,86 (s, 3H); 2,63 (m, 2H); 2,26 (d, 3H); 1,18 (s, 9H).

Operando de forma análoga à da Preparação V, partindo do composto obtido de acordo com a Preparação CLII, obtiveram-se os compostos seguintes:

PREPARAÇÃO CLIII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 4,5-di-hidro-2-[4-[[metil[[2-[metil[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-amino]etoxi]acetil]amino]metil]fenil]-1H-imidazole-1-carboxílico

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 8,02 (m, 2H); 7,87 (m, 2H); 7,44 (m, 2H); 7,23 (d, 2H); 4,53 (s, 2H); 4,23 (d,

2H); 3,83 (m, 4H); 3,65 (m, 2H); 3,48 (m, 2H); 2,88 (m, 6H); 1,17 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CLIV

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 4,5-di-hidro-2-[4-[[[2-[[4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]metilamino]etoxi]acetil]metilamino]metil]fenil]-1*H*-imidazole-1-carboxílico

(óleo incolor, rendimento = 74%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,42 (m, 2H); 7,22 (d, 2H); 6,80 (d, 2H); 4,50 (s, 2H); 4,15 (d, 2H); 3,84 (m, 4H); 3,79 (s, 3H); 3,57 (m, 2H); 3,22 (m, 2H); 2,76 (m, 6H); 2,53 (s, 6H); 1,17 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CLV

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[[[[2-[[2,4-diclorofenil)sulfonil]metilamino]etoxi]acetil]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazole-1-carboxílico

(óleo incolor, rendimento = 70%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,89 (m, 2H); 7,60 (m, 1H); 7,43 (m, 2H); 7,23 (d, 2H); 4,51 (s, 2H); 4,20 (d, 2H); 3,84 (m, 4H); 3,60 (m, 2H); 3,42 (m, 2H); 2,83 (m, 6H); 1,18 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CLVI

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[2-[[[(2,4-dicloro-5-metilfenil)sulfonil]metilamino]etoxi]-acetil]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazole-1-carboxílico

(óleo incolor, rendimento = 43%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,94 (m, 1H); 7,82 (m, 1H); 7,42 (m, 2H); 7,23 (d, 2H); 4,52 (s, 2H); 4,20 (d, 2H); 3,83 (m, 4H); 3,60 (m, 2H); 3,42 (m, 2H); 2,85 (m, 6H); 2,38 (s, 3H); 1,18 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CLVII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 4,5-di-hidro-2-[4-[[metil[[2-[metil[(2-nitrofenil)sulfonil]amino]etoxi]-acetil]amino]metil]fenil]-1*H*-imidazole-1-carboxílico

(espuma branca, rendimento = 50%).

P.f. = 60°C.

PREPARAÇÃO CLVIII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[2-[[[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil]metilamino]etoxi]acetil]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazole-1-carboxílico.

(óleo incolor, rendimento = 55%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 8,08 (d, 2H); 7,42 (m, 2H); 7,22 (d, 2H); 4,50 (s, 2H); 4,18 (d, 2H); 3,83 (m, 4H); 3,64 (m, 2H); 3,50 (m, 2H); 2,80 (m, 6H); 1,18 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CLIX

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[2-[[(2-cloro-3-metilfenil) sulfonil] metilamino] etoxi] acetil] - metilamino] metil] fenil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazole-1-carboxílico

(sólido branco, rendimento = 63%).

P.f. = 50°C.

PREPARAÇÃO CLX

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[2-[[(2-cianofenil) sulfonil] metilamino] etoxi] acetil] metilamino] metil] fenil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazole-1-carboxílico

(sólido branco, rendimento = 56%).

P.f. = 60°C.

PREPARAÇÃO CLXI

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 4,5-di-hidro-2-[4-[[metil] [2-[metil] (2,3,4-(triclorofenil) sulfonil] amino] etoxi] acetil] amino] metil] fenil]-1*H*-imidazole-1-carboxílico

(sólido branco, rendimento = 59%).

P.f. = 60°C.

PREPARAÇÃO CLXII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[2-
[[(3-cloro-2-metilfenil) sulfonil]metilamino]etoxi]acetil]-
metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazole-1-
carboxílico

(óleo incolor, rendimento = 57%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,78 (m, 2H); 7,41 (m, 3H);
7,23 (d, 2H); 4,52 (s, 2H); 4,20 (d, 2H); 3,82 (m, 4H);
3,59 (m, 2H); 3,39 (m, 2H); 2,83 (m, 6H); 2,59 (d, 3H);
1,18 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CLXIII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[2-
[[(2-cloro-4-cianofenil) sulfonil]metilamino]etoxi]ace-
til]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazole-1-
carboxílico

(sólido branco, rendimento = 51%).

P.f. = 60°C.

PREPARAÇÃO CLXIV

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 4,5-di-hidro-2-[4-[[metil[[2-[metil[[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]amino]etoxi]acetil]amino]metil]fenil]-1*H*-imidazole-1-carboxílico

(óleo incolor, rendimento = 47%).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 8,59 (s, 1H); 8,27 (m, 2H); 7,42 (m, 2H); 7,23 (d, 2H); 4,51 (s, 2H); 4,20 (d, 2H); 3,83 (m, 4H); 3,64 (m, 2H); 3,47 (m, 2H); 2,90 (m, 6H); 1,18 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CLXV

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[[2-[(2,6-difluorofenil)sulfonil]metilamino]etoxi]acetil]-metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazole-1-carboxílico

(óleo incolor, rendimento = 49%).

RMN de ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,74 (m, 1H); 7,43 (m, 2H); 7,27 (m, 4H); 4,51 (s, 2H); 4,16 (d, 2H); 3,82 (m, 4H); 3,60 (m, 2H); 3,56 (m, 2H); 2,82 (m, 6H); 1,18 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CLXVI

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 4,5-di-hidro-2-[4-[[metil[[2-[metil[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]-amino]etoxi]acetil]amino]metil]fenil]-1*H*-imidazole-1-carboxílico

(óleo incolor, rendimento = 63%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,93 (m, 2H); 7,60 (d, 2H); 7,42 (m, 2H); 7,23 (d, 2H); 4,51 (s, 2H); 4,19 (d, 2H); 3,84 (m, 4H); 3,59 (m, 2H); 3,22 (m, 2H); 2,78 (m, 6H); 1,18 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CLXVII

**Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[2-
[(2,5-diclorotien-3-il)sulfonil]metilamino]etoxi]acetil]-
metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-
carboxílico**

(óleo incolor, rendimento = 30%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,41 (m, 3H); 7,23 (d, 2H); 4,52 (s, 2H); 4,21 (d, 2H); 3,84 (m, 4H); 3,62 (m, 2H); 3,37 (m, 2H); 2,84 (m, 6H); 1,18 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CLXVIII

**Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 4,5-di-hidro-2-
[4-[[metil[[2-[metil[(3-metilfenil)sulfonil]amino]etoxi]-
acetil]amino]metil]fenil]-1H-imidazole-1-carboxílico**

(óleo incolor, rendimento = 33%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,60 (m, 2H); 7,56 (m, 2H); 7,50 (m, 2H); 7,22 (d, 2H); 4,52 (s, 2H); 4,20 (d, 2H);

3,84 (m, 4H); 3,57 (m, 2H); 3,17 (m, 2H); 2,76 (m, 6H);
2,40 (s, 3H); 1,18 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CLXIX

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 4,5-di-hidro-2-[4-[metil[[2-[metil(1-naftalenilsulfonil)amino]etoxi]acetil]amino]metil]fenil]-1*H*-imidazole-1-carboxílico

(óleo incolor, rendimento = 33%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 8,60 (m, 1H); 8,20 (m, 1H);
8,08 (m, 2H); 7,68 (m, 3H); 7,46 (m, 2H); 7,23 (d, 2H);
4,50 (d, 2H); 4,13 (d, 2H); 3,84 (m, 4H); 3,59 (m, 2H);
3,41 (m, 2H); 2,86 (m, 6H); 1,17 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CLXX

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 4,5-di-hidro-2-[4-[metil[[2-[metil[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-amino]etoxi]acetil]amino]metil]fenil]-1*H*-imidazole-1-carboxílico

(óleo incolor, rendimento = 66%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 8,12 (m, 3H); 7,85 (m, 1H);
7,44 (m, 2H); 7,23 (d, 2H); 4,50 (s, 2H); 4,15 (d, 2H);
3,82 (m, 4H); 3,60 (m, 2H); 3,26 (m, 2H); 2,81 (m, 6H);
1,18 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CLXXI

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[2-
[(4-cloro-3-metilfenil)sulfonil]metilamino]etoxi]ace-
til]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazole-1-
carboxílico

(sólido branco, rendimento = 59%).

P.f. = 60°C.

PREPARAÇÃO CLXXII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[2-
[(2,4-difluorofenil)sulfonil]metilamino]etoxi]acetil]-
metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazole-1-
carboxílico

(óleo incolor, rendimento = 64%).

RMN de ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,87 (m, 1H); 7,43 (m, 3H);
7,20 (m, 3H); 4,51 (s, 2H); 4,17 (d, 2H); 3,84 (m, 4H);
3,61 (m, 2H); 3,34 (m, 2H); 2,84 (m, 6H); 1,18 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CLXXIII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[2-
[(3-clorofenil)sulfonil]metilamino]etoxi]acetil]-
metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazole-1-
carboxílico

(óleo incolor, rendimento = 51%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,78 (m, 3H); 7,66 (m, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,23 (d, 2H); 4,51 (s, 2H); 4,19 (d, 2H); 3,82 (m, 4H); 3,52 (m, 2H); 3,37 (m, 2H); 2,78 (m, 6H); 1,18 (s, 9H).

Operando de forma análoga à do Exemplo 1, obtiveram-se os compostos seguintes:

Exemplo 48

Trifluoroacetato de N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-[2-[metil[2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]amino]etoxi]acetamida

(sólido fino branco, rendimento = 96%).

P.f. = 60°C.

Exemplo 49

Trifluoroacetato de N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-2-[2-[2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]metilamino]etoxi]-N-metil-acetamida

(sólido pastoso, rendimento = 99%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 10,48 (s largo, 2H); 7,89 (d, 2H); 7,48 (d, 2H); 6,79 (s, 2H); 4,59 (s, 2H); 4,15 (d, 2H); 4,01 (s, 4H); 3,79 (s, 3H); 3,59 (m, 2H); 3,24 (m, 2H); 2,71 (m, 6H); 2,53 (s, 6H).

Exemplo 50

Trifluoroacetato de 2-[2-[[(2,4-diclorofenil)-sulfonil]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(sólido branco, rendimento = 99%).

P.f. = 60°C.

Exemplo 51

Trifluoroacetato de 2-[2-[[(2,4-dicloro-5-metil-fenil)sulfonil]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(sólido pastoso, rendimento = 99%).

RMN de ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 10,5 (d, 2H); 7,87 (m, 4H); 7,50 (d, 2H); 4,60 (s, 2H); 4,10 (d, 2H); 4,01 (s, 4H); 3,62 (m, 2H); 3,45 (m, 2H); 2,85 (m, 6H); 2,38 (s, 3H).

Exemplo 52

Trifluoroacetato de N-[[4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-[2-[metil[(2-nitrofenil)sulfonil]amino]etoxi]acetamida

(pasta amarela, rendimento = 99%).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 10,49 (s, 2H); 7,89 (m, 6H);

7,49 (d, 2H); 4,61 (s, 2H); 4,22 (d, 2H); 4,01 (s, 4H);
3,66 (m, 2H); 3,41 (m, 2H); 2,90 (m, 6H).

Exemplo 53

Trifluoroacetato de 2-[2-[[[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(sólido branco, rendimento = 99%).

P.f. = 60°C.

Exemplo 54

Trifluoroacetato de 2-[2-[[[2-cloro-3-metilfenil]sulfonil]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(sólido branco, rendimento = 67%).

P.f. = 63°C.

Exemplo 55

Trifluoroacetato de 2-[2-[[[2-cianofenil]sulfonil]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(sólido branco, rendimento = 94%).

P.f. = 60°C.

Exemplo 56

Trifluoroacetato de N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-[2-[metil[(2,3,4-triclorofenil)sulfonil]amino]etoxi]acetamida

(sólido branco, rendimento = 99%).

P.f. = 70°C.

Exemplo 57

Trifluoroacetato de 2-[2-[[[3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(sólido fino branco, rendimento = 74%).

P.f. = 60°C.

Exemplo 58

Trifluoroacetato de 2-[2-[[[2-cloro-4-cianofenil)sulfonil]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(sólido branco, rendimento = 97%).

P.f. = 64°C.

Exemplo 59

Trifluoroacetato de N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-[2-[metil[[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]amino]etoxi]acetamida

(sólido branco, rendimento = 85%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 10,47 (s, 2H); 8,59 (s, 1H); 8,23 (m, 2H); 7,92 (m, 2H); 7,48 (d, 2H); 4,60 (s, 2H); 4,20 (d, 2H); 4,01 (s, 4H); 3,65 (m, 2H); 3,47 (m, 2H); 2,85 (m, 6H).

Exemplo 60

Trifluoroacetato de 2-[2-[[2,6-difluorofenil]sulfonil]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(espuma, rendimento = 99%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 10,47 (s, 2H); 7,92 (m, 2H); 7,76 (m, 1H); 7,47 (d, 2H); 7,27 (t, 2H); 4,60 (s, 2H); 4,20 (d, 2H); 4,01 (s, 4H); 3,65 (m, 2H); 3,37 (m, 2H); 2,89 (m, 6H).

Exemplo 61

Trifluoroacetato de N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-[2-[metil[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]amino]etoxi]acetamida

(óleo incolor, rendimento = 67%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 10,51 (s, 2H); 7,91 (t, 4H); 7,59 (d, 2H); 7,48 (d, 2H); 4,60 (s, 2H); 4,20 (d, 2H); 4,01 (s, 4H); 3,61 (m, 2H); 3,21 (m, 2H); 2,75 (m, 6H).

Exemplo 62

Trifluoroacetato de 2-[2-[[2,5-diclorotien-3-il)sulfonil]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(sólido branco, rendimento = 99%).

P.f. = 60°C.

Exemplo 63

Trifluoroacetato de N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-[2-[metil[(3-metilfenil)sulfonil]amino]etoxi]acetamida

(óleo incolor, rendimento = 68%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 10,48 (s, 2H); 7,88 (m, 2H); 7,61 (m, 2H); 7,51 (m, 4H); 4,63 (s, 2H); 4,20 (d, 2H); 4,01 (s, 4H); 3,62 (m, 2H); 3,09 (m, 2H); 2,76 (m, 6H); 2,40 (s, 3H).

Exemplo 64

Trifluoroacetato de N-[[4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-[2-[metil(1-naftalenil-sulfonil)amino]etoxi]acetamida

(sólido branco, rendimento = 99%).

P.f. = 66°C.

Exemplo 65

Trifluoroacetato de N-[[4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-[2-[metil[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]amino]etoxi]acetamida

(sólido branco, rendimento = 99%).

P.f. = 60°C.

Exemplo 66

Trifluoroacetato de 2-[2-[[4-cloro-3-metilfenil]sulfonil]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(sólido branco, rendimento = 59%).

P.f. = 60°C.

Exemplo 67

Trifluoroacetato de 2-[2-[[2,4-difluorofenil)sulfonil]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(óleo incolor, rendimento = 99%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 10,51 (s, 2H); 7,88 (m, 3H); 7,53 (m, 3H); 7,29 (m, 1H); 4,60 (s, 2H); 4,20 (d, 2H); 4,01 (s, 4H); 3,60 (m, 2H); 3,26 (m, 2H); 2,85 (m, 6H).

Exemplo 68

Trifluoroacetato de 2-[2-[[3-clorofenil)sulfonil]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(sólido branco, rendimento = 99%).

P.f. = 60°C.

