



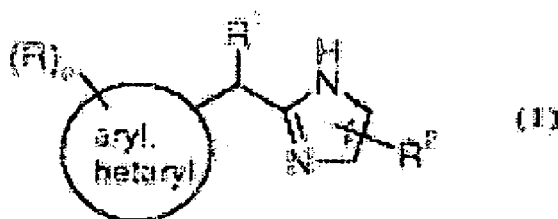
(22) Data de Depósito: 17/01/2007
(43) Data da Publicação: 03/05/2011
(RPI 2104)



(51) Int.Cl.:
A61K 31/4164
A61K 31/4174
C07D 233/06
C07D 233/54
C07D 401/04
C07D 405/06
C07D 409/06
A61P 25/00

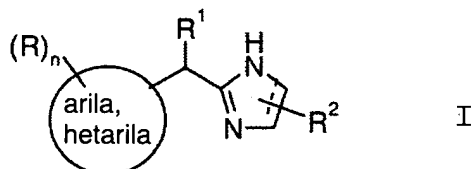
(87) Publicação Internacional: WO 2007/085557 de 02/08/2007

(57) **Resumo:** USO DE 2-IMIDAZOL SUBSTITUÍDO DE DERIVADOS DE IMIDAZOLINA. A presente invenção refere-se ao uso de compostos de fórmula I em que R é hidrogênio, trítio, hidróxi, amino, alquila inferior, cicloalquila, alcóxi inferior, halogênio, ciano, alquila inferior substituída porhalogênio, alcóxi inferior substituído por halogênio, fenila, O-fenila, -S-fenila, opcionalmente substituído por halogênio, ou é benzila, benzilóxi, NHC(O)-alquila inferior ou piridin-2,3 ou 4-ila; R¹ é hidrogênio, hidróxi ou alquila inferior; R² é hidrogênio ou alquila inferior; arila é um grupo aromático, selecionado de fenila, naftalen-1-ila ou naftalen-2-ila; hetarila é um grupo aromático, contendo pelo menos um átomo de anel de O, N ou S, selecionado do grupo consistindo em piridina-3-ila, pirazolila, benzofuran-3-ila, benzofuran-4-ila, benzofuran-5-ila, benzofuran-6-ila, benzofuran-7-ila, tiofen-2-ila, tiofen-3-ila, benzo[b]tiofen-3-ila ou indol-3-ila; n é 1, 2, 3, 4 ou 5; quando n é 2, 3, 4 ou 5, R pode ser igual ou não; a linha pontilhada pode ser uma ligação ou não; e os seus sais farmacologicamente ativos para a preparação de medicamentos para o tratamento de depressão, distúrbios de ansiedade, distúrbio bipolar, distúrbio de hiperatividade por déficit de atenção, distúrbios relacionados com o estresse, distúrbios psicóticos tais como esquizofrenia, doenças neurológicas tais como mal de Parkinson, distúrbios neurodegenerativos tais como mal de Alzheimer, epilepsia, enxaqueca, hipertensão, distúrbios de abuso de substância e metabólicos tais como distúrbios de alimentação, diabetes, complicações diabéticas, obesidade, dislipidemia, distúrbios de consumo de energia e assimilação, distúrbios e malfunção de homeostase de temperatura corporal, distúrbios de sono e ritmo circadiano, e distúrbios cardiovasculares.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "USO DE 2-IMIDAZOL SUBSTITUÍDO DE DERIVADOS DE IMIDAZOLINA".

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



em que

- 5 R é hidrogênio, trítio, hidróxi, amino, alquila inferior, cicloalquila, alcóxi inferior, halogênio, ciano, alquila inferior substituído por halogênio, alcóxi inferior substituído por halogênio, fenila, O-fenila, -S-fenila, opcionalmente substituídos por halogênio, ou é benzila, benzilóxi, NHC(O)-alquila inferior ou piridin-2,3 ou 4-ila;
- 10 R¹ é hidrogênio, hidróxi ou alquila inferior;
R² é hidrogênio ou alquila inferior;
arila é um grupo aromático, selecionado de fenila, naftalen-1-ila ou naftalen-2-ila;
- 15 hetarila é um grupo aromático, contendo pelo menos um átomo de anel de O, N ou S, selecionado do grupo consistindo em piridina-3-ila, pirazolila, benzofuran-3-ila, benzofuran-4-ila, benzofuran-5-ila, benzofuran-6-ila, benzofuran-7-ila, tiofen-2-ila, tiofen-3-ila, benzo[b]tiofen-3-ila ou indol-3-ila;
- n é 1, 2, 3, 4 ou 5; quando n é 2, 3, 4 ou 5, R pode ser igual ou não;
- 20 a linha pontilhada pode ser uma ligação ou não;
- 25 e os seus sais farmacologicamente ativos para a preparação de medicamentos para o tratamento de depressão, distúrbios de ansiedade, distúrbio bipolar, distúrbio de hiperatividade por déficit de atenção, distúrbios relacionados com o estresse, distúrbios psicóticos tais como esquizofrenia, doenças neurológicas tais como mal de Parkinson, distúrbios neurodegenerativos tais como mal de Alzheimer, epilepsia, enxaqueca, hipertensão, distúrbios de abuso de substância e metabólicos tais como distúrbios

de alimentação, diabetes, complicações diabéticas, obesidade, dislipidemia, distúrbios de consumo de energia e assimilação, distúrbios e malfunção de homeostase de temperatura corporal, distúrbios de sono e ritmo circadiano, e distúrbios cardiovasculares.

5

Alguns dos compostos descritos na fórmula I são compostos conhecidos, descritos por exemplo nas referências abaixo mencionadas, ou são incluídos em bibliotecas químicas públicas. Compostos de exemplos 1 – 113 e 155 – 223 são novos.

10

Descobriu-se que os compostos de fórmula I têm uma boa afinidade com os receptores associados com amina de trace (TAARs), especialmente para TAAR1.