PREPARAÇÃO CLXXIV

5-Bromo-N-[(4-cianofenil)metil]-N-metilpentanamida

Preparou-se uma solução de 30,14 g (0,206 M) de 4-[(metilamino)metil]-benzonitrilo em 500 mL de diclorometano e adicionaram-se-lhe 22,9 g (0,227 M) de trietilamina. A mistura foi arrefecida com a ajuda de um banho

de gelo e adicionou-se-lhe gota a gota uma solução de 41,1 g (0,206 M) de cloreto de 5-bromopentanoilo em 200 mL de diclorometano. A mistura reaccional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante 5 horas e depois foi hidrolisada sobre 300 mL de ácido clorídrico a 1 N frio. A fase orgânica foi separada, lavada com água, depois com uma solução de bicarbonato de sódio, depois com água e foi seca sobre sulfato de magnésio. Após concentração sob pressão reduzida, obteve-se o produto esperado na forma de um óleo amarelo (rendimento = 97%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,80 (d, 2H); 7,39 (d, 2H); 4,62 (d, 2H); 3,50 (m, 2H); 2,81 et 2,50 (s, 3H); 2,41 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,64 (m, 2H).

PREPARAÇÃO CLXXV

N-[(4-Cianofenil)metil]-N-metil-5-[metil(fenilmetil)amino]-pentanamida

Preparou-se uma solução de 62,2 g (0,201 M) do composto obtido de acordo com a Preparação CLXXIV em 500 mL de acetonitrilo e adicionou-se-lhe à temperatura ambiente 24,4 g (0,201 M) de N-metil-benzenometanamina, depois 27,8 g (0,201 M) de carbonato de potássio. A mistura reaccional foi agitada a 50°C durante 8 horas, depois durante uma noite à temperatura ambiente. O solvente foi em seguida eliminado sob pressão reduzida e o resíduo foi evaporado e tomado em 300 mL de diclorometano. Esta fase

orgânica foi lavada duas vezes com água, depois foi seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com a ajuda de uma mistura de diclorometano/metanol (95/5; v/v). Obtiveram-se assim 51,7 g do composto esperado na forma de um óleo amarelo (rendimento = 74%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,78 (m, 2H); 7,35 (m, 2H); 7,26 (m, 5H); 4,60 (d, 2H); 3,40 (d, 2H); 2,75 (d, 3H); 2,32 (m, 4H); 2,05 (d, 3H); 1,50 (m, 4H).

PREPARAÇÃO CLXXVI

Éster fenilmetílico do ácido [5-[[4-cianofenil)-metil]metilamino]-5-oxopentil]metilcarbâmico

Dissolveram-se 51,67 g (0,148 M) do composto obtido de acordo com a Preparação CLXXV em 400 mL de diclorometano e adicionou-se-lhe progressivamente uma solução de 42 mL de (0,296 M) de cloroformato de benzilo em 200 mL de diclorometano. A mistura reaccional foi mantida sob agitação durante 16 horas à temperatura ambiente, e depois foi hidrolisada sobre 300 mL de ácido clorídrico a 0,5 N frio. A fase orgânica foi separada e depois lavada com água até à neutralização, foi seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. Este produto em bruto foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com uma mistura tolueno/isopropanol (95/5;

v/v). Obtiveram-se assim 51,6 g do produto esperado na forma de um óleo amarelo (rendimento = 89%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,79 (m, 2H); 7,36 (m, 7H); 5,04 (d, 2H); 4,60 (d, 2H); 3,22 (m, 2H); 2,84 (m, 6H); 2,35 (m, 2H); 1,47 (m, 4H).

Operando de forma análoga às Preparações de II a IV, partindo do composto obtido de acordo com a Preparação CLXXVI, obtiveram-se os compostos seguintes:

PREPARAÇÃO CLXXVII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido [5-[[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]metilamino]-5-oxopentil]metilcarbâmico

(óleo amarelo, rendimento = 94%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,78 (m, 2H); 7,30 (m, 5H); 7,22 (d, 2H); 6,83 (s largo, 1H); 5,04 (d, 2H); 4,50 (d, 2H); 3,64 (m, 4H); 3,26 (m, 2H); 2,82 (m, 6H); 2,38 (m, 2H); 1,48 (m, 4H).

PREPARAÇÃO CLXXVIII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 4,5-di-hidro-2-[4-[metil[5-[metil[(fenilmetoxi)carbonil]amino]-1-oxopentil]amino]metil]fenil]-1H-imidazole-1-carboxílico

(óleo incolor, rendimento = 95%).

PREPARAÇÃO CLXXIX

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 4,5-di-hidro-2-[4-[metil[5-(metilamino)-1-oxopentil]amino] metil]fenil]-1H-imidazole-1-carboxílico

(óleo amarelo, rendimento = 90%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,43 (m, 2H); 7,20 (m, 2H); 4,56 (d, 2H); 3,84 (m, 4H); 2,87 (d, 3H); 2,42 (m, 4H); 2,29 (d, 3H); 1,49 (m, 4H); 1,18 (s, 9H).

Operando de forma análoga à da Preparação V, obtiveram-se os compostos seguintes:

PREPARAÇÃO CLXXX

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 4,5-di-hidro-2-[4-[metil[5-[metil[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]amino]-1-oxopentil]amino]metil]fenil]-1H-imidazole-1-carboxílico

(óleo incolor, rendimento = 41%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,91 (m, 4H); 7,43 (dd, 2H); 7,21 (dd, 2H); 4,56 (d, 2H); 3,85 (m, 4H); 3,21 (m, 2H); 2,84 (m, 6H); 2,36 (m, 2H); 1,55 (m, 4H); 1,14 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CLXXXI

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[5-
[[(2,4-dicloro-5-metilfenil) sulfonil] metilamino]-1-
oxopentil] metilamino] metil] fenil]-4,5-di-hidro-1H-
imidazole-1-carboxílico

(espuma branca, rendimento = 53%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,92 (d, 1H); 7,83 (d, 1H);
7,43 (dd, 2H); 7,20 (dd, 2H); 4,54 (d, 2H); 3,85 (m, 4H);
3,17 (m, 2H); 2,85 (m, 6H); 2,39 (s, 3H); 2,35 (m, 2H);
1,52 (m, 4H); 1,17 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CLXXXII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 4,5-di-hidro-2-
[4-[[metil[5-[metil[(3-metilfenil) sulfonil] amino]-1-oxo-
pentil] amino] metil] fenil]-1H-imidazole-1-carboxílico

(óleo incolor, rendimento = 51%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,52 (m, 3H); 7,42 (dd, 2H);
7,21 dd, 2H); 4,56 (d, 2H); 3,85 (m, 4H); 2,90 (m, 2H);
2,83 (d, 3H); 2,62 (d, 3H); 2,40 (s, 3H); 2,35 (m, 2H);
1,52 (m, 4H); 1,18 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CLXXXIII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 4,5-di-hidro-2-
[4-[[[5-[[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil) sulfonil] metilamino]-
1-oxopentil] metilamino] metil] fenil]-1H-imidazole-1-
carboxílico

(óleo incolor, rendimento = 20%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,42 (m, 2H); 7,19 (m, 2H); 6,80 (m, 2H); 4,53 (d, 2H); 3,85 (m, 4H); 3,78 (s, 3H); 3,02 (m, 2H); 2,82 (d, 3H); 2,58 (m, 6H); 2,26 (m, 2H); 1,49 (m, 4H); 1,17 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CLXXXIV

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 4,5-di-hidro-2-[4-[[metil[5-[metil[(2,3,4-triclorofenil) sulfonil] amino]-1-oxopentil] amino]metil]fenil]-1*H*-imidazole-1-carboxílico

(sólido branco, rendimento = 62%)

P.f. = 60°C.

PREPARAÇÃO CLXXXV

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 4,5-di-hidro-2-[4-[[metil[5-[metil[(2-nitrofenil) sulfonil] amino]-1-oxopentil] amino]metil]fenil]-1*H*-imidazole-1-carboxílico

(sólido branco, rendimento = 39%).

P.f. = 60°C.

PREPARAÇÃO CLXXXVI

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[5-[[(2,4-diclorofenil) sulfonil] metilamino]-1-oxopentil]-metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazole-1-carboxílico

(óleo incolor, rendimento = 46%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,94 (m, 2H); 7,63 (m, 1H); 7,43 (dd, 2H); 7,20 (dd, 2H); 4,55 (d, 2H); 3,84 (m, 4H); 3,17 (m, 2H); 2,83 (m, 6H); 2,37 (m, 2H); 1,49 (m, 4H); 1,17 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CLXXXVII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[5-[[2-cloro-3-metilfenil)sulfonil]metilamino]-1-oxopentil]metil-amino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-carboxílico

(óleo incolor, rendimento = 65%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,82 (m, 1H); 7,64 (m, 1H); 7,43 (m, 3H); 7,20 (dd, 2H); 4,54 (d, 2H); 3,86 (m, 4H); 3,18 (m, 2H); 2,84 (m, 6H); 2,48 (s, 3H); 2,35 (m, 2H); 1,51 (m, 4H); 1,18 (s, 9H).

Operando de forma análoga à do Exemplo 1, obtiveram-se os compostos seguintes:

Exemplo 69

Trifluoroacetato de N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-5-[metil[[2-(trifluorometil)-fenil)sulfonil]amino]pentanamida

(sólido amorfo, rendimento = 99%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 10,50 (d, 2H); 8,02 (m, 1H); 7,92 (m, 5H); 7,46 (d, 2H); 4,66 (d, 2H); 4,01 (s, 4H); 3,22 (, 2H); 2,90 (m, 6H); 2,40 (m, 2H); 1,55 (m, 4H).

Exemplo 70

Trifluoroacetato de 5-[[(2,4-dicloro-5-metilfenil) sulfonil] metilamino] -N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il) fenil] metil] -N-metil-pentanamida

(sólido branco, rendimento = 99%).

P.f. = 50°C.

Exemplo 71

Trifluoroacetato de N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il) fenil] metil-N-metil-5-[metil[(3-metilfenil) sulfonil] amino] pentanamida

(sólido branco, rendimento = 99%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 10,48 (d, 2H); 7,90 (dd, 2H); 7,52 (m, 6H); 4,66 (d, 2H); 4,01 (s, 4H); 2,93 (m, 5H); 2,62 (d, 3H); 2,41 (m, 5H); 1,53 (m, 4H).

Exemplo 72

Trifluoroacetato de N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il) fenil] metil] -5-[[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil) sulfonil] metilamino] -N-metil-pentanamida

(sólido branco, rendimento = 66%).

P.f. = 60°C.

Exemplo 73

Trifluoroacetato de N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il) fenil]metil-N-metil-5-[metil[(2,3,4-triclorofenil) sulfonyl]amino]pentanamida.

(sólido branco, rendimento = 84%).

P.f. = 70°C.

Exemplo 74

Trifluoroacetato de N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il) fenil]metil-N-metil-5-[metil[(2-nitro-fenil) sulfonyl]amino]pentanamida

(sólido branco, rendimento = 79%).

P.f. = 60°C.

Exemplo 75

Trifluoroacetato de 5-[[[(2,4-diclorofenil)-sulfonyl]metilamino]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il) fenil]metil]-N-metilpentanamida

(sólido branco, rendimento = 99%).

P.f. = 60°C.

Exemplo 76

Trifluoroacetato de 5-[[(2-cloro-3-metilfenil) -
sulfonil]metilamino] -N- [[4- (4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-
il) fenil]metil] -N-metil-pentanamida

(sólido branco, rendimento = 93%).

P.f. = 72°C.

PREPARAÇÃO CLXXXVIII

N- [(4-Cianofenil)metil] -5- [[(2,4-dicloro-3-
metilfenil) sulfonil]metilamino] -N-metil-pentanamida

Operando de forma análoga à da Preparação VIII, partindo de 4-[(metilamino)metil]benzonitrilo, obteve-se o composto esperado nas forma de um óleo incolor (rendimento = 84%).

RMN de ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,83 (m, 3H); 7,65 (m, 1H); 7,39 (d, 2H); 4,60 (d, 2H); 3,22 (m, 2H); 2,85 (m, 6H); 2,50 (s, 3H); 2,38 (m, 2H); 1,53 (m, 4H).

Exemplo 77

N- [[4- [Amino(hidroxiimino)metil] fenil]metil] -5-
[[(2,4-dicloro-3-metil) fenil] sulfonil]metilamino] -N-metil-
pentanamida

Preparou-se uma solução de 2,51 g (5,2 mM) do composto obtido de acordo com a Preparação CLXXXVIII em 56 mL de dimetilsulfóxido e adicionou-se-lhe progressivamente, à temperatura ambiente, 1,90 g (27 mM) de cloridrato de hidroxilamina e 7,5 mL (54 mM) de trietilamina. A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante 30 horas e depois foi vertida sobre 250 mL de água gelada. A mistura foi extraída com acetato de etilo (2 vezes) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com água e depois secadas sobre sulfato de magnésio e concentradas sob pressão reduzida. Obtiveram-se assim 2,47 g do produto esperado na forma de cristais brancos (rendimento = 92%).
P.f. = 74°C.

PREPARAÇÃO CLXXXIX

N-[[4-[[(Acetiloxi)imino]aminometil]fenil]metil]-5-[[(2,4-dicloro-3-metilfenil) sulfonil]metilamino]-N-metil-pentanamida

Preparou-se uma solução de 1 g (1,95 mM) do composto obtido de acordo com o Exemplo 77 em 50 mL de diclorometano e adicionou-se-lhe 0,59 g (5,82 mM) de anidrido acético. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 20 horas e depois foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi tomado em 100 mL de acetato de etilo e a solução obtida foi agitada durante 15 minutos com uma solução aquosa a 5% de carbonato de sódio. A fase aquosa foi eliminada e a fase orgânica foi

lavada com água, depois foi seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. Obteve-se assim 1 g do produto esperado na forma de um óleo incolor (rendimento = 92%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,82 (t, 1H); 7,65 (m, 3H); 7,26 (d, 2H); 6,76 (s large, 2H); 4,56 (d, 2H); 3,20 (m, 2H); 2,80 (m, 6H); 2,50 (s, 3H); 2,36 (m, 2H); 2,12 (s, 3H); 1,52 (m, 4H).

Exemplo 78

Trifluoroacetato de N-[[4-(aminoiminometil)fenil]metil]-5-[[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonil]metil-amino]-N-metilpentanamida

Dissolveu-se 1 g (1,79 mM) do composto obtido de acordo com a Preparação CLXXXIX em 50 mL de metanol e adicionaram-se-lhe 200 mg paládio sobre carbono a 5%. A mistura foi agitada sob atmosfera de hidrogénio, à pressão atmosférica e à temperatura ambiente durante 6 horas. A mistura foi em seguida filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O produto em bruto foi tomado a quente com 10 mL de dioxano. O produto cristalizado por arrefecimento da solução foi separado por filtração e secado sob vácuo. O composto obtido foi em seguida purificado por cromatografia sobre gel de sílica RP 18 utilizando como fase móvel uma mistura de acetonitrilo/água/ácido trifluoroacético (50/49/1; v/v/v). As fracções puras foram concentradas sob pressão reduzida, tomadas

em etanol, concentradas de novo sob pressão reduzida e depois tomadas em solução em água e liofilizadas. Obteve-se assim o produto esperado com um rendimento de 20%.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 9,28 (m, 2H); 9,10 (m, 2H); 7,79 (m, 3H); 7,64 (m, 1H); 7,42 (d, 2H); 4,63 (d, 2H); 3,20 (m, 2H); 2,85 (m, 6H); 2,30 (m, 2H); 1,51 (m, 4H).

Exemplo 79

Fumarato de N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-2-[2-[[4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-sulfonil]metilamino]etoxi]-N-metil-acetamida

Preparou-se uma solução de 1 g do composto obtido de acordo com o exemplo 49 em 20 mL de metanol e adicionaram-se-lhes 2 g de resina IRA 400 básica. A mistura foi agitada durante 10 minutos e depois a resina foi separada por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Obtiveram-se assim 0,68 g de óleo que foi tomado em 2 mL de metanol. Adicionaram-se em seguida 157 mg de ácido fumárico e agitou-se a mistura até à dissolução. Adicionaram-se em seguida 20 mL de éter etílico. Formou-se um óleo que foi separado. Este óleo foi tomado em 10 mL de água, e a solução obtida foi filtrada e depois liofilizada. Obtiveram-se assim 0,78 g do composto esperado na forma de um sólido fino branco (rendimento = 76%).

P.f. = 88°C.