15

As aminas biogênicas clássicas (serotonina, norepinefina, epinefina, dopamina, histamina) desempenham papéis importantes como neurotransmissores no sistema nervoso central e periferal [1]. Sua síntese e armazenagem, bem como sua degradação e recaptção após liberação são firmemente reguladas. Um desequilíbrio nos níveis de aminas biogênicas é conhecido ser responsável pela função cerebral alterada sob muitas condições patológicas [2-5]. Uma segunda classe de compostos de amina endógenos, as assim chamadas aminas de traço (TAs) significativamente sobre-

20

põem-se com as aminas biogênicas clássicas considerando estrutura, metabolismo e localização subcelular. As TAs incluem p-tiramina, β -feniletilamina, triptamina e octopamina, e eles estão presentes no sistema nervoso mamífero em níveis geralmente menores do que as aminas biogênicas clássicas [6].

25

Sua desregulação tem sido ligada à várias doenças psiquiátricas como esquizofrenia e depressão [7] e para outras condições como distúrbio de hiperatividade por déficit de atenção, cefaléia enxaqueca, mal de Parkinson, abuso de substância e distúrbios de alimentação [8,9].

30

Durante muito tempo, Receptores específicos de TA foram apenas hipotetizados com base em sítios de ligação de TA de alta afinidade anatomicamente discretos no CNS de humanos e outros animais [10,11]. Conseqüentemente, os efeitos farmacológicos de TAs foram acreditados serem mediados por meio do mecanismo bem conhecido de aminas biogê-

nicas clássicas, ou disparando sua liberação, inibindo sua recaptação ou "interagindo" com seus sistemas receptores [9,12,13]. Esta visão mudou significativamente com a recente identificação de diversos membros de uma nova família de GPCRs, os receptores associados de amina de traço (TAARs) [7,14]. Existem 9 genes de TAAR em humano (incluindo 3 pseudogenes) e 16 genes em camundongo (incluindo 1 pseudogene). Os genes TAAR não contêm íntrons (com uma exceção, TAAR2 contém 1 íntron) e são localizados em seguida um ao outro no mesmo segmento cromossômico. A ligação filogenética dos genes receptores, em concordância com uma comparação de similaridade de farmacoforo de GPCR e os dados farmacológicos sugerem que estes receptores formam três subfamílias distintas [7,14]. TAAR1 está na primeira subclasse de quatro genes (TAAR1-4) altamente conservada entre humanos e roedores. As TAs ativam a TAAR1 por meio de G α s. Desregulação de TAs foi mostrada contribuir para a etiologia de várias doenças como depressão, psicose, distúrbio de hiperatividade por déficit de atenção, abuso de substância, mal de Parkinson, cefaléia enxaqueca, distúrbios de alimentação, distúrbios metabólicos e portanto ligandos de TAAR1 têm um alto potencial para o tratamento destas doenças.

Portanto, existe um amplo interesse em aumentar o conhecimento em torno dos receptores associados com a amina de traço.

Referências usadas:

- 1 Deutch, A.Y. e Roth, R.H. (1999) Neurotransmitters. In *Fundamental Neuroscience* (2ª edição) (Zigmond, M.J., Bloom, F.E., Landis, S.C., Roberts, J.L, e Squire, L.R., eds.), pp. 193-234, Academic Press;
- 25 2 Wong, M.L. e Licinio, J. (2001) Research and treatment approaches to depression. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 343-351;
- 3 Carlsson, A. e outro (2001) Interactions between monoaminas, glutamate, e GABA in schizophrenia: new evidence. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 41, 237-260;
- 30 4 Tuite, P. e Riss, J. (2003) Recent developments in the pharmacological treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin. Investig. Drugs* 12, 1335-1352,
- 5 Castellanos, F.X. e Tannock, R. (2002) Neuroscience of attention-

- deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 617-628;
- 6 Usdin, E. e Sandler, M. eds. (1984), *Trace Amines and the brain*, Dekker;
- 5 7 Lindemann, L. e Hoener, M. (2005) A renaissance in trace amines inspired by a novel GPCR family. *Trends in Pharmacol. Sci.* 26, 274-281;
- 8 Branchek, T.A. e Blackburn, T.P. (2003) Trace amine receptors as targets for novel therapeutics: legend, myth and fact. *Curr. Opin. Pharmacol.* 3, 90-97;
- 10 9 Premont, T.A. e outro (2001) Following the trace of elusive amines. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 9474-9475;
- 10 Mousseau, D.D. e Butterworth, R.F. (1995) A high-affinity [3H] tryptamine binding site in human brain. *Prog. Brain Res.* 106, 285-291;
- 15 11 McCormack, J.K. e outro (1986) Autoradiographic localization of tryptamine binding sites in the rat and dog central nervous system. *J. Neurosci.* 6, 94-101;
- 12 Dyck, L.E. (1989) Release of some endogenous trace amines from rat striatal slices in the presence and absence of a monoamine oxidase inhibitor. *Life Sci.* 44, 1149-1156;
- 20 13 Parker, E.M. e Cubeddu, L.X. (1988) Comparative effects of amphetamine, fenylethylamine e related drugs on dopamine efflux, dopamine uptake e Mazindol binding. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 245, 199-210;
- 14 Lindemann, L. e outro (2005) Trace amine associated receptors form structurally and functionally distinct subfamilies of novel G protein-coupled receptors. *Genomics* 85, 372-385.
- 25

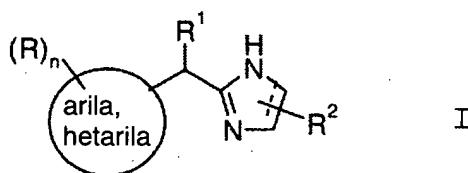
Os objetivos da presente invenção são novos compostos de fórmula I e o uso de compostos de fórmula I e seus sais farmacologicamente aceitáveis para a fabricação de medicamentos para o tratamento de doenças relacionadas com a afinidade com os receptores associados com amina de traço, novos compostos específicos que incluem-se no escopo de fórmula I, sua fabricação, medicamentos com base em um composto de acordo com a invenção e sua produção bem como o uso de compostos de fórmula I no

30

controle ou prevenção de enfermidades tais como depressão, distúrbios de ansiedade, distúrbio bipolar, distúrbio de hiperatividade por déficit de atenção, distúrbios relacionados com o estresse, distúrbios psicóticos tais como esquizofrenia, doenças neurológicas tais como mal de Parkinson, distúrbios neurodegenerativos tais como mal de Alzheimer, epilepsia, enxaqueca, hipertensão, distúrbios de abuso de substância e metabólicos tais como distúrbios de alimentação, diabetes, complicações diabéticas, obesidade, dislipidemia, distúrbios de consumo de energia e assimilação, distúrbios e mal-função de homeostase de temperatura corporal, distúrbios de sono e ritmo circadiano, e distúrbios cardiovasculares.