Exemplo 80

N-[[4-(4,5-Di-hidro-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-4-[metil[[2-(trifluorometil)fenil]-sulfonil]amino]-(2*E*)-2-butenamida

Operando de forma análoga à da Preparação VIII, partindo do ácido obtido de acordo com a Preparação XCIV e da amina obtida de acordo com a Preparação CXVI, obteve-se o composto esperado nas forma de um óleo incolor (rendimento = 48 %).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 8,04 (m, 2H); 7,90 (m, 2H); 7,52 (t, 2H); 7,23 (m, 2H); 6,60 (m, 2H); 4,66 et 4,59 (2s, 2H); 4,09 (d, 1H); 4,02 (m, 1H); 3,70 (t, 2H); 3,36 (t, 2H); 3,06 et 3,03 (2s, 3H); 2,99 et 2,72 (2s, 3H); 2,68 (s, 3H).

Exemplo 81

Fumarato de N-[[4-(4,5-di-hidro-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-4-[metil[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]amino]-(2*E*)-2-butenamida

Operando de forma análoga à do Exemplo 79, partindo do composto obtido de acordo com o Exemplo 80, obteve-se o composto esperado na forma de um sólido branco (rendimento = 89 %).

P.f. = 76-78°C.

PREPARAÇÃO CXC

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]-1-oxo-2-butenil]-metilamino]metil]-3-fluorofenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-carboxílico

Operando de forma análoga à da Preparação VII e partindo da amina obtida de acordo com a Preparação CXL, obteve-se o composto esperado na forma de um óleo amarelo (rendimento = 47%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,99 (m, 2H); 7,58 (m, 1H); 7,26 (m, 3H); 6,59 (m, 2H); 4,65 (d, 2H); 4,03 (m, 2H); 3,85 (m, 4H); 3,17 et 2,86 (2s, 3H); 3,00 (s, 3H); 1,20 (s, 9H).

Exemplo 82

Trifluoroacetato de 4-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)-2-fluorofenil]metil]-N-metil-(2E)-2-butenamida

Operando de forma análoga à do Exemplo 1, partindo do composto obtido de acordo com a Preparação CXC, obteve-se o composto esperado na forma de um sólido branco cru (rendimento = 79 %).

P.f. = 80°C.

PREPARAÇÃO CXCI

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[[[(2-clorofenil)sulfonil]metilamino]-1-oxo-2-butenil]metil-amino]metil]-3-fluorofenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-carboxílico

Operando de forma análoga à da Preparação CXC, partindo do ácido obtido de acordo com a Preparação XXXIII, obteve-se o produto esperado na forma de um óleo incolor (rendimento = 69 %).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 8,00 (m, 1H); 7,66 (m, 2H); 7,56 (m, 1H); 7,26 (m, 3H); 6,59 (m, 2H); 4,65 (d, 2H); 4,05 (d, 1H); 3,98 (d, 1H); 3,86 (m, 4H); 3,00 et 2,72 (2s, 3H); 2,83 (d, 3H); 1,20 (s, 9H).

Exemplo 83

Trifluoroacetato de 4-[[[(2-clorofenil)sulfonil]-metilamino]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)-2-fluorofenil]metil]-N-metil-(2E)-2-butenamida

Operando de forma análoga à do Exemplo 1, partindo do composto obtido de acordo com a Preparação CXCI, obteve-se o produto esperado na forma de um sólido branco cru (rendimento = 62 %).

P.f. = 75°C.

PREPARAÇÃO CXCII**4-Metoxi-N,2,6-trimetilbenzenossulfonamida**

Operando de forma análoga à da Preparação V, partindo de cloreto de 4-metoxi-2,6-dimetilbenzenossulfonilo, obteve-se o composto esperado na forma de um sólido branco (rendimento = 96%).

P.f. = 131°C.

PREPARAÇÃO CXCI**Éster etílico do ácido 3-[[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil) sulfonil] metilamino] propanóico**

Operando de forma análoga à da Preparação VI, partindo do composto obtido de acordo com a Preparação CXCI e de 3-bromopropanoato de etilo, obteve-se o produto esperado na forma de um óleo amarelo (rendimento = 97%).

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 6,63 (s, 2H); 4,09 (q, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,45 (t, 2H); 2,74 (s, 3H); 2,62 (m, 2H); 2,60 (s, 6H); 1,23 (t, 3H).

PREPARAÇÃO XCCIV**Ácido 3-[[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil) sulfonil] metilamino] propanóico**

Operando de forma análoga à da Preparação VII,

partindo do composto obtido de acordo com a Preparação CXCI, obteve-se o ácido esperado na forma de um sólido branco (rendimento = 97%).

P.f. = 103°C.

PREPARAÇÃO CXCV

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 4,5-di-hidro-2-[4-[[[3-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]metilamino]-1-oxopropil]metilamino]metil]fenil]-1H-imidazole-1-carboxílico

Operando de forma análoga à da Preparação VIII, partindo do ácido obtido de acordo com a Preparação CXCVI e da amina obtida de acordo com a Preparação IV, obteve-se o produto esperado na forma de um óleo incolor (rendimento = 61%).

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 7,52 (m, 2H); 7,27 (m, 2H); 6,66 (d, 2H); 4,57 (d, 2H); 4,00 (m, 4H); 3,85 (d, 3H); 3,60 (m, 2H); 2,90 (d, 3H); 2,78 (d, 3H); 2,77 (m, 2H); 2,62 (d, 6H); 1,28 (d, 9H).

Exemplo 84

Trifluoroacetato de N-[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-3-[[4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]metilamino]-N-metil-propanamida

Operando de forma análoga à do Exemplo 1, partindo do composto obtido de acordo com a Preparação CXCV, obteve-se o produto esperado na forma de um sólido branco (rendimento = 99%).

P.f. = 59°C.

Operando de forma análoga à das Preparações CXXXVI, I, II, III e IV, partindo de 4-(bromometil)-3-clorobenzonitrilo, obtiveram-se, respectivamente, os 5 compostos seguintes:

PREPARAÇÃO CXCVI

4-Ciano-2-cloro-N-metilbenzenometanamina

(Óleo incolor, rendimento = 89%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,99 (d, 1H); 7,83 (dd, 1H); 7,71 (d, 1H); 3,76 (s, 2H); 2,29 (s, 3H).

PREPARAÇÃO CXCVII

Éster fenilmetílico do ácido [(2-cloro-4-ciano-fenil)metil]metilcarbâmico

(Óleo incolor, rendimento = 99%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 8,00 (s, 1H); 7,80 (m, 1H); 7,25 (m, 6H); 5,10 (d, 2H); 4,59 (s, 2H); 2,94 (s, 3H).

PREPARAÇÃO CXCVIII

Éster fenilmetílico do ácido [[2-cloro-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)fenil]metil]metilcarbâmico

(Óleo incolor, rendimento = 99%).

PREPARAÇÃO CXCIX

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[3-cloro-4-[metil[(fenilmetoxi)carbonil]amino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazole-1-carboxílico

(Óleo amarelo, rendimento = 94%).

RMN de ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,51 (d, 1H); 7,41 (m, 7H); 5,10 (d, 2H); 4,57 (s, 2H); 3,85 (m, 4H); 2,89 (s, 3H); 1,14 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CC

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[3-cloro-4-[(metilamino)metil]fenil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazole-1-carboxílico

(Óleo incolor, rendimento = 11%).

RMN de ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,51 (d, 1H); 7,43 (d, 1H); 7,40 (dd, 1H); 3,85 (m, 4H); 3,74 (s, 2H); 2,31 (s, 3H); 1,19 (s, 9H).

Operando de forma análoga às Preparações VI e VII, partindo da sulfonamida obtida de acordo com a Preparação CXCII e de 5-bromopentanoato de etilo, obtiveram-se os compostos seguintes:

PREPARAÇÃO CCI

Éster etílico do ácido 5-[[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]metilamino]pentanóico

(Óleo incolor, rendimento = 58%).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 6,63 (s, 2H); 4,11 (q, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,10 (t, 2H); 2,70 (s, 3H); 2,61 (s, 6H); 2,24 (t, 2H); 1,55 (m, 4H); 1,25 (t, 3H).

PREPARAÇÃO CCII

Ácido 5-[[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]metilamino]pentanóico

(Sólido pastoso branco, rendimento = 99%).

P.f. = 80-84°C.

PREPARAÇÃO CCIII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[3-cloro-4-[[[5-[[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]metilamino]-1-oxopentil]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-carboxílico

Operando de forma análoga à da Preparação VIII, partindo do ácido obtido de acordo com a Preparação CCII e da amina obtida de acordo com a Preparação CC, obteve-se o produto esperado na forma de um óleo que foi tratado sem purificação adicional.

Exemplo 85

N-[[2-Cloro-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)fenil]metil]-5-[[4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]metil-amino]-N-metil-pentanamida

Adicionaram-se 234 mg (3,7 mM) do composto obtido de acordo com a Preparação CCIII a uma mistura de 1,5 mL de ácido trifluoroacético em 2,5 mL de DCM, agitou-se este meio reaccional durante uma hora à temperatura ambiente e depois concentrou-se esta mistura sob pressão reduzida. O resíduo foi em seguida purificado pro cromatografia sobre gel de sílica eluindo com a ajuda de uma mistura DC/metanol/amoníaco (120/10/0,02). Obtiveram-se assim 186 mg do produto esperado na forma de um óleo incolor (rendimento: 94%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,90 (d, 1H); 7,75 (dd, 1H); 7,18 (s largo, 1H); 7,15 (t, 1H); 6,79 (d, 2H); 4,60 (d, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,61 (s, 4H); 3,01 (t, 2H); 2,94 et 2,82 (2s, 3H); 2,63 et 2,59 (2s, 3H); 2,51 (s, 6H); 2,37 et 2,17 (2t, 2H); 1,48 (m, 4H).

Exemplo 86

Fumarato de N-[[2-cloro-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)fenil]metil]-5-[[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]metilamino]-N-metil-pentanamida

Operando de forma análoga à do Exemplo 79, partindo do composto obtido de acordo com o Exemplo 85, obteve-se o sal esperado na forma de um sólido branco (rendimento = 98 %).

P.f. = 60°C.

PREPARAÇÃO CCIV

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[2-[metil[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]amino]etoxi]acético

Operando de forma análoga à da Preparação VI, partindo do composto obtido de acordo com a Preparação LXXXIX e de (2-iodoetoxi)acetato de *t*-butilo, obteve-se o produto esperado na forma de um óleo incolor (rendimento = 72%).

RMN de ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 8,02 (m, 2H); 7,88 (m, 2H); 3,97 (s, 2H); 3,63 (t, 2H); 3,45 (t, 2H); 2,95 (s, 3H); 1,40 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CCV

**Ácido 2-[2-[metil[[2-(trifluorometil)fenil]sul-
fonil]amino]etoxi]acético**

Operando de forma análoga à da Preparação VII, partindo do composto obtido de acordo com a Preparação CCIV, obteve-se o produto esperado na forma de um óleo incolor (rendimento = 94%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 8,03 (m, 2H); 7,86 (m, 2H); 4,01 (s, 2H); 3,65 (t, 2H); 3,45 (t, 2H); 2,95 (s, 3H).

Exemplo 87

**N-[4-(4,5-Di-hidro-1-metil-1H-imidazol-2-il)-
fenil]metil]-N-metil-2-[2-[metil[[2-(trifluorometil)fenil]-
sulfonil]amino]etoxi]acetamida**

Operando de forma análoga à da Preparação VIII, partindo do ácido obtido de acordo com a Preparação CCV e da amina obtida de acordo com a Preparação CXVI, obteve-se o produto esperado na forma de um óleo amarelo (rendimento = 62%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 8,04 (m, 2H); 7,87 (m, 2H); 7,50 (m, 2H); 7,23 (d, 2H); 4,54 (s, 2H); 4,25 (d, 2H); 3,67 (m, 4H); 3,40 (m, 4H); 2,95 (d, 3H); 2,93 (d, 3H); 2,80 (s, 3H).

Exemplo 88

Fumarato de N-[[4-(4,5-di-hidro-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-[2-[metil[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]amino]etoxi]acetamida

Operando de forma análoga à do Exemplo 79, partindo do composto obtido de acordo com o Exemplo 87, obteve-se o produto esperado na forma de um sólido branco (rendimento = 100%).

P.f. = 62°C.

PREPARAÇÃO CCVI

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[3-cloro-4-[[[[2-[[2-(2-clorofenil)sulfonil]metilamino]etoxi]acetyl]-metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazole-1-carboxílico

Operando de forma análoga à da Preparação VIII, partindo do ácido obtido de acordo com a Preparação CXXXI e da amina obtida de acordo com a Preparação CC, obteve-se o produto esperado na forma de um óleo incolor (rendimento = 41%).

RMN de ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,99 (m, 1H); 7,62 (m, 2H); 7,52 (m, 3H); 7,23 (m, 1H); 4,58 (s, 2H); 4,28 et 4,12 (2s, 2H); 3,85 (s, 4H); 3,58 (m, 2H); 3,42 (m, 2H); 2,91 et 2,86 (2s, 3H); 2,90 et 2,83 (2s, 3H); 1,20 (s, 9H).

Exemplo 89

Trifluoroacetato de N-[[2-cloro-4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-2-[2-[[2-clorofenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]-N-metil-acetamida

Operando de forma análoga à do Exemplo 1, partindo do produto obtido de acordo com a Preparação CCVI, obteve-se o produto esperado na forma de um sólido rosa (rendimento = 99%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 8,08 (m, 1H); 7,99 (m, 2H); 7,68 (m, 2H); 7,57 (m, 1H); 7,53 (d, 1H); 4,67 (d, 2H); 4,32 et 4,12 (2s, 2H); 4,02 (s, 4H); 3,67 et 3,54 (2t, 2H); 3,46 et 3,26 (2t, 2H); 2,98 (s, 3H); 2,90 (s, 3H).

PREPARAÇÃO CCVII

4-Metoxi-2,6,N-trimetil-N-(2-hidroxietil)benzenossulfonamida

Operando de forma análoga à da Preparação V, partindo de cloreto de 2,6-dimetil-4-metoxibenzenossulfonilo e de 2-(N-metilamino)etanol, obteve-se a sulfonamida esperada na forma de um óleo incolor (rendimento = 95%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H); 4,70 (t, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,47 (t, 2H); 3,09 (t, 2H); 2,69 (s, 3H); 2,53 (s, 6H).

Operando de forma análoga à das Preparações CXXII

e LXXVIII, partindo do composto obtido de acordo com a Preparação CCVII, obtiveram-se os 2 compostos seguintes:

PREPARAÇÃO CCVIII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido [2-[[4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sufonil]metilamino]etoxi]acético

(Óleo incolor; rendimento = 94%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H); 3,89 (s, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,55 (t, 2H); 3,21 (t, 2H); 2,70 (s, 3H); 2,50 (s, 6H); 1,41 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CCIX

Ácido [2-[[4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]metilamino]etoxi]acético

(Sólido branco; rendimento = 68%).

P.f. = 85°C.

PREPARAÇÃO CCX

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[3-cloro-4-[[[2-[[4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]metilamino]etoxi]acetil]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-carboxílico

Operando de forma análoga à da Preparação VIII,

partindo dos compostos obtidos de acordo com as Preparações CCIX e CC, obteve-se o produto esperado na forma de um óleo incolor (rendimento = 57%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,55 (d, 1H); 7,41 (dd, 1H); 7,21 (m, 1H); 6,80 (d, 2H); 4,57 (s, 2H); 4,22 et 4,08 (2s, 2H); 3,85 (m, 4H); 3,80 (d, 3H); 3,59 et 3,52 (2t, 2H); 3,27 et 3,16 (2t, 2H); 2,88 et 2,79 (2s, 3H); 2,71 et 2,66 (2s, 3H); 2,53 (s, 6H); 1,20 (s, 9H).

Exemplo 90

Trifluoroacetato de N-[[2-cloro-4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-2-[2-[[4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]metilamino]etoxi]-N-metil-acetamida

Operando de forma análoga à do Exemplo 1, partindo do composto obtido de acordo com a Preparação CCX, obteve-se o produto esperado na forma de um sólido rosa (rendimento = 94%).