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

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



em que

- R é hidrogênio, trítio, hidróxi, amino, alquila inferior, cicloalquila, alcóxi inferior, halogênio, ciano, alquila inferior substituída por halogênio, alcóxi inferior substituído por halogênio, fenila, O-fenila, -S-fenila, opcionalmente substituída por halogênio, ou é benzila, benzilóxi, NHC(O)-alquila inferior ou piridin-2,3 ou 4-ila;
- R¹ é hidrogênio, hidróxi ou alquila inferior;
- R² é hidrogênio ou alquila inferior;
- arila é um grupo aromático, selecionado de fenila, naftalen-1-ila ou naftalen-2-ila;
- hetarila é um grupo aromático, contendo pelo menos um átomo de anel O, N ou S, selecionado do grupo consistindo em piridina-3-ila, pirazolila, benzofuran-3-ila, benzofuran-4-ila, benzofuran-5-ila, benzofuran-6-ila, benzofuran-7-ila, tiofen-2-ila, tiofen-3-ila, benzo[b]tiofen-3-ila ou indol-3-ila;

n é 1, 2, 3, 4 ou 5; quando n é 2, 3, 4 ou 5, R pode ser igual ou não;

a linha pontilhada pode ser uma ligação ou não;

e a seus sais farmaceuticamente ativos, com a exceção dos seguintes com-

5 postos

2-(4-terc-butil-2,6-dimetil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol, Xilome-
tazolina

2-pentametilfenilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol

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

10 6-terc-butil-3-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,4-dimetil-fenol,

Oximetazolina

2-(2,4,6-trimetil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol, Trimizolina

2-(2,6-dimetil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(2,6-dicloro-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

15 2-(3,4-dicloro-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(2,3-dimetóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(4-metóxi-2,6-dimetil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(2-bromo-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2,6-dicloro-4-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-fenilamina, Nema-

20 zolina

2-(2-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(2,5-dimetil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(2-trifluorometil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(3-trifluorometil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

25 2-benzil-4,5-diidro-1H-imidazol, Priscol, Tolazolina

rac-2-(1-fenil-etil)-4,5-diidro-1H-imidazol

rac-2-(1-fenil-propil)-4,5-diidro-1H-imidazol

rac-2-[1-(2-cloro-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(2,5-dimetóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

30 4-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-fenilamina

2-(2-cloro-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

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

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

- 2-benzil-1H-imidazol
 2-naftalen-1-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol, Privina
 2-naftalen-2-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-benzofuran-5-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol
 5 2-benzo[b]tiofen-3-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-tiofen-2-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-tiofen-3-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol
 3-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-1H-indol
 2-(1-fenil-propil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 10 2-(2-metóxi-benzil)-1H-imidazol
 2-(2-metóxi-naftalen-1-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-(4-metóxi-naftalen-1-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 rac-2-(1-naftalen-1-il-etil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-bifenil-2-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol
 15 4-metil-2-naftalen-1-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol e
 2-(2-metil-naftalen-1-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol.

Além disso, a invenção inclui todas as misturas racêmicas, todos os seus correspondentes enantiômeros e/ou isômeros óticos.

Além disso, todas as formas tautoméricas de compostos de fórmula I são também abrangidas pela presente invenção.

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

Como aqui utilizado, o termo "alcóxi inferior" denota um grupo em que o resíduo de alquila é como acima definido e que é ligado por meio de um átomo de oxigênio.

Como aqui utilizado, o termo "cicloalquila" denota um grupo carbocíclico saturado, contendo 3 a 7 átomos de carbono.

Como aqui utilizado, o termo "alquila inferior substituída por halogênio" denota um grupo alquila como acima definido, em que pelo menos um átomo de hidrogênio é substituído por halogênio, por exemplo CF₃,

CHF_2 , CH_2F , CH_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ e similares.

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

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

Compostos preferidos de fórmula I de acordo com o uso como descrito acima são aqueles, em que a arila é fenila e R é diferente de hidrogênio, por exemplo os seguintes compostos:

- 2-(2,6-dietil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
- 2-(2-etil-6-metóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
- 2-(2-metóxi-6-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
- 2-(2-etil-6-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
- 2-(2-etil-6-isopropil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
- 2-(2,3-dicloro-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
- rac-2-[1-(2,3-dimetil-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol
- 2-(3-bromo-2,6-dietil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
- 2-(4-metóxi-2,5-dimetil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
- 2-(2-bromo-4,5-dimetóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
- 2-(2-etil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
- 2-(2-cloro-6-metóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
- 2-(2-ciclopropil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
- 2-(2-bromo-6-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
- 2-(3-bromo-5-metóxi-2-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
- 2-(2-cloro-3-trifluorometil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
- 2-(2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol
- 2-(2,3,5,6-tetrametil-benzil)-1H-imidazol
- 2-pentametilfenilmetil-1H-imidazol
- 2-(4-metóxi-2,6-dimetil-benzil)-1H-imidazol
- 2-(3-bromo-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol
- 2-(2,6-dietil-3-trítio-benzil)-1H-imidazol
- 2-(4-terc-butil-2,6-dimetil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol, Xilome-

tazolina

2-pentametilfenilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-(2,3,5,6-tetrametil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 6-terc-butil-3-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,4-dimetil-fenol,

5 Oximetazolina

2-(2,4,6-trimetil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol, Trimizolina
 2-(2,6-dimetil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-(2,6-dicloro-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-(3,4-dicloro-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 10 2-(2,3-dimetóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-(4-metóxi-2,6-dimetil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-(2-bromo-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 2,6-dicloro-4-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-fenilamina, Nema-

zolina

15 2-(2,4,6-trimetil-benzil)-1H-imidazol
 rac-2-[1-(4-benzil-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-(2-cloro-6-iodo-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-(3-cloro-2,6-dietil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-(3-cloro-2-etil-6-flúor-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 20 2-(2,6-dietil-3-flúor-benzil)-1H-imidazol
 2-(2,6-dietil-3-metóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-(2,6-dietil-4-metóxi-benzil)-1H-imidazol
 2-(4-etóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol
 2-(3-etóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol
 25 2-(3-benzilóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol
 2-(2,6-dietil-4-fenóxi-benzil)-1H-imidazol ou
 2-(2,6-dietil-3-fenóxi-benzil)-1H-imidazol.

Compostos preferidos de fórmula I para uso como descrito acima, são também aquelas, em que a arila é naftila e R é como descrito por

30 acima, por exemplo os seguintes compostos:

2-(4-bromo-naftalen-1-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 4-trítio-2-naftalen-1-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-naftalen-1-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol, Privina

2-naftalen-2-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-(2-metóxi-naftalen-1-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-(2-metil-naftalen-1-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 1-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-naftalen-2-ol or
 2-(1-bromo-naftalen-2-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol.

5

Compostos de fórmula I para o uso como descrito acima, em que a hetarila é benzofuranila, são também preferidos. Tais compostos são

2-(7-metil-benzofuran-6-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-(6-metil-benzofuran-7-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-benzofuran-7-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-benzofuran-3-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-benzofuran-5-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-benzofuran-4-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-(4-metóxi-benzofuran-5-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol ou
 Cloridrato de 2-benzofuran-6-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol.

10

15

Compostos de fórmula I para o uso como descrito acima, em que hetarila é tiofenila, são também preferidos. Tais compostos são

2-(2,4,5-trimetil-tiofen-3-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-(2,4,5-trimetil-tiofen-3-ilmetil)-1H-imidazol
 2-tiofen-2-ilmetil-1H-imidazol
 2-tiofen-2-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol ou
 2-tiofen-3-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol.

20

Compostos de fórmula I para uso como descrito acima, em que hetarila é benzo[b]tiofenila, são também preferidos. Tal composto é

25

2-benzo[b]tiofen-3-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol.

Compostos de fórmula I para uso como descrito acima, em que hetarila é indol-3-ila são também preferidos. Tais compostos são

3-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-1H-indol.

Novos compostos preferidos são os seguintes:

30

- compostos de fórmula I, em que a arila é fenila e R é diferente de hidrogênio, por exemplo os seguintes compostos

2-(2,6-dietil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-(2-etil-6-metóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

- 2-(2-metóxi-6-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-(2-etil-6-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-(2-etil-6-isopropil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-(2,3-dicloro-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 5 rac-2-[1-(2,3-dimetil-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-(3-bromo-2,6-dietil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-(4-metóxi-2,5-dimetil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-(2-bromo-4,5-dimetóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-(2-etil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 10 2-(2-cloro-6-metóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-(2-ciclopropil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-(2-bromo-6-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-(3-bromo-5-metóxi-2-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-(2-cloro-3-trifluorometil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 15 2-(2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol
 2-(2,3,5,6-tetrametil-benzil)-1H-imidazol
 2-pentametilfenilmetil-1H-imidazol
 2-(4-metóxi-2,6-dimetil-benzil)-1H-imidazol
 2-(3-bromo-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol
 20 2-(2,6-dietil-3-trítio-benzil)-1H-imidazol
 rac-2-[1-(4-benzil-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-(2-cloro-6-iodo-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-(3-cloro-2,6-dietil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-(3-cloro-2-etil-6-flúor-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 25 2-(2,6-dietil-3-flúor-benzil)-1H-imidazol
 2-(2,6-dietil-3-metóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-(2,6-dietil-4-metóxi-benzil)-1H-imidazol
 2-(4-etóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol
 2-(3-etóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol
 30 2-(3-benzilóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol
 2-(2,6-dietil-4-fenóxi-benzil)-1H-imidazol ou
 2-(2,6-dietil-3-fenóxi-benzil)-1H-imidazol.
 - compostos de fórmula I, em que a arila é naftila e R é como

descrito acima, por exemplo

- 5 2-(4-bromo-naftalen-1-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 4-trítio-2-naftalen-1-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol
 1-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-naftalen-2-ol ou
 2-(1-bromo-naftalen-2-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol.
 - compostos de fórmula I, em que a hetarila é benzofuranila, por

exemplo

- 10 2-(7-metil-benzofuran-6-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-(6-metil-benzofuran-7-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-benzofuran-7-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-benzofuran-3-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-benzofuran-4-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-(4-metóxi-benzofuran-5-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol ou
 2-benzofuran-6-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol.
 15 - compostos de fórmula I, em que a hetarila é tiofenila, por e-

xemplo

- 2-(2,4,5-trimetil-tiofen-3-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-(2,4,5-trimetil-tiofen-3-ilmetil)-1H-imidazol ou
 2-tiofen-2-ilmetil-1H-imidazol.
 20 As imidazolinas ou 2-imidazóis substituídos por arila ou hetarila
 descritas na fórmula I da presente invenção podem ser preparadas em ana-
 logia aos procedimentos de literatura seguindo as séries de reação repre-
 sentadas nas etapas de processo a), b), c) e d) e nos Esquemas 1 a 8.