P.f. = 65°C.

PREPARAÇÃO CCXI

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido [(4-cianofenil)metil][metil]carbâmico

Operando de forma análoga à da Preparação III, partindo de [(4-cianofenil)metil]metanamina, obteve-se o

produto esperado na forma de um óleo amarelo (rendimento = 92%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,83 (d, 2H); 7,40 (d, 2H); 4,46 (s, 2H); 2,79 (s, 3H); 1,38 (m, 9H).

PREPARAÇÃO CCXII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido [[4-[4,5-dihidro-1-(1-metiletil)-1H-imidazol-2-il]fenil]metil]metilcarbâmico

Operando de forma análoga à da Preparação II, partindo do composto obtido de acordo com a Preparação CCXI e de N-(1-metiletil)-etilenodiamina, obteve-se o produto esperado na forma de um óleo espesso amarelo (rendimento = 99%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,47 (d, 2H); 7,30 (d, 2H); 4,41 (s, 2H); 3,75 (m, 3H); 3,48 (t, 2H); 2,79 (s, 3H); 1,38 (s, 9H); 1,03 (d, 6H).

PREPARAÇÃO CCXIII

1-(1-Metiletil)-2-[4-(metilaminometil)fenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole

Operando de forma análoga à do Exemplo 1, partindo do composto obtido de acordo com a Preparação CCXII, obteve-se o produto esperado na forma de uma pasta amarela (rendimento = 99 %).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 10,5 (s, 1H); 9,15 (s largo,

2H); 7,70 (s, 4H); 4,27 (t, 2H); 4,01 (m, 4H); 3,85 (m, 1H); 2,61 (t, 3H); 1,25 (d, 6H).

Exemplo 91

N-[[4-(4,5-Di-hidro-1-(1-metiletil)-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-2-[2-[[4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-sulfonil]metilamino]etoxi]-N-metil-acetamida

Operando de forma análoga à da Preparação VIII, partindo do ácido obtido de acordo com a Preparação CCIX e da amina obtida de acordo com a Preparação CCXIII, obteve-se o produto esperado na forma de um óleo incolor (rendimento = 36%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,40 (m, 2H); 7,24 (m, 2H); 6,80 (s, 2H); 4,51 (s, 2H); 4,18 e 4,12 (2s, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,66 (m, 5H); 3,30 (m, 4H); 2,80 e 2,77 (2s, 3H); 2,70 e 2,66 (2s, 3H); 2,53 (s, 6H); 0,96 (d, 6H).

Exemplo 92

Fumarato de N-[[4-(4,5-di-hidro-1-(1-metiletil)-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-2-[2-[[4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]metilamino]etoxi]-N-metil-acetamida

Operando de forma análoga à do Exemplo 79, partindo do composto obtido de acordo com o Exemplo 91, obteve-se o produto esperado na forma de um sólido creme (rendimento = 99%).

P.f. = 106°C.

Operando de forma análoga à das Preparações de CCXI a CCXIII, obtiveram-se os 3 compostos seguintes:

PREPARAÇÃO CCXIV

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido [(2-cloro-4-cianofenil)metil]metilcarbâmico

(Sólido branco; rendimento = 72%).

P.f. = 86-87°C.

PREPARAÇÃO CCXV

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido [[2-cloro-4-(4,5-di-hidro-1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]metilcarbâmico

(Óleo amarelo; rendimento = 66%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,56 (s, 1H); 7,51 (d, 1H); 7,22 (d, 1H); 4,49 (s, 2H); 3,73 (t, 2H); 3,38 (t, 2H); 2,84 (s, 3H); 2,71 (s, 3H); 1,40 (d, 9H).

PREPARAÇÃO CCXVI

1-Metil-2-[3-cloro-4-(metilaminometil)fenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole

(Sólido bege; rendimento = 92%).

P.f. = 94-98°C.

Exemplo 93

N-[[2-Cloro-4-(4,5-di-hidro-1-metil-1*H*-imidazol-2-il) fenil]metil]-2-[2-[[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil) sulfonyl]metilamino]etoxi]-N-metil-acetamida

Operando de forma análoga à da Preparação VIII, partindo dos compostos obtidos de acordo com as Preparações CCIX e CCXVI, obteve-se o produto esperado na forma de uma pasta branca (rendimento = 53%).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,60 (s, 1H); 7,50 (m, 1H); 7,25 (d, 1H); 6,80 (d, 2H); 4,57 (s, 2H); 4,27 e 4,08 (2s, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,70 (t, 2H); 3,60 (t, 2H); 3,40 (t, 2H); 3,25 (t, 2H); 2,92 e 2,81 (2s, 3H); 2,74 (s, 3H); 2,71 e 2,64 (2s, 3H); 2,51 (d, 6H).

Exemplo 94

Fumarato de N-[[2-cloro-4-(4,5-di-hidro-1-metil-1*H*-imidazol-2-il) fenil]metil]-2-[2-[[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil) sulfonyl]metilamino]etoxi]-N-metil-acetamida

Operando de forma análoga à do Exemplo 79, partindo do composto obtido de acordo com o Exemplo 93, obteve-se o produto esperado na forma de um sólido branco (rendimento = 99%).

P.f. = 65-68°C.

Exemplo 95

N-[[2-Cloro-4-(4,5-di-hidro-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-[2-[metil[[2-(trifluorometil)-fenil]sulfonil]amino]etoxi]acetamida

Operando de forma análoga à da Preparação VIII, partindo dos compostos obtidos de acordo com as Preparações CCV e CCXVI, obteve-se o produto esperado na forma de um óleo branco (rendimento = 41%).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 8,01 (m, 2H); 7,86 (m, 2H); 7,64 (s, 1H); 7,49 (m, 1H); 7,30 (m, 1H); 4,60 (s, 2H); 4,33 e 4,16 (2s, 2H); 3,70 (m, 4H); 3,49 (m, 4H); 2,97 e 2,89 (2s, 3H); 2,96 e 2,84 (2s, 3H); 2,79 e 2,76 (2s, 3H).

Exemplo 96

Fumarato de N-[[2-cloro-4-(4,5-di-hidro-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-[2-[metil[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]amino]etoxi]acetamida

Operando de forma análoga à do Exemplo 79, partindo do composto obtido de acordo com o Exemplo 95, obteve-se o produto esperado na forma de um sólido branco (rendimento = 99%).

P.f. = 55°C.

Operando de forma análoga à das Preparações de CCVII a CCIX, obtiveram-se os 3 compostos seguintes:

PREPARAÇÃO CCXVII**2-Ciano-N-metil-N-(2-hidroxietil)benzenossulfonamida**

(Óleo branco, rendimento = 90 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,93 (d, 1H); 7,88 (d, 1H); 7,85 (m, 2H); 4,80 (s, 1H); 3,50 (q, 2H); 3,24 (t, 2H); 2,87 (s, 3H).

PREPARAÇÃO CCXVIII**Éster 1,1-dimetiletílico do ácido [2-[(2-cianofenil)sulfonil]metilamino]etoxi]acético**

(Óleo amarelo; rendimento = 87%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 8,13 (d, 1H); 8,02 (d, 1H); 7,90 (m, 2H); 3,90 (s, 2H); 3,59 (t, 2H); 3,37 (t, 2H); 2,90 (s, 3H); 1,41 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CCXIX**Ácido [2-[(2-cianofenil)sulfonil] metilamino]etoxi]acético**

(Sólido branco; rendimento = 99%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 8,13 (d, 1H); 8,02 (d, 1H); 7,80 (m, 2H); 3,93 (s, 2H); 3,60 (t, 2H); 3,77 (t, 2H); 2,90 (s, 3H).

Exemplo 97

**2-[2-[[2-Cianofenil)sulfonil]metilamino]etoxi]-
N-[[4-(4,5-di-hidro-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)fenil]metil]-
N-metil-acetamida**

Operando de forma análoga à da Preparação VIII, partindo dos compostos obtidos de acordo com as Preparações CXVI e CCXIX, obteve-se o produto esperado na forma de um óleo amarelo (rendimento = 57%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 8,11 (m, 2H); 7,88 (m, 2H); 7,50 (m, 2H); 7,28 (m, 2H); 4,51 (s, 2H); 4,20 e 4,13 (2s, 2H); 3,60 (m, 4H); 3,40 (m, 4H); 2,90 e 2,87 (2s, 3H); 2,85 e 2,78 (2s, 3H); 2,70 (s, 3H).

Exemplo 98

**Fumarato de 2-[2-[[2-cianofenil)sulfonil] metil-
amino]etoxi]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1-metil-1*H*-imidazol-2-
il)fenil]metil]-N-metil-acetamida.**

Operando de forma análoga à do Exemplo 79, partindo do composto obtido de acordo com o Exemplo 97, obteve-se o produto esperado na forma de um sólido branco (rendimento = 90%).

P.f. = 59°C.

Operando de forma análoga à das Preparações de CCVII a CCIX, obtiveram-se os 3 compostos seguintes:

PREPARAÇÃO CCXX**2-Cloro-4-metoxi-N-metil-N-(2-hidroxietil)benzenossulfonamida**

(Óleo incolor, rendimento = 99%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,90 (d, 1H); 7,24 (d, 1H); 7,06 (dd, 1H); 4,76 (t, 1H); 3,86 (s, 3H); 3,52 (q, 2H); 3,19 (t, 2H); 2,84 (s, 3H).

PREPARAÇÃO CCXXI**Éster 1,1-dimetiletílico do ácido [2-[(2-cloro-4-metoxifenil)sulfonil]metilamino]etoxi]acético**

(Óleo incolor; rendimento = 96%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,90 (d, 1H); 7,24 (d, 1H); 7,06 (dd, 1H); 4,03 (s, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,58 (t, 2H); 3,34 (t, 2H); 2,85 (s, 3H); 1,42 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CCXXII**Ácido [2-[(2-cloro-4-metoxifenil)sulfonil]metilamino]etoxi]acético**

(Óleo incolor; rendimento = 99%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,91 (d, 1H); 7,24 (d, 1H); 7,07 (dd, 1H); 3,99 (s, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,60 (t, 2H); 3,34 (t, 2H); 2,84 (s, 3H).

Operando de forma análoga à dos Exemplos 97 e 98, partindo do ácido obtido de acordo com a Preparação CCXXII, obtiveram-se os 2 compostos seguintes:

Exemplo 99

2-[2-[[(2-Cloro-4-metoxifenil) sulfonil]metil-amino]etoxi]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(Óleo incolor; rendimento = 27%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,91 (d, 1H); 7,48 (m, 2H); 7,24 (m, 3H); 7,10 (dd, 1H); 4,52 (s, 2H); 4,23 e 4,18 (2s, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,68 (m, 4H); 3,39 (m, 4H); 2,87 e 2,81 (2s, 3H); 2,84 e 2,80 (2s, 3H); 2,69 (s, 3H).

Exemplo 100

Fumarato de 2-[2-[[(2-cloro-4-metoxifenil) sulfonil]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(Sólido branco; rendimento = 87%).

P.f. = 50°C.

PREPARAÇÃO CCXXIII

N-(2-cianoetil)-N-metil-2-(trifluorometil)benzenossulfonamida

Operando de forma análoga à da Preparação V, partindo de cloreto de 2-(trifluorometil)benzenossulfonilo e de 3-(metilamino)propionitrilo, obteve-se o produto esperado na forma de um óleo amarelo (rendimento = 98%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 8,02 (m, 2H); 7,90 (m, 2H); 3,55 (t, 2H); 2,29 (s, 3H); 2,86 (t, 2H).

PREPARAÇÃO CCXXIV

Ácido 3-[metil[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonylamino]propanóico

Misturaram-se 140 mg (0,48 mM) do composto obtido de acordo com a Preparação CCXIII com 3 mL de ácido clorídrico a 10 N e agitou-se esta mistura sob refluxo suave durante 3 horas. A mistura reaccional foi em seguida arrefecida, diluída com água, neutralizada parcialmente até pH 2 com hidróxido de sódio aquoso e depois extraída com 25 mL de acetato de etilo. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e depois concentrada sob pressão reduzida. Obteve-se assim o ácido esperado na forma de um óleo incolor (rendimento = 64%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 8,01 (m, 2H); 7,91 (m, 2H); 3,46 (t, 2H); 2,89 (s, 3H); 2,50 (t, 2H).

Operando de forma análoga à da Preparação VIII e à do Exemplo 1, partindo do ácido obtido de acordo com a Preparação CCXXIV, obtiveram-se os 2 compostos seguintes:

PREPARAÇÃO CCXXV

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 4,5-di-hidro-2-[4-[[metil[3-[metil[[2-(trifluorometil) fenil] sulfonil]-amino]-1-oxopropil] amino]metil] fenil]-1*H*-imidazole-1-carboxílico

(Sólido branco; rendimento = 74 %).

P.f. = 50°C.

Exemplo 101

Trifluoroacetato de N-[[4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il) fenil]metil-N-metil-3-[metil[[2-(trifluorometil) fenil] sulfonil] amino]propanamida

(Sólido branco, rendimento = 81%).

P.f. = 56°C.

PREPARAÇÃO CCXXVI

N-[(4-Cianofenil)metil]-N-metil-2-[2-[metil[[2-(trifluorometil) fenil] sulfonil] amino]etoxi]acetamida

Operando de forma análoga à da Preparação VIII, partindo do ácido obtido de acordo com a Preparação CCV e de 4-(metilaminometil)benzonitrilo, obteve-se o produto esperado na forma de um óleo amarelo (rendimento = 62%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 8,04 (m, 2H); 7,87 (m, 4H); 7,43 (d, 2H); 4,59 (s, 2H); 4,28 e 4,17 (2s, 2H); 3,67 (m, 2H); 3,46 e 3,40 (2t, 2H); 2,95 e 2,90 (2s, 3H); 2,89 e 2,78 (2s, 3H).

Exemplo 102

N-([4-(1-Etil-4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil)-N-metil-2-[2-[metil[[2-(trifluorometil)fenil]-sulfonil]amino]etoxi]acetamida

Operando de forma análoga à da Preparação II, partindo do composto obtido de acordo com a Preparação CCXXVI e de N-etiletilenodiamina, obteve-se o produto esperado na forma de um óleo incolor (rendimento = 19%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 8,01 (m, 2H); 7,87 (m, 2H); 7,45 (m, 2H); 7,28 (d, 2H); 4,53 (s, 2H); 4,27 e 4,20 (2s, 2H); 3,70 (m, 4H); 3,40 (m, 4H); 3,01 (q, 2H); 2,98 e 2,95 (2s, 3H); 2,93 e 2,79 (2s, 3H); 0,99 (t, 3H).

Exemplo 103

N-[[4-[1-(1-Metiletil)-4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il]fenil]metil]-N-metil-2-[2-[metil[[2-(trifluorometil)-fenil]sulfonil]amino]etoxi]acetamida

Operando de forma análoga à do Exemplo 102, partindo de N-(1-metiletil)etilenodiamina, obteve-se o produto esperado na forma de um óleo (rendimento = 54%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 8,04 (m, 2H); 7,89 (m, 2H); 7,45 (m, 2H); 7,28 (d, 2H); 4,53 (s, 2H); 4,27 e 4,20 (2s, 2H); 3,67 (m, 5H); 3,48 (m, 2H); 3,30 (m, 2H); 2,95 e 2,93 (2s, 3H); 2,88 e 2,80 (2s, 3H); 0,99 (d, 6H).

PREPARAÇÃO CCXXVII

N-[(4-Cianofenil)metil]-N-metil-2-[2-[metil[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]amino]etoxi]acetamida

Operando de forma análoga à da Preparação CCXXVI, partindo do ácido obtido de acordo com a Preparação CCIX, obteve-se o produto esperado na forma de um óleo incolor (rendimento = 95%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,81 (d, 2H); 7,37 (d, 2H); 6,80 (d, 2H); 4,57 (s, 2H); 4,20 e 4,10 (2s, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,45 (m, 2H); 3,24 e 3,15 (2t, 2H); 2,85 e 2,76 (2s, 3H); 2,71 e 2,65 (2s, 3H); 2,53 (s, 6H).