Estes procedimentos são descritos nas seguintes referências:

- 25 [1] *Tetrahedron Letters* **1993**, 34, 3255;
 [2] *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 2061;
 [3] *Tetrahedron* **2002**, 58, 9925;
 [4] *Tetrahedron* **2004**, 60, 9857;
 [5] *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 2243;
 30 [6] *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 1413;
 [7] *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, 24, 1354;
 [8] *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 1482;
 [9] *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, 26, 207;

[10] *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 6079 e *Heterocycles* **1995**, 40, 841;

[11] *Synth. Commun.* **1990**, 20, 2483;

[12] *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 1058 e *Synthesis* **1990**, 78;

5 [13] *Synlett* **1992**, 647;

[14] *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2480;

[15] *Synlett* **2004**, 2803-2805;

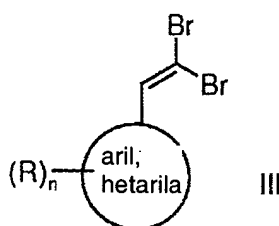
[16] *Synthesis* **1999**, 2138-2144;

[17] *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2937-2940;

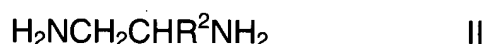
10 [18] *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1061-1066.

Os presentes compostos de fórmula I e seus sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser preparados por métodos conhecidos na técnica, por exemplo, por processos descritos abaixo, cujos processos compreendem

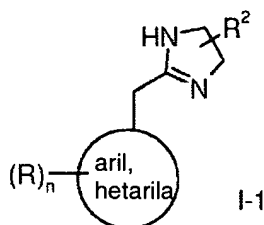
a) reagir um composto de fórmula



15 com etilenodiamina de fórmula

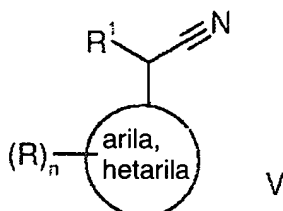


para um composto de fórmula

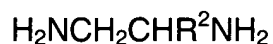


em que R, R², arila, hetarila e n são como definido acima, ou

b) reagir um composto de fórmula

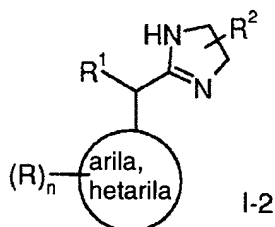


com etilenodiamina de fórmula



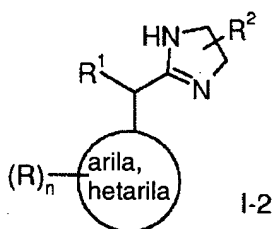
II

para um composto de fórmula

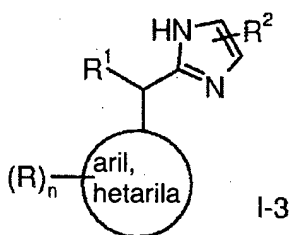


em que os substituintes são como definido acima, ou

5 c) reagir uma solução de um composto de fórmula

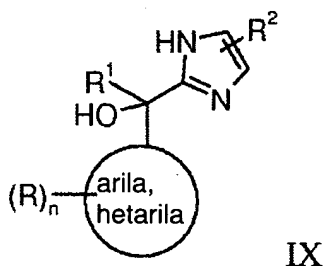


com DMSO e cloreto de oxalila em diclorometano ou permanganato de potássio absorvido em sílica-gel em acetonitrila ou com Pd/C em tolueno para um composto de fórmula

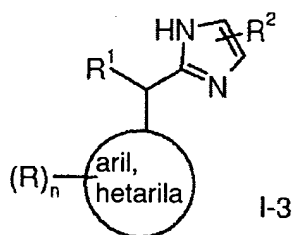


em que os substituintes são como definido acima, ou

10 d) reduzir um composto de fórmula



para um composto de fórmula



em que R^1 é hidrogênio ou alquila inferior e os outros substituintes são como definido acima, e

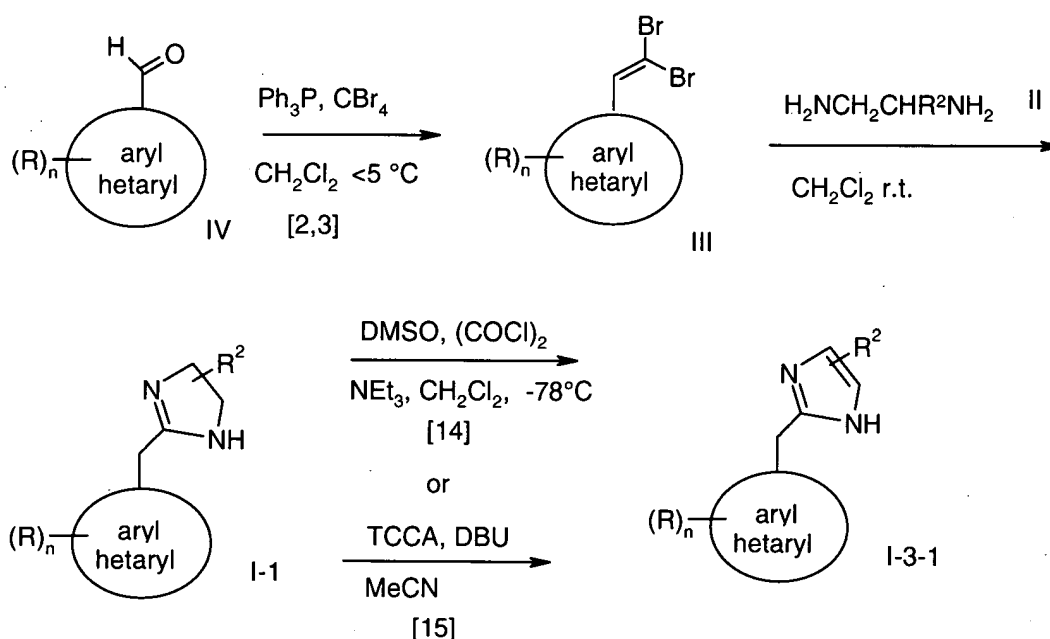
se desejado, converter os compostos obtidos em sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis.

- 5 As imidazolininas ou 2-imidazóis substituídos por arila ou hetarila podem ser preparadas em analogia aos procedimentos de literatura seguindo as séries de reação representadas no Esquema 1 a 8. Os materiais de partida são comercialmente disponíveis, são de outro modo conhecidos na literatura química, ou podem ser preparados de acordo com métodos bem conhecidos na técnica.

PROCEDIMENTO A

Esquema 1

Síntese de imidazolininas e imidazóis de fórmula I em que R^1 = hidrogênio



Legenda da figura:

- 15 arila, hetarila.

Os 2-imidazóis de fórmula I-3-1 podem ser sintetizados dos cor-

respondentes 2-imidazolininas de fórmula I-1 por oxidação como representado no Esquema 1. Reagentes adequados para esta transformação incluem um oxidante que é preparado *in situ* de dimetilsulfóxido (DMSO) e cloreto de oxalila, de acordo com o procedimento de Swern e outro [14]. A reação é realizada em um solvente halogenado, preferivelmente diclorometano, em baixa temperatura, preferivelmente em uma temperatura entre - 78°C e - 60°C. A reação é completada por tratamento com uma base orgânica tal como trietilamina seguido por aquecimento para a temperatura ambiente.

Um procedimento alternativo pelo qual a oxidação de imidazolininas I-1 em imidazóis I-3-1 pode ser realizado é o tratamento com ácido (TCCA) e 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) [15]. Esta reação é realizada em um solvente polar aprótico, preferivelmente acetonitrila, em uma temperatura entre -20°C e +30°C, preferivelmente temperatura ambiente.

As 2-imidazolininas de fórmula I-1 podem por sua vez ser sintetizadas de um aldeído de fórmula IV em duas etapas como representado no Esquema 1. Na primeira etapa o aldeído IV é tratado em temperatura ambiente com um reagente preparado *in situ* de tetrabromometano e trifetilfosfina em um solvente orgânico, preferivelmente diclorometano, abaixo da temperatura ambiente, geralmente entre 0°C e 10°C. Na segunda etapa, o derivado de 1,1-dibromovinila resultante de fórmula III é reagido com etilenodiamina, ou um derivado desta transportando um substituinte adicional R², em diclorometano em temperatura ambiente.

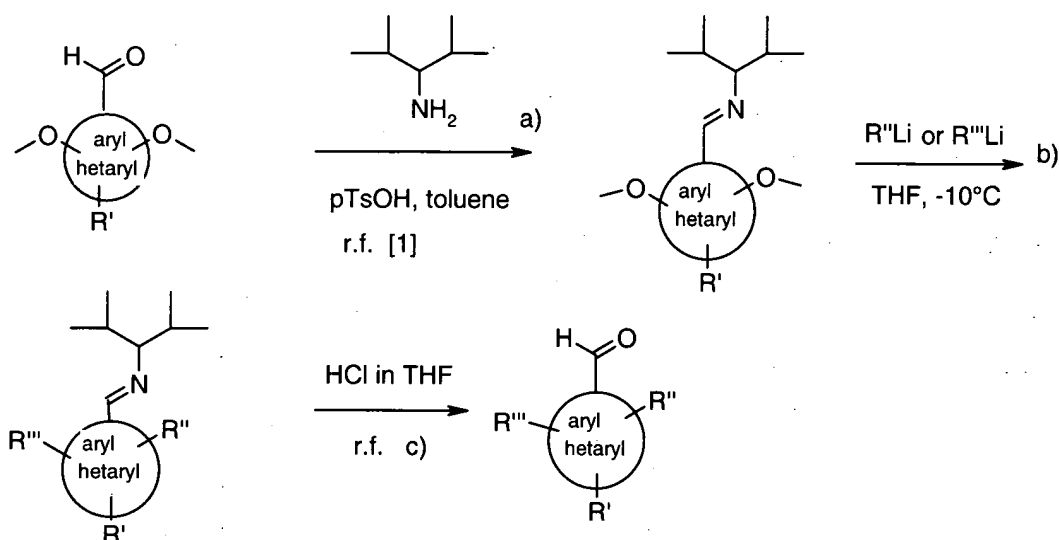
Os compostos de fórmula III são novos compostos, preparados dos correspondentes aldeídos de fórmula IV. Os aldeídos IV são ou comercialmente disponíveis ou descritos na literatura ou acessíveis em analogia às sínteses descritas na literatura. A síntese de aldeídos não reportada na literatura e/ou não disponível de uma fonte comercial é descrita nos esquemas 2 e 3.

Preparação do material de partida (aldeído IV)

Os aldeídos de heteroarila ou aldeídos de arila de partida de fórmula IV transportando os substituintes Rⁿ e R^m em posição *orto* e *orto'* com relação à funcionalidade de aldeído podem ser sintetizados seguindo um esquema de reação publicado representado no Esquema 2 [1]. O mate-

rial de partida é um aldeído *orto,orto'*-dialcóxi-arila ou aldeído *orto,orto'*-dialcóxi-heteroarila.

Esquema 2



Legenda da figura:

5 arila, heterila.

a) pTsOH, tolueno, rf, 40 minutos,

b) 1,1 eq. $R''Li$, THF, $-10^{\circ}C$, 2 horas, seguido por tratamento com $R'''Li$, ou no caso de

c) $R'' = R'''$ 2,3 eq. do correspondente composto-Li, THF, $-10^{\circ}C$, 2 ho-

10

ras, d) 4M de HCl aquoso em THF, rf, 2 – 4 horas.

R' , R'' e R''' são alquila inferior, cicloalquila ou fenila. Os substituintes R'' e R''' são sempre na posição *orto* e *orto'* ou no anel arila ou heteroarila com relação à funcionalidade de aldeído.