PREPARAÇÃO CCXXVIII

N-[[4-(Aminotioxometil)fenil]-N-metil]-N-metil-2-[2-[metil[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]amino]etoxi]acetamida

Preparou-se uma solução de 1,655 g (5 mM) do composto obtido de acordo com a Preparação CCXXVII em 50 mL de piridina e adicionaram-se-lhe 2,09 mL (25 mM) de trietilamina. Introduziu-se em seguida nesta solução sulfureto

de hidrogénio gasoso que se fez borbulhar durante 10 minutos. A solução, amarela ao princípio, tomou uma coloração verde. A mistura reaccional foi em seguida agitada durante 6 horas à temperatura ambiente e depois diluída com 200 mL de acetato de etilo. A solução obtida foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi tomado em 200 mL de tolueno e a solução foi seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. Obtiveram-se assim 1,5 g do produto esperado na forma de uma pasta amarela (rendimento = 84%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 9,82 (m largo, 1H); 9,45 (m largo, 1H); 7,87 (m, 2H); 7,20 (m, 2H); 6,79 (d, 2H); 4,51 (s, 2H); 4,18 e 4,12 (2s, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,56 (m, 2H); 3,24 (m, 2H); 2,82 e 2,76 (2s, 3H); 2,71 e 2,68 (s, 3H); 2,53 (s, 6H).

PREPARAÇÃO CCXXIX

N-[[4-[Imino(metiltio)metil]fenil]metil]-N-metil-2-[2-[metil[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]amino]etoxi]acetamida

Dissolveram-se 1,5 g (3,04 mM) do composto obtido de acordo com a Preparação CCXXVIII em 5 mL de acetona e adicionaram-se-lhes 3 mL de iodeto de metilo. A mistura foi aquecida até refluxo durante 1 hora e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi tomado em 50 mL de DCM e a solução foi lavada com uma solução de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi secada e depois concentrada sob

pressão reduzida. Obteve-se assim o produto esperado, utilizado sem outra purificação (rendimento = 98%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 10,25 (m, 1H); 7,78 (m, 2H); 7,27 (m, 2H); 6,79 (d, 2H); 4,53 (s, 2H); 4,18 e 4,12 (2s, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,54 (m, 2H); 3,24 e 3,18 (2t, 2H); 2,85 e 2,77 (2s, 3H); 2,71 e 2,67 (2s, 3H); 2,58 (s, 6H); 2,40 (s, 3H).

Exemplo 104

N-[[4-(1H-1,2,4-Triazol-5-il)fenil]metil]-N-metil-2-[2-[metil[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]amino]etoxi]acetamida

Preparou-se uma solução de 1,5 g (2,96 mM) do composto obtido de acordo com a Preparação CCXXIX em 16,5 mL de etanol, depois adicionaram-se 324 mg (5,4 mM) de formil-hidrazina, 279 mg (2,63 mM) de trietilamina e 35 μL de ácido sulfúrico. A mistura reaccional foi aquecida até refluxo durante 2 horas e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi tomado numa solução em DCM, lavado duas vezes com água, secado sobre sulfato de magnésio e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado uma primeira vez sobre uma coluna de sílica eluindo com a ajuda de uma mistura de tolueno/isopropanol (9/1; v/v), e depois uma segunda vez por cromatografia em fase inversa sobre sílica enxertada com RP18, eluindo com uma mistura de acetonitrilo/água (4/6; v/v). O produto puro foi obtido por liofilização das fracções puras. Obtiveram-se assim 340 mg

do produto esperado na forma de um sólido em flocos verde (rendimento = 23%).

P.f. = 60°C.

PREPARAÇÃO CCXXX

N-Metil-2,4-dinitrobenzenossulfonamida.

Operando de forma análoga à da Preparação V, partindo de cloreto de 2,4-dinitro-benzenossulfonilo, obteve-se o produto esperado na forma de um sólido amarelo (rendimento = 76%).

P.f. = 155°C.

PREPARAÇÃO CCXXXI

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 4-[(2,4-dinitrofenil)sulfonil]metilamino]-2-butenóico

Operando de forma análoga à da Preparação VI, partindo do composto obtido de acordo com a Preparação CCXXX e de éster *t*-butílico do ácido 4-bromo-2-butenóico, obteve-se o produto esperado na forma de um sólido amarelo (rendimento = 82%).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,50 (dd, 1H); 8,48 (m, 1H); 8,25 (d, 1H); 6,69 (dt, 1H); 5,92 (dt, 1H); 4,04 (dd, 2H); 2,93 (s, 3H); 1,48 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CCXXXII

**Ácido 4-[[(2,4-dinitrofenil) sulfonil] metilamino] -
2-butenóico**

Operando de forma análoga à da Preparação LXXVIII, partindo do éster obtido de acordo com a Preparação CCXXXI, obteve-se o produto esperado na forma de um sólido amarelo pálido (rendimento = 99%).

P.f. = 174°C.

PREPARAÇÃO CCXXXIII

**Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[(2E)-4-
[[(2,4-dinitrofenil) sulfonil] metilamino] -1-oxo-2-butenil] -
metilamino] metil] fenil] -4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-
carboxílico**

Operando de forma análoga à da Preparação VIII, partindo do ácido obtido de acordo com a Preparação CCXXXII e da amina obtida de acordo com a Preparação IV, obteve-se o produto esperado na forma de um sólido amarelo (rendimento = 88%).

P.f. = 78°C.

PREPARAÇÃO CCXXXIV

**Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 4,5-di-hidro-2-
[4-[[metil [(2E)-4- (metilamino) -1-oxo-2-butenil] amino] me-
til] fenil] -1H-imidazole-1-carboxílico**

Dissolveu-se 1 g (1,62 mM) do composto obtido de acordo com a Preparação CCXXXIII em 18 mL de DCM e adicionaram-se 672 mg (4,9 mM) de carbonato de potássio e 167 µL (1,62 mM) de tiofenol. A mistura foi agitada durante 1,5 horas à temperatura ambiente, e diluída com 25 mL de DCM. Esta fase orgânica foi lavada com água 3 vezes, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com a ajuda de uma mistura DCM/metanol (9/1; v/v). Obtiveram-se assim 560 mg do produto esperado na forma de um óleo amarelo (rendimento = 89%).

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 7,49 (dd, 2H); 7,22 (dd, 2H); 6,96 (m, 1H); 6,47 (dd, 1H); 4,65 (d, 2H); 3,97 (m, 4H); 3,40 (m, 2H); 2,98 e 2,96 (2s, 3H); 2,49 e 2,42 (2s, 3H); 1,29 e 1,25 (2s, 9H).

Operando de forma análoga à da Preparação V, partindo da amina obtida de acordo com a Preparação CCXXXVI e de diferentes cloretos de benzenossulfonilo, obtiveram-se os compostos seguintes:

PREPARAÇÃO CCXXXV

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[[[(2-cloro-4-fluorofenil)sulfonil]metilamino]-1-oxo-2-butenil]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-carboxílico

(Óleo incolor, rendimento = 59%).

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,13 (m, 1H); 7,50 (m, 2H); 7,25 (m, 4H); 6,79 (m, 1H); 6,51 (dd, 1H); 4,66 e 4,59 (2s, 2H); 4,10 e 4,01 (2d, 2H); 4,00 (m, 4H); 2,99 e 2,95 (2s, 3H); 2,86 e 2,75 (2s, 3H); 1,30 (d, 9H).

PREPARAÇÃO CCXXXVI

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[[[2,6-dicloro-4-trifluorometil)fenil]sulfonil]metilamino]-1-oxo-2-butenil]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-carboxílico

(Óleo incolor; rendimento = 73%).

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 7,70 (d, 2H); 7,50 (m, 2H); 7,24 (m, 2H); 6,84 (m, 1H); 6,55 (dd, 1H); 4,66 e 4,59 (2s, 2H); 4,18 e 4,07 (2d, 2H); 4,00 (m, 4H); 3,00 e 2,96 (2s, 3H); 2,97 e 2,84 (2s, 3H); 1,27 (d, 9H).

PREPARAÇÃO CCXXXVII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[[[2,6-difluorofenil]sulfonil]metilamino]-1-oxo-2-butenil]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-carboxílico

(Óleo incolor; rendimento = 61%).

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 7,52 (m, 3H); 7,27 (m, 2H); 7,02 (m, 2H); 6,85 (m, 1H); 6,53 (dd, 1H); 4,66 e 4,59 (2s,

2H); 4,09 e 4,01 (2d, 2H); 3,98 (m, 4H); 2,99 e 2,94 (2s, 3H); 2,95 e 2,82 (2s, 3H); 1,27 (d, 9H).

PREPARAÇÃO CCXXXVIII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[[[(2-nitrofenil)sulfonyl]metilamino]-1-oxo-2-butenil]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-carboxílico

PREPARAÇÃO CCXXXIX

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[[[(2,4,6-trimetilfenil)sulfonyl]metilamino]-1-oxo-2-butenil]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-carboxílico

(Pasta branca; rendimento = 69%).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,49 (dd, 2H); 7,25 (dd, 2H); 6,93 (d, 2H); 6,77 (m, 1H); 6,53 (dd, 1H); 4,65 e 4,57 (2s, 2H); 4,06 e 3,85 (2d, 2H); 3,94 (m, 4H); 2,98 e 2,94 (2s, 3H); 2,71 e 2,57 (2s, 3H); 2,61 (s, 6H); 2,29 e 2,28 (2s, 3H); 1,25 (d, 9H).

PREPARAÇÃO CCXL

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[[[(2,5-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]-1-oxo-2-butenil]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-carboxílico

(Óleo incolor; rendimento = 63%).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,05 (m, 1H); 7,46 (m, 4H); 7,27 (d, 1H); 7,17 (d, 1H); 6,81 (m, 1H); 6,50 (dd, 1H); 4,66 e 4,59 (2s, 2H); 4,12 e 4,04 (2d, 2H); 4,01 (m, 4H); 2,99 e 2,95 (2s, 3H); 2,89 e 2,78 (2s, 3H); 1,27 (d, 9H).

PREPARAÇÃO CCXLI

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[[[(2,4-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]-1-oxo-2-butenil]-metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-carboxílico

(Óleo incolor; rendimento = 48%).

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,05 (t, 1H); 7,54 (m, 3H); 7,37 (m, 1H); 7,27 (d, 1H); 7,20 (d, 1H); 6,83 (m, 1H); 6,50 (dd, 1H); 4,66 e 4,56 (2s, 2H); 4,10 e 3,99 (2d, 2H); 3,96 (m, 4H); 2,99 e 2,95 (2s, 3H); 2,86 e 2,75 (2s, 3H); 1,27 (d, 9H).

PREPARAÇÃO CCXLII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[[[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonyl]metilamino]-1-oxo-2-butenil]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-carboxílico

(Óleo incolor; rendimento = 69%).

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 7,84 (t, 1H); 7,50 (m, 3H);

7,26 (m, 3H); 6,82 (m, 1H); 6,54 (dd, 1H); 4,66 e 4,58 (2s, 2H); 3,97 (m, 6H); 3,01 e 2,94 (2s, 3H); 2,82 e 2,70 (2s, 3H); 2,67 e 2,63 (2s, 3H); 1,27 (d, 9H).

PREPARAÇÃO CCXLIII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[[[(2-cianofenil)sulfonil]metilamino]-1-oxo-2-butenil]-metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-carboxílico

(Sólido amarelo; rendimento = 67%).

P.f. = 64°C.

PREPARAÇÃO CCXLIV

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[[[(2-cloro-4-metoxifenil)sulfonil]metilamino]-1-oxo-2-butenil]metilaminolmetil]fenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-carboxílico

(Sólido amarelo; rendimento = 78%).

P.f. = 58°C.

PREPARAÇÃO CCXLV

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[[[(2,4-dicloro-5-metilfenil)sulfonil]metilamino]-1-oxo-2-butenil]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-carboxílico

(Sólido branco cru; rendimento = 75%).

P.f. = 70°C.

PREPARAÇÃO CCXLVI

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[[[(2,3,4-triclorofenil)sulfonyl]metilamino]-1-oxo-2-butenil]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-carboxílico

(Sólido branco cru; rendimento = 78%).

P.f. = 66°C.

PREPARAÇÃO CCXLVII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[[[(2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)sulfonyl]metilamino]-1-oxo-2-butenil]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-carboxílico

(Sólido branco; rendimento = 81%).

P.f. = 50°C.

PREPARAÇÃO CCXLVIII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[[[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)sulfonyl]metilamino]-1-oxo-2-butenil]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-carboxílico

(Sólido branco; rendimento = 62%).

P.f. = 50°C.

PREPARAÇÃO CCXLIX

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[[[(2,6-dimetil-4-metoxifenil)sulfonil]metilamino]-1-oxo-2-butenil]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-carboxílico

(Sólido branco; rendimento = 75%).

P.f. = 50°C.

Operando de forma análoga à do Exemplo 1, partindo dos compostos obtidos de acordo com as Preparações de CCXXXV a CCXLIX, obtiveram-se os produtos seguintes:

Exemplo 105

Trifluoroacetato de (2E)-4-[[[(2-cloro-4-fluorofenil)sulfonil]metilamino]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-butenamida

(Pasta rosa; rendimento = 99%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 10,48 (s, 2H); 8,09 (m, 1H); 7,91 (m, 2H); 7,78 (m, 1H); 7,49 (m, 3H); 6,61 (m, 2H); 4,76 e 4,66 (2s, 2H); 4,05 (m, 2H); 4,01 (s, 4H); 3,09 e 3,03 (2s, 3H); 2,96 e 2,90 (2s, 3H).

Exemplo 106

Trifluoroacetato de (2E)-4-[[[12,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]metilamino]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-butenamida

(sólido branco; rendimento = 99%).

P.f. = 62°C.

Exemplo 107

Trifluoroacetato de (2E)-4-[[[2,6-difluorofenil]-sulfonil]metilamino]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-butenamida

(Pasta rosa; rendimento = 99%).

RMN de ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 10,49 (s, 2H); 7,90 (m, 2H); 7,80 (m, 1H); 7,47 (d, 2H); 7,32 (m, 2H); 6,60 (m, 2H); 4,76 e 4,66 (2s, 2H); 4,04 e 3,94 (2d, 2H); 4,01 (s, 4H); 3,03 e 2,90 (2s, 3H); 2,86 e 2,71 (2s, 3H).

Exemplo 108

Trifluoroacetato de (2E)-4-[[[2-nitrofenil]sulfonil]metilamino]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-butenamida

(Pasta rosa; rendimento = 94%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 10,54 (s, 2H); 7,94 (m, 6H); 7,48 (m, 2H); 6,60 (m, 2H); 4,74 e 4,65 (2s, 2H); 4,08 e 3,99 (2d, 2H); 4,01 (s, 4H); 3,01 e 2,89 (2s, 3H); 2,87 e 2,72 (2s, 3H).

Exemplo 109

Trifluoroacetato de (2E)-4-[[(2,4,6-trimetilfenil)sulfonil]metilamino]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-butenamida

(Sólido branco; rendimento = 78%).

P.f. = 64°C.

Exemplo 110

Trifluoroacetato de (2E)-4-[[(2,5-diclorofenil)sulfonil]metilamino]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-butenamida

(Sólido branco; rendimento = 99%).

P.f. = 65°C.

Exemplo 111

Trifluoroacetato de (2E)-4-[[(2,4-diclorofenil)sulfonil]metilamino]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-butenamida

(Sólido branco; rendimento = 99%).

P.f. = 65°C.

Exemplo 112

Trifluoroacetato de (2E)-4-[[(3-cloro-2-metil-fenil) sulfonil]metilamino]-N-[[4-(4,5di-hidro-1H-imidazol-2-il) fenil]metil]-N-metil-2-butenamida

(Sólido branco; rendimento = 99%).

P.f. = 64°C.

Exemplo 113

Trifluoroacetato de (2E)-4-[[(2-cianofenil) sulfonil]metilamino]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il) fenil]metil]-N-metil-2-butenamida

(Sólido branco; rendimento = 99%).

P.f. = 60°C.

Exemplo 114

Trifluoroacetato de (2E)-4-[[(2-cloro-4-metoxifenil) sulfonil]metilamino]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il) fenil]metil]-N-metil-2-butenamida

(Sólido branco; rendimento = 90%).

P.f. = 68°C.

Exemplo 115

Trifluoroacetato de (2E)-4-[[(2,4-dicloro-5-metilfenil) sulfonil]metilamino]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il) fenil]metil]-N-metil-2-butenamida

(Sólido branco; rendimento = 99%).

P.f. = 79°C.

Exemplo 116

Trifluoroacetato de (2E)-4-[[(2,3,4-tricloro-fenil) sulfonil]metilamino]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il) fenil]metil]-N-metil-2-butenamida

(Sólido branco; rendimento = 90%).

P.f. = 87°C.

Exemplo 117

Trifluoroacetato de (2E)-4-[[[2-cloro-4-(trifluorometoxi) fenil] sulfonil]metilamino]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il) fenil]metil]-N-metil-2-butenamida

(Sólido branco; rendimento = 99%).

P.f. = 68°C.

Exemplo 118

Trifluoroacetato de (2E)-4-[[[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]metilamino]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-butenamida

(Sólido branco; rendimento = 99%).

P.f. = 50°C.

Exemplo 119

Trifluoroacetato de (2E)-4-[[[4-metoxi-2,6-dimetilfenil]sulfonil]metilamino]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-butenamida

(Sólido branco; rendimento = 99%).

P.f. = 50°C.

Operando de forma análoga à da Preparação V, partindo da amina obtida de acordo com a Preparação CLXXIX e de diferentes cloretos de benzenossulfonilo, obtiveram-se os compostos seguintes:

PREPARAÇÃO CCL

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[5-[[[2-cloro-4-metoxifenil]sulfonil]metilamino]-1-oxopentil]-metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-carboxílico

(Sólido branco; rendimento = 32%).

P.f. = 60°C.

PREPARAÇÃO CCLI

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[5-[[4-metoxi-2-metilfenil)sulfonil]metilamino]-1-oxopentil]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazole-1-carboxílico

(Óleo incolor; rendimento = 24%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,73 (t, 1H); 7,42 (m, 2H); 7,20 (m, 2H); 6,93 (m, 2H); 4,56 (d, 2H); 3,86 (s, 4H); 3,81 (s, 3H); 3,04 (m, 2H); 2,88 e 2,80 (2s, 3H); 2,68 e 2,65 (2s, 3H); 2,48 (m, 2H); 1,50 (m, 4H); 1,17 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CCLII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[5-[[[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)sulfonil]metilamino]-1-oxopentil]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazole-1-carboxílico

(Óleo incolor; rendimento = 30%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,88 (t, 1H); 7,44 (m, 4H); 7,20 (m, 2H); 4,59 e 4,52 (2s, 2H); 3,83 (m, 4H); 3,14 (m, 2H); 2,89 e 2,81 (2s, 3H); 2,76 e 2,74 (2s, 3H); 2,55 e 2,51 (2s, 3H); 2,50 (m, 2H); 1,52 (m, 4H); 1,17 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CCLIII

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[5-[[[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]metilamino]-1-oxopentil]metilamino]metil]fenil]-4,5-di-hidro-1H-imidazole-1-carboxílico

(Óleo incolor; rendimento = 35%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,95 (t, 1H); 7,41 (m, 4H); 7,22 (m, 2H); 4,59 e 4,52 (2s, 2H); 3,91. (s, 3H); 3,83 (m, 4H); 3,16 (m, 2H); 2,89 e 2,81 (2s, 3H); 2,78 e 2,76 (2s, 3H); 2,36 (m, 2H); 1,48 (m, 4H); 1,17 (s, 9H).

Operando de forma análoga à do Exemplo 1, partindo dos compostos obtidos de acordo com as Preparações de CCL a CCLIII, obtiveram-se os produtos seguintes:

Exemplo 120

Trifluoroacetato de 5-[[[2-cloro-4-metoxifenil]-sulfonil]metilamino]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-pentanamida

(Óleo amarelo; rendimento = 97%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 10,50 (d, 2H); 7,90 (m, 3H); 7,45 (d, 2H); 7,26 (s, 1H); 7,11 1 (m, 1H); 4,69 e 4,60 (2s, 2H); 4,00 (s, 4H); 3,86 (s, 3H); 3,14 (m, 2H); 2,95 e 2,82 (2s, 3H); 2,75 e 2,72 (2s, 3H); 2,49 e 2,30 (2m, 2H); 1,52 (m, 4H).

Exemplo 121

Trifluoroacetato de 5-[[(4-metoxi-2-metilfenil)-sulfonil]metilamino]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-pentanamida

(Óleo incolor; rendimento = 94%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 10,52 (d, 2H); 7,90 (m, 2H); 7,70 (m, 1H); 7,47 (m, 2H); 6,90 (m, 2H); 4,68 e 4,60 (2s, 2H); 4,01 (s, 4H); 3,81 (s, 3H); 3,07 (m, 2H); 2,94 e 2,82 (2s, 3H); 2,68 e 2,64 (2s, 3H); 2,50 (s, 3H); 2,49 e 2,39 (2t, 2H); 1,52 (m, 4H).

Exemplo 122

Trifluoroacetato de 5-[[[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]metilamino]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-pentanamida

(Pasta vermelha; rendimento = 99%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 10,49 (d, 2H); 7,89 (m, 3H); 7,44 (m, 4H); 4,69 e 4,60 (2s, 2H); 4,00 (s, 4H); 3,14 (m, 2H); 2,95 e 2,82 (2s, 3H); 2,76 e 2,73 (2s, 3H); 2,57 e 2,55 (2s, 3H); 2,44 e 2,38 (2m, 2H); 1,50 (m, 4H).

Exemplo 123

Trifluoroacetato de 5-[[[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]metilamino]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-pentanamida

(Pasta rosa; rendimento = 99%).

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 10,50 (d, 2H); 7,90 (m, 3H); 7,40 (m, 4H); 4,69 e 4,60 (2s, 2H); 4,00 (s, 4H); 3,92 (s, 3H); 3,19 (m, 2H); 2,96 e 2,83 (2s, 3H); 2,78 e 2,75 (2s, 3H); 2,49 e 2,45 (2m, 2H); 1,53 (m, 4H).

Operando de forma análoga à da Preparação V, partindo da amina obtida de acordo com a Preparação CLII e de diferentes cloretos de benzenossulfonilo, obtiveram-se os compostos seguintes:

PREPARAÇÃO CCLIV

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[2-[[(2-cloro-4-metoxifenil) sulfonil] metilamino] etoxi] acetil] metilamino] metil] fenil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazole-1-carboxílico.

(Óleo incolor; rendimento = 64%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,89 (m, 1H); 7,42 (m, 2H); 7,22 (m, 3H); 7,05 (dd, 1H); 4,52 (s, 2H); 4,22 e 4,18 (2s, 2H); 3,82 (m, 4H); 3,79 (s, 3H); 3,60 (m, 2H); 3,39 (m, 2H); 2,85 e 2,76 (2s, 3H); 2,84 e 2,82 (2s, 3H); 1,18 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CCLV

Éster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[4-[[[2-[[(4-metoxi-2-metilfenil) sulfonil] metilamino] etoxi] acetil] metilamino] metil] fenil]-4,5-di-hidro-1*H*-imidazole-1-carboxílico.

(Óleo incolor; rendimento = 53%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,74 (m, 1H); 7,44 (m, 2H); 7,23 (d, 2H); 6,92 (m, 2H); 4,51 (s, 2H); 4,20 e 4,17 (2s, 2H); 3,84 (m, 4H); 3,81 (s, 3H); 3,59 (m, 2H); 3,26 (m, 2H); 2,83 e 2,77 (2s, 3H); 2,78 e 2,75 (2s, 3H); 2,50 (s, 3H); 1,17 (s, 9H).

Operando de forma análoga à do Exemplo 1, partindo dos compostos precedentes, obtiveram-se os compostos seguintes:

Exemplo 124

Trifluoroacetato de 2-[2-[[2-cloro-4-metoxifenil)sulfonil]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(Sólido branco, rendimento = 96%).

P.f. = 60°C.

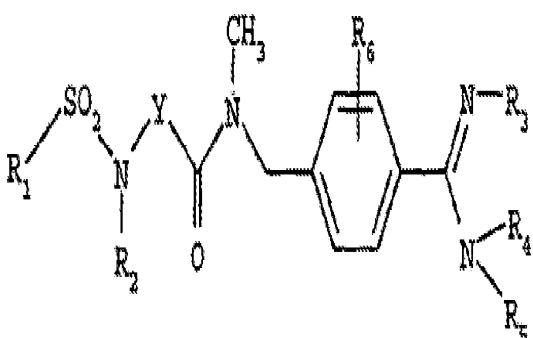
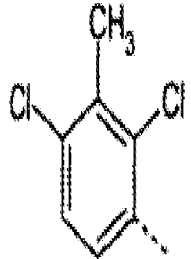
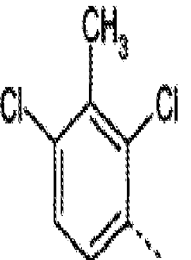
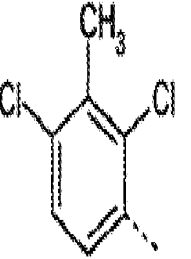
Exemplo 125

Trifluoroacetato de 2-[2-[[4-metoxi-2-metilfenil)sulfonil]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

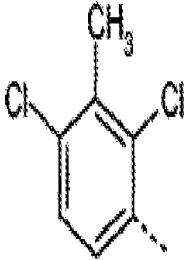
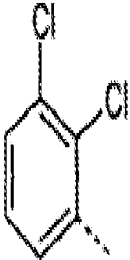
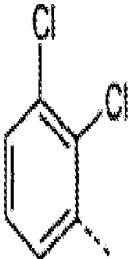
(Pasta branca; rendimento = 94%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 10,50 (d, 2H); 7,90 (m, 2H); 7,73 (m, 1H); 7,49 (d, 2H); 6,97 (m, 1H); 6,90 (m, 1H); 4,60 (s, 2H); 4,25 e 4,16 (2s, 2H); 4,00 (s, 4H); 3,81 (s, 3H); 3,56 (m, 2H); 3,30 e 3,20 (2t, 2H); 2,89 e 2,72 (2s, 3H); 2,78 (s, 3H); 2,50 (s, 3H).

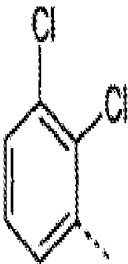
Quadro I

							
Ex. *	R ₁	R ₂	Y	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
1		CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	H
2		CH ₃	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	H
3		CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	H

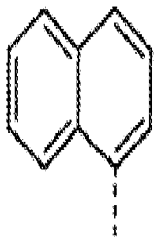
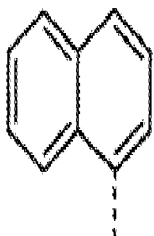
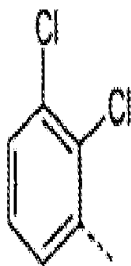
(continuação)

Ex. *	R ₁	R ₂	Y	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
4		CH ₃	-CH ₂ -CH=CH-	- (CH ₂) ₂ -		H	H
5		CH ₃	- (CH ₂) ₄ -	- (CH ₂) ₂ -		H	H
6		CH ₃	-CH ₂ -CH=CH-	- (CH ₂) ₂ -		H	H
7		CH ₃	- (CH ₂) ₂ -	- (CH ₂) ₂ -		H	H
8		CH ₃	- (CH ₂) ₃ -	- (CH ₂) ₂ -		H	H

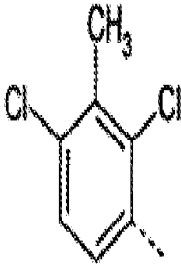
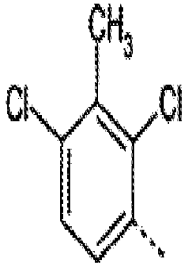
(continuação)

Ex. *	R ₁	R ₂	Y	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
9		CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ -		H	H
10		CH ₃	-CH ₂ -CH=CH-	-(CH ₂) ₂ -		H	H
11		CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ -		H	H
12		CH ₃	-CH ₂ -CH=CH-	-(CH ₂) ₂ -		H	H

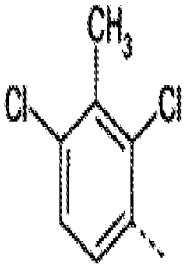
(continuação)

Ex. *	R ₁	R ₂	Y	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
13		CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ -		H	H
14		CH ₃	-CH ₂ -CH=CH-	-(CH ₂) ₂ -		H	H
15		cPr	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ -		H	H
16		cPr	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ -		H	H
17		cPr	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ -		H	H

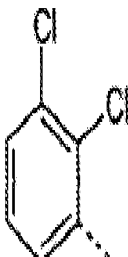
(continuação)

Ex. *	R ₁	R ₂	Y	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
18		CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ -		H	H
19		CH ₂ CONH ₂	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ -		H	H
20		(CH ₂) ₂ CONH ₂	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ -		H	H
21		CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -		H	H

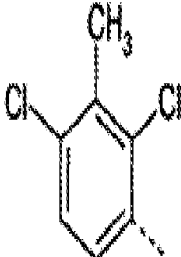
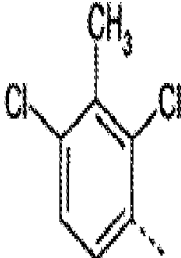
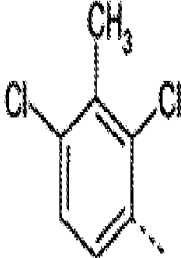
(continuação)

Ex. *	R ₁	R ₂	Y	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
22		CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -		H	H
23		cPr	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -		H	H
24		cPr	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -		H	H
25		cPr	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -		H	H
26		(CH ₂) ₂ -Ph	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -		H	H

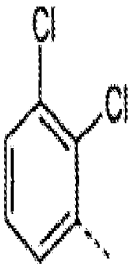
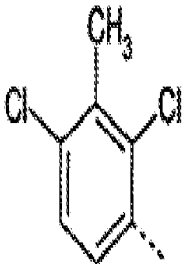
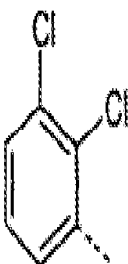
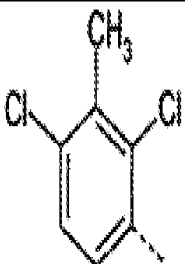
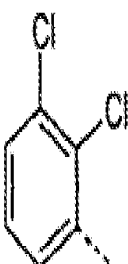
(continuação)

Ex. *	R ₁	R ₂	Y	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
27		CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -		H	H
28		cPr	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -		H	H
29		cPr	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -		H	H
30		CH ₂ -CF ₃	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -		H	H

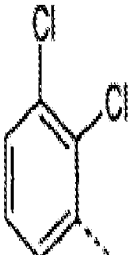
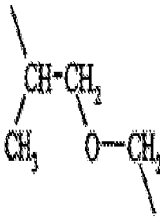
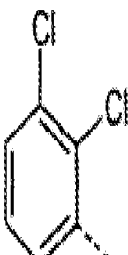
(continuação)

Ex. *	R ₁	R ₂	Y	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
31		CH ₂ -CF ₃	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -		H	H
32		CH ₃	-CH ₂ -CH=CH-	-(CH ₂) ₂ -		H	H
33		H	-CH ₂ -CH=CH-	-(CH ₂) ₂ -		H	H
34 Bas		CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -		H	H
35		CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -		H	H

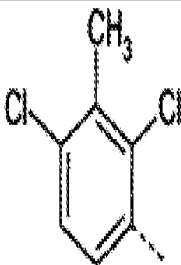
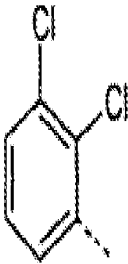
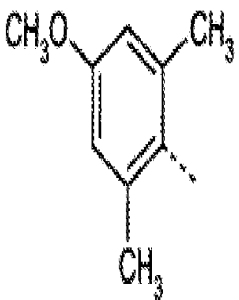
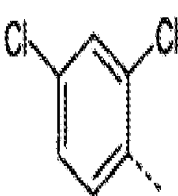
(continuação)