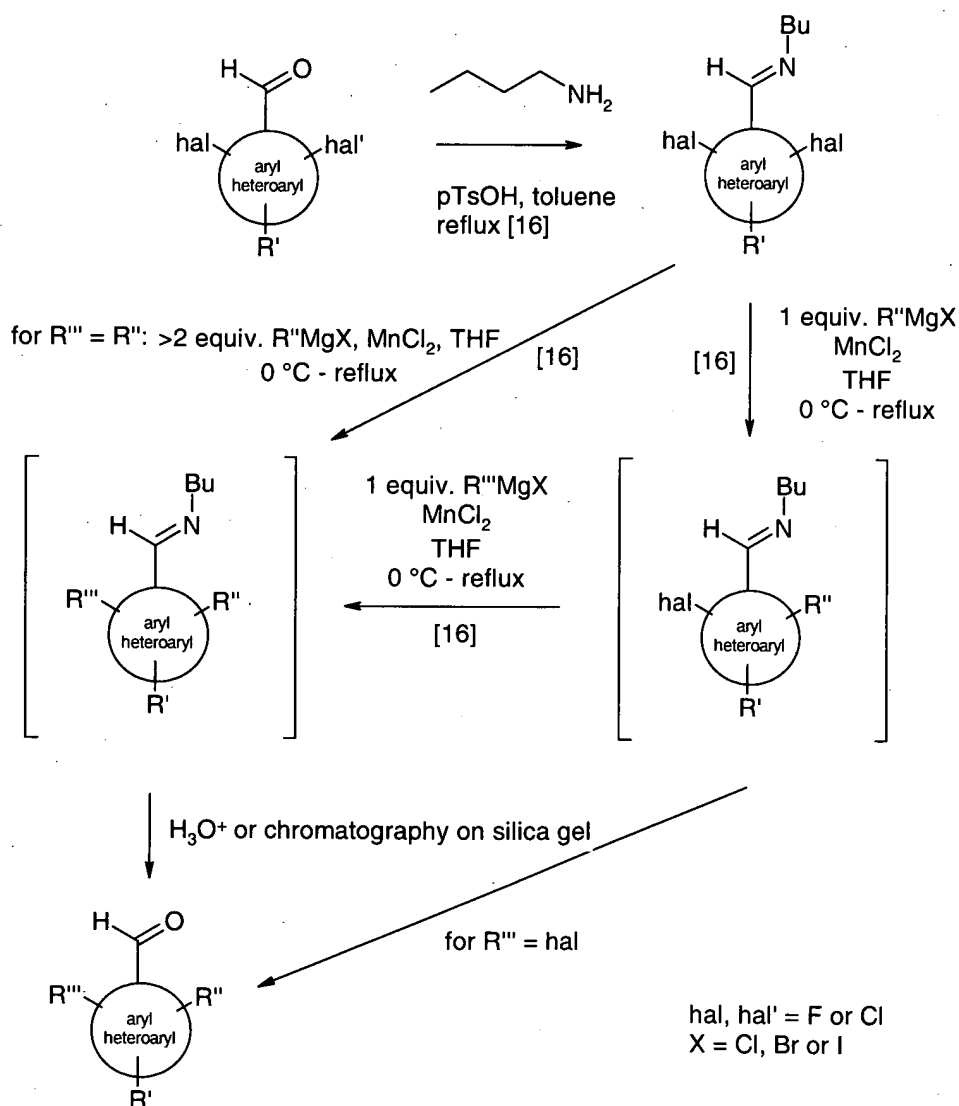
15 Preparação alternativa do material de partida (aldeído IV)

Os aldeídos de arila de partida ou aldeídos de heteroarila de fórmula IV transportando substituintes R'' e R''' em posição *orto* e *orto'* com relação à funcionalidade de aldeído podem também ser sintetizados seguindo uma seqüência de reação publicada representada no Esquema 3 [16]. O

20 material de partida é um aldeído *orto,orto'*-dihalo-arila ou aldeído *orto,orto'*-dihalo-heteroarila, onde os átomos de halogênio presentes são cloro ou flúor. O aldeído de partida é primeiro transformado no correspondente derivado

- de N-butil imina, por tratamento com N-butilamina e ácido p-toluenossulfônico em tolueno ao refluxo. Os dois substituintes de halogênio podem então cada qual por sua vez ser removidos por um reagente Grignar de arila ou alquila de fórmula $R''MgX$ e $R'''MgX$ na presença de cloreto de manganês(II).
- 5 A reação é realizada em um solvente etéreo, preferivelmente tetraidrofurano, em uma temperatura entre 0°C a temperatura de refluxo do solvente. Seguindo esta reação, a imina pode ser hidrolizada para fornecer o correspondente aldeído de fórmula IV. A hidrólise pode ser realizada por tratamento com um ácido aquoso, tal como ácido sulfúrico aquoso ou ácido clorídrico
- 10 aquoso, em temperatura elevada, ou pode também ocorrer durante cromatografia da imina em sílica-gel.

Esquema 3



Legenda da figura:

2 equiv.

tolueno

refluxo

5 0°C – refluxo

arila

heteroarila

ou cromatografia em sílica-gel

para R''' = Hal

10 F ou Cl

X = Cl, Br ou I.

R' é alquila inferior, cicloalquila, alcóxi inferior, halogênio ou fenila, R'' e R''' são alquila inferior, cicloalquila ou fenila. Os substituintes R'' e R''' são sempre na posição *orto* e *orto'* no anel arila ou heteroarila com relação à

15 funcionalidade de aldeído.