Ex. *	R ₁	R ₂	Y	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
36 Bas		CH ₃	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_3-$		H	H
37 Bas		CH ₃	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-$		CH ₃	H
38 Bas		CH ₃	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-$		CH ₃	H
39		CH ₃	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-$		H	H
40		CH ₃	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-$		H	H

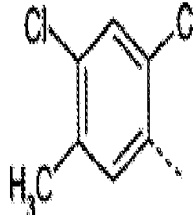
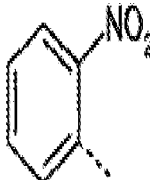
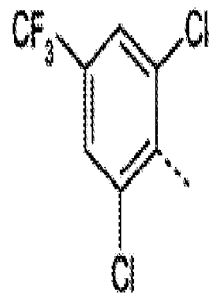
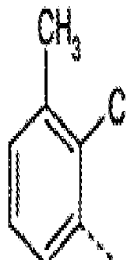
(continuação)

Ex. *	R ₁	R ₂	Y	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
41		CH ₃	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-$		H	H
42		CH ₃	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-$		H	H
43		CH ₃	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-$		H	₂ -F
44 Cl		CH ₃		$-(CH_2)_2-$		H	H
45		CH ₃	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_3-$		H	H

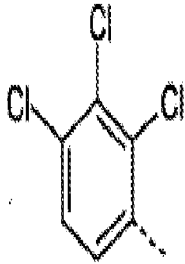
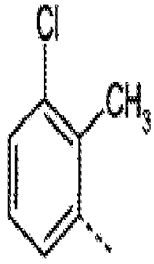
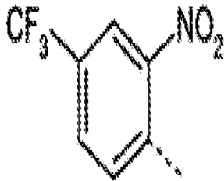
(continuação)

Ex. *	R ₁	R ₂	Y	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
46 Cl		CH ₃	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-$		CH ₃	H
47 Cl		CH ₃	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-$		CH ₃	H
48		CH ₃	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-$		H	H
49		CH ₃	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-$		H	H
50		CH ₃	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-$		H	H

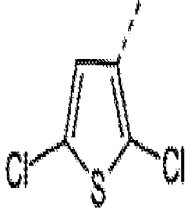
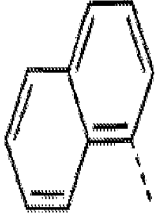
(continuação)

Ex. *	R ₁	R ₂	Y	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
51		CH ₃	- (CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	- (CH ₂) ₂ -	H	H	
52		CH ₃	- (CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	- (CH ₂) ₂ -	H	H	
53		CH ₃	- (CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	- (CH ₂) ₂ -	H	H	
54		CH ₃	- (CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	- (CH ₂) ₂ -	H	H	
55		CH ₃	- (CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	- (CH ₂) ₂ -	H	H	

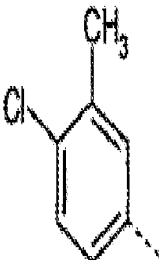
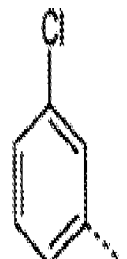
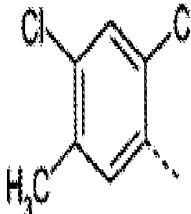
(continuação)

Ex. *	R ₁	R ₂	Y	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
56		CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -		H	H
57		CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -		H	H
58		CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -		H	H
59		CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH) ₂ -		H	H
60		CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -		H	H

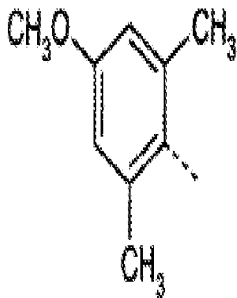
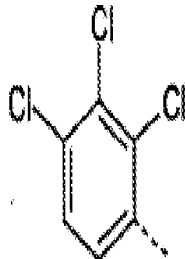
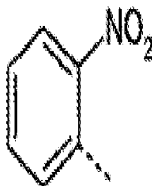
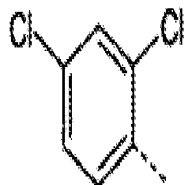
(continuação)

Ex. *	R ₁	R ₂	Y	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
61		CH ₃	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-$		H	H
62		CH ₃	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-$		H	H
63		CH ₃	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-$		H	H
64		CH ₃	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-$		H	H
65		CH ₃	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-$		H	H

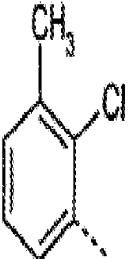
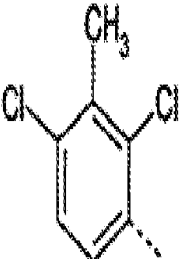
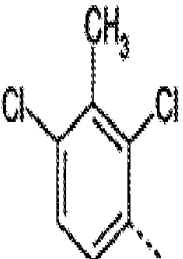
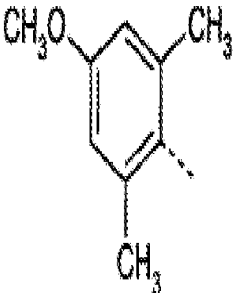
(continuação)

Ex. *	R ₁	R ₂	Y	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
66		CH ₃	- (CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	- (CH ₂) ₂ -		H	H
67		CH ₃	- (CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	- (CH ₂) ₂ -		H	H
68		CH ₃	- (CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	- (CH ₂) ₂ -		H	H
69		CH ₃	- (CH ₂) ₄ -	- (CH ₂) ₂ -		H	H
70		CH ₃	- (CH ₂) ₄ -	- (CH ₂) ₂ -		H	H

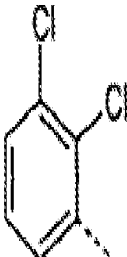
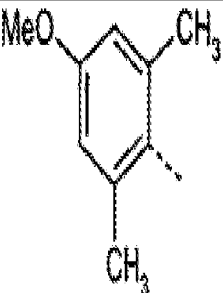
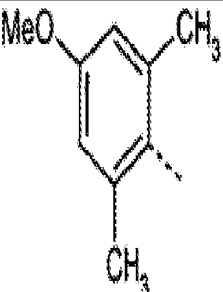
(continuação)

Ex. *	R ₁	R ₂	Y	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
71		CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	
72		CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	
73		CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	
74		CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	
75		CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	

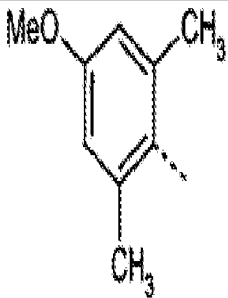
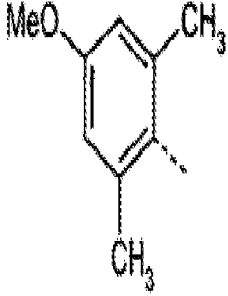
(continuação)

Ex. *	R ₁	R ₂	Y	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
76		CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ -		H	H
77		CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	OH	H	H	H
78		CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	H	H	H	H
79 Fum		CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -		H	H
80 Bas		CH ₃	-CH ₂ -CH=CH-	-(CH ₂) ₂ -		CH ₃	H

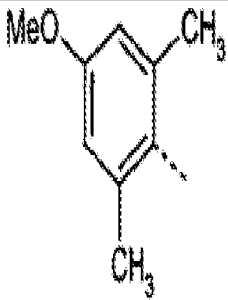
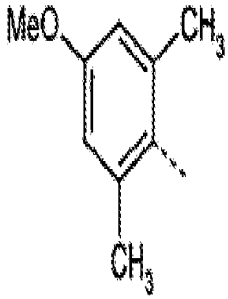
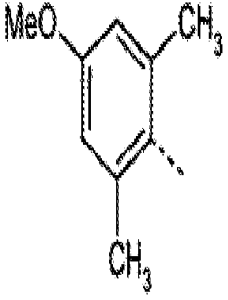
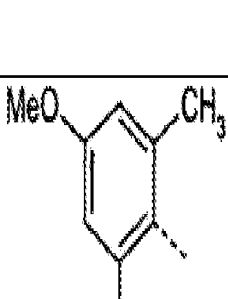
(continuação)

Ex. *	R ₁	R ₂	Y	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
81 Fum		CH ₃	-CH ₂ -CH=CH-	-(CH ₂) ₂ -		CH ₃	H
82		CH ₃	-CH ₂ -CH=CH-	-(CH ₂) ₂ -		H	₂ -F
83		CH ₃	-CH ₂ -CH=CH-	-(CH ₂) ₂ -		H	₂ -F
84		CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -		H	H
85 Bas		CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ -		H	₂ -Cl

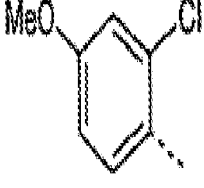
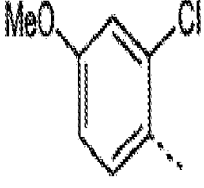
(continuação)

Ex. *	R ₁	R ₂	Y	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
86 Fum		CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ -		H	₂ -Cl
87 Bas		CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -		CH ₃	H
88 Fum		CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -		CH ₃	H
89		CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -		H	₂ -Cl
90		CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -		H	₂ -Cl

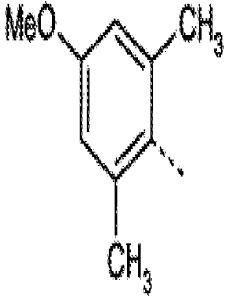
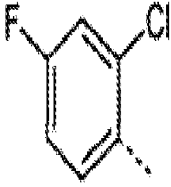
(continuação)

Ex. *	R ₁	R ₂	Y	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
91 Bas		CH ₃	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-$		iPr	H
92 Fum		CH ₃	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-$		iPr	H
93 Bas		CH ₃	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-$		CH ₃	₂ -Cl
94 Fum		CH ₃	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-$		CH ₃	₂ -Cl

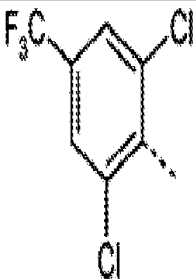
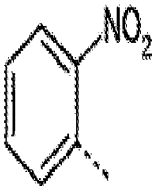
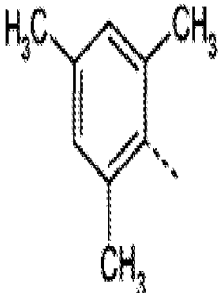
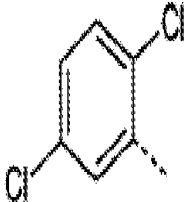
(continuação)

Ex. *	R ₁	R ₂	Y	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
95 Bas		CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -		CH ₃	₂ -Cl
96 Fum		CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -		CH ₃	₂ -Cl
97 Bas		CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -		CH ₃	H
98 Fum		CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -		CH ₃	H
99 Bas		CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -		CH ₃	H
100 Fum		CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -		CH ₃	H

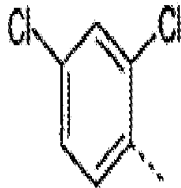
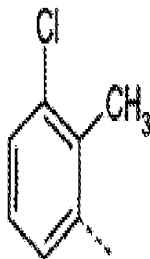
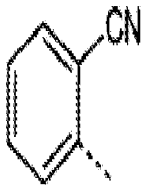
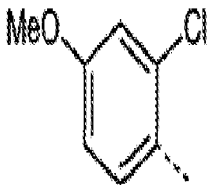
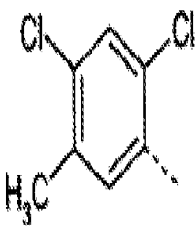
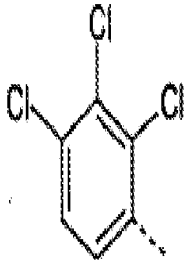
(continuação)

Ex. *	R ₁	R ₂	Y	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
101		CH ₃	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$		H	H
102 Bas		CH ₃	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-$		Et	H
103 Bas		CH ₃	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-$		iPr	H
104 Bas		CH ₃	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-N=CH-$		H	H
105		CH ₃	$-CH_2-CH=CH-$	$-(CH_2)_2-$		H	H

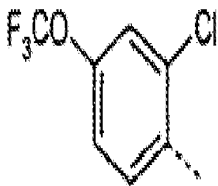
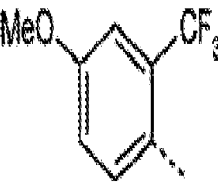
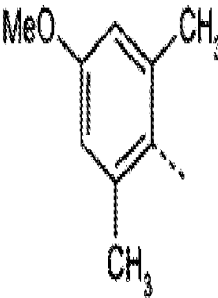
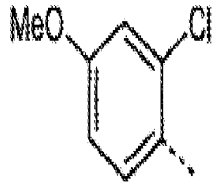
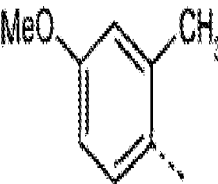
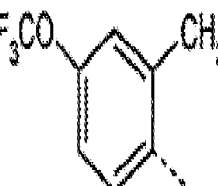
(continuação)

Ex. *	R ₁	R ₂	Y	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
106		CH ₃	-CH ₂ -CH=CH-	-(CH ₂) ₂ -		H	H
107		CH ₃	-CH ₂ -CH=CH-	-(CH ₂) ₂ -		H	H
108		CH ₃	-CH ₂ -CH=CH-	-(CH ₂) ₂ -		H	H
109		CH ₃	-CH ₂ -CH=CH-	-(CH ₂) ₂ -		H	H
110		CH ₃	-CH ₂ -CH=CH-	-(CH ₂) ₂ -		H	H

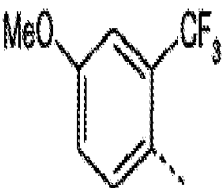
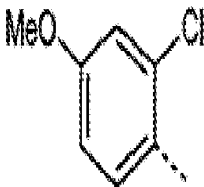
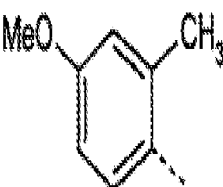
(continuação)

Ex. *	R ₁	R ₂	Y	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
111		CH ₃	-CH ₂ -CH=CH-	-(CH ₂) ₂ -		H	H
112		CH ₃	-CH ₂ -CH=CH-	-(CH ₂) ₂ -		H	H
113		CH ₃	-CH ₂ -CH=CH-	-(CH ₂) ₂ -		H	H
114		CH ₃	-CH ₂ -CH=CH-	-(CH ₂) ₂ -		H	H
115		CH ₃	-CH ₂ -CH=CH-	-(CH ₂) ₂ -		H	H
116		CH ₃	-CH ₂ -CH=CH-	-(CH ₂) ₂ -		H	H

(continuação)

Ex. *	R ₁	R ₂	Y	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
117		CH ₃	-CH ₂ -CH=CH-	-(CH ₂) ₂ -		H	H
118		CH ₃	-CH ₂ -CH=CH-	-(CH ₂) ₂ -		H	H
119		CH ₃	-CH ₂ -CH=CH-	-(CH ₂) ₂ -		H	H
120		CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ -		H	H
121		CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ -		H	H
122		CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ -		H	H

(continuação)

Ex. *	R ₁	R ₂	Y	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
123		CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ -		H	H
124		CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -		H	H
125		CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -		H	H

Et significa Etilo

cPr significa Ciclopropilo

iPr significa isopropil (1-metiletil)

Ph significa Fenilo

* Todos os compostos descritos no Quadro estão na forma de sal com o ácido trifluoroacético, com a exceção dos compostos marcados:

(Cl) sal com o ácido clorídrico

(Bas) não salificados

(Fum) sal com o ácido fumárico

Actividade biológica

Os compostos da presente invenção foram avaliados em relação à sua propriedade anestésica no teste de dor induzida pelo formaldeído em ratinhos (Shibata, M., Ohkubo, T., Takahashi, H. & R. Inoki. Modified formalin test: characteristic biphasic pain response. Pain, 38, 347-352). Em resumo, foi efectuada uma administração de formaldeído (0,92% em soro fisiológico) na pata traseira e a duração das lambidelas, que reflecte a intensidade da dor, foi registada entre 0 a 5 minutos (1ª fase) e entre 15 a 30 minutos (2ª fase) após a injeção. A percentagem de inibição da segunda fase de lambidelas induzidas pelo formaldeído é indicada, para alguns compostos de acordo com a invenção, no Quadro seguinte:

Exemplo	Dose (mg/kg)	Via de administração	% de inibição da 2ª fase de lambidelas
16	100	p.o.	80
9	100	p.o.	60
19	10	i.p.	42
49	1	i.v.	40
p.o.: via oral			
i.p.: via intraperitoneal			
i.v.: via intravenosa			

Estes resultados testemunham um abaixamento muito sensível da dor após a administração dos compostos.

No seguimento dos resultados do ensaio precedente, os compostos de acordo com a invenção foram submetidos a um teste visando demonstrar o seu modo de acção e pondo em jogo o receptor B₁ da bradiquinina.

Este teste utiliza a veia umbilical humana e foi realizado de acordo com o protocolo seguinte:

Foram recuperados cordões umbilicais humanos de 15-25 cm de comprimento logo após o parto e foram colocados imediatamente num frasco contendo uma solução de Krebs com a composição (em mM): NaCl 119, KCl 4,7, KH₂PO₄ 1,18, MgSO₄ 1,17, NaHCO₃ 25, CaCl₂ 2,5, Glucose 5,5, EDTA 0,026 e depois armazenados a 4°C.

O cordão foi dissecado sob solução de Krebs afim de libertar a veia umbilical. A veia foi limpa de todo o tecido aderente e cortada em pequenos anéis de 3-4 mm de largura. O endotélio foi retirado cuidadosamente pela introdução na entrada do vaso de um fino cateter N°. 1, tornado ligeiramente abrasivo.

Afim de induzir a expressão do receptor B₁ da bradiquinina, os segmentos de veia foram postos a incubar a 37°C numa tina de 25 mL durante 16 horas num meio de cultura EMEM oxigenado por uma mistura de 95% de O₂ + 5% de CO₂ à qual se adicionaram antibióticos: penicilina a 10 000 UI/mL e estreptomicina a 10 000 UI/mL. No dia seguinte, os anéis de veia foram montados sobre um suporte de aço

inoxidável, ligado a um sensor isométrico e colocados numa tina de órgãos isolados de 8 mL com termóstato a 37°C, contendo solução de Krebs oxigenada por uma mistura de 95% de O₂ + 5% de CO₂.

Após um período de repouso de uma hora durante a qual os anéis foram enxaguados 5 a 6 vezes com a solução de Krebs (mantida a 37°C durante toda a manipulação e oxigenada pela mistura de 95% de O₂ + 5% de CO₂), a veia foi submetida progressivamente a uma tensão de 1 g. Quando a tensão estabilizou, após cerca de 45 minutos, a solução de Krebs foi substituída por uma solução hiperpotássica (KPSS: à temperatura de 37°C) da mesma composição, mas contendo KCl a 125 mM e sem NaCl.

Após uma série de enxaguadelas, repouso e reajustamento da tensão, foi determinada a contracção máxima de cada segmento por uma nova despolarização com a solução de KPSS.

Após um novo período de repouso durante o qual a tensão a 1 g foi reajustada constantemente, os compostos seguintes foram adicionados ao banho de órgãos isolados: Mepiramina (1 µM), Atropina (1 µM), Indometacina (3 µM), LNA (30 µM), Captopril (10 µM), DL-Tiorfan (1 µM) e Nifedipina (0,1 µM).

Passados 20 minutos, a molécula a testar ou o solvente da molécula foram adicionados ao meio de órgãos

isolados. As moléculas foram estudadas a 10 μM ; se uma molécula apresentasse um grau de actividade suficiente, ela era estudada a concentrações mais fracas (por exemplo: 1 - 0,1 - 0,01 μM).

Após 15 minutos de incubação, os segmentos de veia foram contraídos pela adição à tina de concentrações crescentes de des-Arg¹⁰-Kallidin (0,1 nM a 30 000 nM).

Foram calculadas a EC_{50} (concentrações eficazes de antagonistas necessárias para produzirem 50% da resposta máxima obtida com a KPSS) pelo método dos mínimos quadrados.

O $\text{pK}_B = [-\log K_B]$ foi obtido a partir da equação:

$$K_B = [A] / (\text{taxa de concentração}^{-1})$$

onde $[A]$ é a concentração de antagonista e a (taxa de concentração) representa a razão entre o valor de EC_{50} em presença de antagonista, e o valor de EC_{50} na ausência de antagonista.

De acordo com este teste, os compostos de acordo com a invenção citados da descrição presente apresentam um valor de pK_B compreendido entre 7 e 10, o que tende a demonstrar que o modo de acção destes compostos faz intervir um antagonismo ao receptor B_1 da bradiquinina.

Os compostos da presente invenção, são úteis para o tratamento de diversas formas de dor tais como a hiperalgesia inflamatória, a alodinia, as dores neuropáticas associadas, por exemplo, à diabetes, às neuropatias (constricção do nervo ciático, lombalgias), a todas as formas de traumatismo, a uma intervenção cirúrgica (extracção dentária, ablação das amígdalas), a uma cistite intersticial, a uma doença inflamatória do cólon, a um cancro.

Os compostos da presente invenção podem também ser úteis para tratar qualquer patologia associada a um recrutamento de neutrófilos como por exemplo, a síndrome de insuficiência respiratória aguda, a psoríase, as obstruções pulmonares crónicas, as doenças inflamatórias do cólon, a poliartrite reumatóide.

A actividade dos compostos de acordo com a invenção, posta em evidência no decurso dos testes biológicos, é significativa das propriedades antálgicas e permite perspectivar a sua utilização em terapêutica.

De acordo com a invenção, preconiza-se a utilização dos compostos definidos pela fórmula (I), assim como dos seus sais com ácidos não tóxicos, de preferência dos seus sais farmacologicamente aceitáveis, como princípios activos de medicamentos destinados a um tratamento de mamíferos, nomeadamente o homem, em relação à dor ou de certas doenças geralmente caracterizadas por uma migração massiva de neutrófilos.

De entre as doenças que podem ser tratadas por meio de uma administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um dos compostos com a fórmula (I), podem citar-se as hiperalgesias inflamatórias, as dores neuropáticas, as dores associadas a um traumatismo ou a um cancro, as doenças inflamatórias do cólon, a poliartrite reumatóide, a psoríase, as obstruções pulmonares crónicas ou a síndrome de insuficiência respiratória aguda.

Os compostos da presente invenção, pelo seu modo de acção, encontram também utilidade para tratar ou prevenir qualquer estado patológico no qual os receptores B₁ da bradiquinina estão implicados e nomeadamente sobre-expressos. Além das diversas formas de dor e das doenças inflamatórias já citadas, os compostos da invenção podem ser úteis para tratar:

- Certos problemas respiratórios tais como a asma, a bronquite, a pleuresia ou as rinites de origem alérgica ou viral,

- Certas formas de diabetes,

- Certas doenças da pele tais como as dermatites, o eczema, a psoríase,

- Doenças dos olhos tais como o glaucoma, a retinite,
- Doença de Alzheimer,
- Choque séptico,
- Choques traumáticos, nomeadamente ao nível do crânio,
- Certos cancros nomeadamente em retardando ou em inibindo a proliferação das células cancerosas e mais particularmente o cancro da próstata.

A dose de princípio activo depende do modo de administração e do tipo de patologia; ela está geralmente compreendida entre 0,05 mg/kg e 10 mg/kg do sujeito a tratar. Em função do tratamento em vista, os compostos com a fórmula (I) ou os seus sais poderão ser associados a outros princípios activos, e serão formulados com excipientes correntemente utilizados.

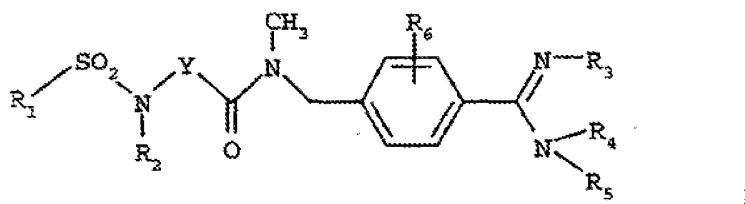
Com o fim de se obter uma acção rápida, nomeadamente quando se trata de tratar uma dor aguda, o modo de administração do medicamento far-se-á de preferência por injeção, por exemplo por via intramuscular ou subcutânea. No caso das dores crónicas, a administração do medicamento pode ser feita por via de formulações galénicas comuns, por exemplo por via oral sob a forma de cápsulas ou de

comprimidos nos quais um composto de acordo com a invenção está associado a excipientes conhecidos do perito na técnica, ou na forma de um adesivo no qual um composto de acordo com a invenção está formulado com excipientes conhecidos do perito na técnica para favorecerem a passagem transdérmica do princípio activo.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto derivado de arilsulfonamida, caracterizado por ser seleccionado a partir do conjunto constituído por:

a) produtos com a fórmula:



na qual

R₁ representa um anel aromático não substituído ou substituído com um ou mais átomos ou grupos de átomos seleccionado(s) a partir de halogéneos, grupos alquilo (C₁-C₃), alcoxilo (C₁-C₃), nitro, ciano, trifluorometilo ou trifluorometoxilo,

R₂ representa um átomo de hidrogénio ou uma cadeia de hidrocarboneto tendo de 1 a 4 átomos de carbono, de cadeia linear, ramificada ou ainda cíclica, substituída opcionalmente com um grupo fenilo, com um grupo CONH₂ ou com um ou vários átomos de flúor,

R₃ representa um átomo de hidrogénio, um grupo hidroxilo, ou constitui com R₄ um grupo -CH=N- ou um grupo alquilenos (C₂-C₄) de cadeia linear ou ramificada,

R₄ representa um átomo de hidrogénio ou constitui com R₃ um grupo -CH=N- ou um grupo alquilenos (C₂-C₄) de cadeia linear ou ramificada,

R₅ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo (C₁-C₃),

R₆ representa um átomo de hidrogénio ou um halogéneo,

Y representa um grupo alquilenos (C₂-C₄), saturado ou insaturado, de cadeia linear ou ramificada, opcionalmente interrompido entre dois átomos de carbono por um átomo de oxigénio,

b) os sais por adição dos compostos com a fórmula (I) acima com um ácido.

2. Composto de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por R₁ representar um grupo fenilo substituído com um ou vários átomos ou grupos de átomos selecionados de entre um átomo de halogéneo, de preferência o átomo de cloro, e os grupos alquilo (C₁-C₃) e alcoxi (C₁-C₃).

3. Composto de acordo com a Reivindicação 1 ou 2, caracterizado por R₂ representar um grupo alquilo (C₁-C₄).

4. Composto de acordo com uma das Reivindicações de 1 a 3, caracterizado por R_3 e R_4 formarem conjuntamente um grupo alquilenos (C_2-C_3).

5. Composto de acordo com uma das Reivindicações de 1 a 4, caracterizado por R_5 e R_6 representarem cada um um átomo de hidrogénio.

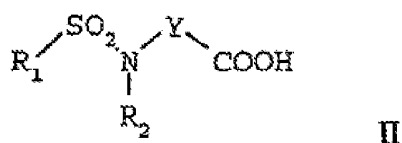
6. Composto de acordo com uma das Reivindicações de 1 a 5, caracterizado por Y representar uma cadeia alquilenos (C_2-C_4) saturada, interrompida eventualmente por um átomo de oxigénio.

7. Composto de acordo com a Reivindicação 6, caracterizado por Y representar um grupo $-(CH_2)_4-$.

8. Composto de acordo com a Reivindicação 6, caracterizado por Y representar um grupo $-(CH_2)_2-O-CH_2-$.

9. Procedimento de preparação de um composto com a fórmula I tal como definido na Reivindicação 1, e dos seus sais por adição, compreendendo as etapas consistindo em:

a) fazer reagir um ácido com a fórmula:



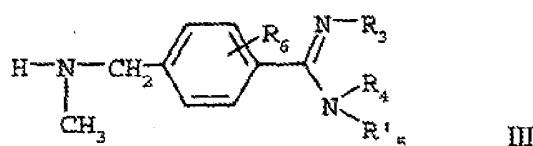
na qual

R_1 representa um anel aromático não substituído ou substituído com um ou vários dos átomos ou grupos de átomos seleccionado(s) entre os halogéneos, os grupos alquilo (C_1-C_3), alcoxilo (C_1-C_3), nitro, ciano, trifluorometilo ou trifluorometoxilo,

R_2 representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo (C_1-C_4) eventualmente substituído com um grupo fenilo, por um grupo $CONH_2$ ou por um ou vários átomos de flúor,

e Y representa um grupo alquilenos (C_2-C_4), saturado ou insaturado, de cadeia linear ou ramificada, eventualmente interrompido entre dois átomos de carbono por um átomo de oxigénio,

com uma amina com a fórmula:



na qual

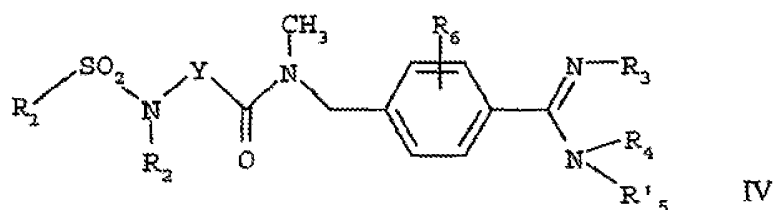
R_3 representa um átomo de hidrogénio ou forma com R_4 um grupo alquilenos (C_2-C_4) de cadeia linear ou ramificada,

R_4 representa um átomo de hidrogénio ou forma com R_3 um grupo alquilenos (C_2-C_4) de cadeia linear ou ramificada,

R'₅ representa um grupo alquilo (C₁-C₃), um átomo de hidrogénio ou um grupo protector de amino,

R₆ representa um átomo de hidrogénio ou um halogéneo,

sendo a reacção conduzida num solvente em presença de pelo menos um agente activador, a uma temperatura geralmente compreendida entre a temperatura ambiente e 60°C, e durante cerca de 2 a 15 horas para se obter a amida com a fórmula



na qual R₁, R₂, R₃, R₄, R'₅, R₆ e Y conservam o mesmo significado que nos produtos de partida,

b) se necessário, quando o substituinte R'₅ é um grupo protector de amina, fazer reagir o composto com a fórmula IV de forma a eliminar o grupo protector de amina e substituí-lo por um átomo de hidrogénio, e assim obter o composto com a fórmula (I) no qual R₅ representa um átomo de hidrogénio,

c) se necessário, fazer reagir o composto com a fórmula (IV) ou (I) obtido aqui acima, com um ácido mineral

ou orgânico, para se obter o sal por adição do composto com a fórmula (IV) ou (I).

10. Composição terapêutica, caracterizada por ela conter, em associação com pelo menos um excipiente fisiologicamente aceitável, pelo menos um composto com a fórmula I de acordo com uma das Reivindicações de 1 a 8, ou um dos seus sais por adição farmacêuticamente aceitáveis com um ácido.

11. Utilização de um composto com a fórmula I, de acordo com uma das Reivindicações de 1 a 8, ou um dos seus sais por adição farmacêuticamente aceitáveis com um ácido, para a preparação de um medicamento destinado ao tratamento da dor.

12. Utilização de um composto com a fórmula I de acordo com uma das Reivindicações de 1 a 8, ou de um dos seus sais por adição farmacêuticamente aceitáveis com um ácido, para a preparação de um medicamento destinado ao tratamento de doenças inflamatórias.

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- | | |
|-----------------|----------------|
| * EP 236183 A | * WO 0034313 A |
| * EP 236184 A | * WO 9640639 A |
| * EP 814911 A | * WO 9724349 A |
| * EP 558861 A | * WO 9803503 A |
| * WO 9218549 A1 | * WO 9824783 A |
| * WO 9725315 A | * WO 9900387 A |

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- | | |
|---|---|
| * <i>Pharmazie</i> , 1984, vol. 39 (5), 315-317 | * SHIBATA, M.; OHKUBO, T.; TAKAHASHI, H.; R. INOKI. Modified formalin test: characteristic biphasic pain response. <i>Pain</i> , vol. 38, 347-352 |
| * <i>Pharmazie</i> , 1986, vol. 41 (4), 233-235 | |
| * <i>J. Chem. Soc., Perkin Trans.</i> , 1986, vol. 1 (8), 1655-64 | |