Preparação alternativa do material de partida (aldeído IV)

Aldeídos de heteroarila ou aldeídos de arila de partida de fórmula IV transportando substituintes alcóxi ou arilóxi podem ser preparados pela seqüência de reação representada no Esquema 4. O material de partida é o

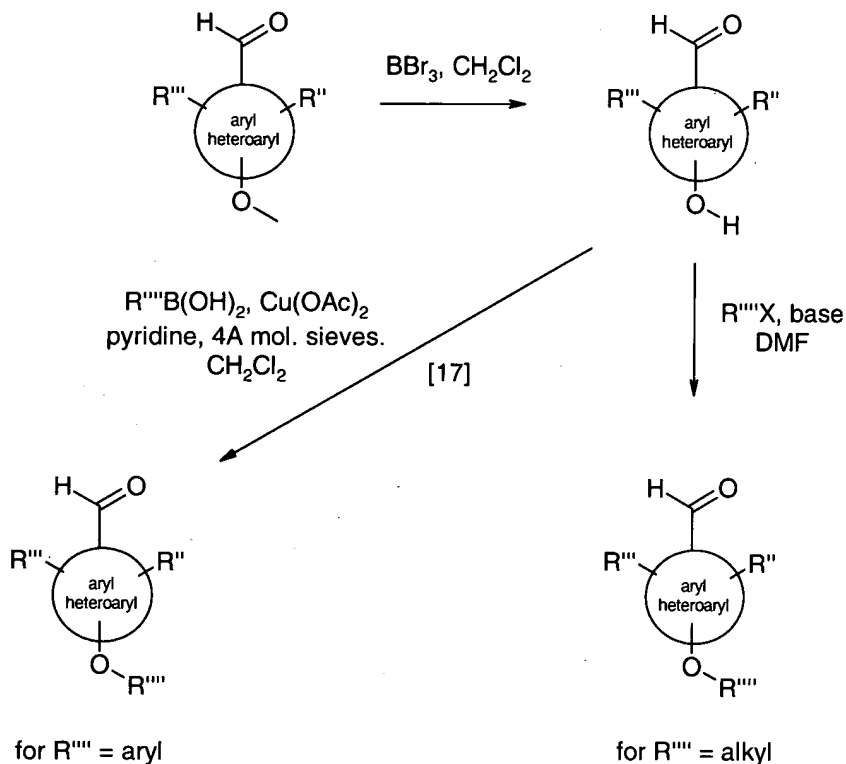
20 correspondente aldeído de hidróxi-arila ou aldeído de hidróxi-heteroarila, ou, onde estes compostos não estão disponíveis, os correspondentes aldeído de metóxi-arila ou aldeído de metóxi-heteroarila podem ser usados. O aldeído de metóxi-arila ou aldeído de metóxi-heteroarila podem ser transformados nos correspondentes tratamento com um ácido Lewis tal como tribrometo de

25 boro em um solvente inerte tal como diclorometano. O grupo hidroxila livre resultante pode então ser alquilado por tratamento com a base, preferivelmente carbonato de cézio, e agente de alquilação tal como um haleto de alquila, em um solvente polar aprótico tal como N,N-dimetilformamida, a fim de fornecer o aldeído de alcóxi-arila desejado ou aldeído de alcóxi-

30 heteroarila. Alternativamente, aldeídos de arilóxi-arila ou aldeídos de arilóxi-heteroarila podem ser obtidos por reação dos correspondentes aldeído de hidróxi-arila ou aldeído de hidróxi –heteroarila com um ácido borônico de arila na presença de acetato de cobre (II), piridina e peneiras moleculares 4Å

de acordo com o procedimento de Evans e outro [17]. Esta reação é realizada em um solvente orgânico halogenado tal como diclorometano, preferivelmente a temperatura ambiente.

Esquema 4



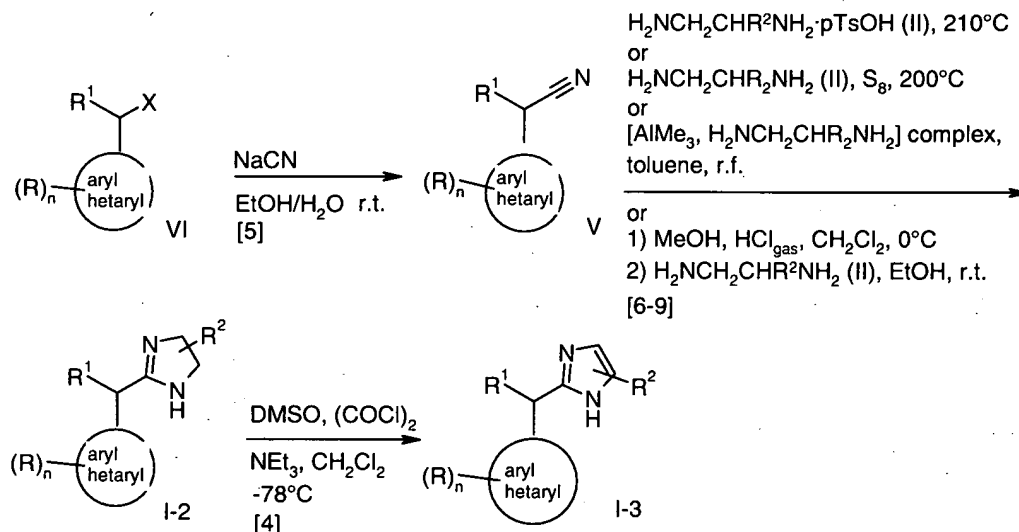
5 Legenda da figura:

arila, hetarila, piridina, peneiras moleculares 4A.

R'' e R''' são alquila inferior, cicloalquila ou fenila. Os substituintes R'' e R''' são sempre na posição *orto* e *orto'* no anel arila ou heteroarila com relação à funcionalidade de aldeído.

10 PROCEDIMENTO B

Preparação de compostos de fórmula I em que $\text{R}^1 = \text{alquila inferior}$

Esquema 5Legenda da figura:

arila, hetarila, ou, complexo, tolueno $[\text{AlMe}_3, \text{H}_2\text{NCH}_2\text{CHR}_2\text{NH}_2]$

5 em que X é halogênio e as outras definições são como descrito acima.

2-Imidazolin de fórmula I-2 podem ser preparadas por reação de uma nitrila de fórmula V com etilenodiamina ou um derivado deste transportando um substituinte adicional R^2 como representado no Esquema 5. Esta ciclização com uma diamina II pode ser conduzida aquecendo um sal de monoácido p-toluenossulfônico de diamina com uma nitrila na ausência de solvente adicional em uma temperatura entre 100°C e 250°C , preferivelmente entre 140°C e 240°C , durante diversas horas, preferivelmente 2 a 6 horas, ou aquecendo uma solução da nitrila em um excesso de etilenodiamina ou um derivado deste ($\text{R}^2 =$ alquila inferior) na presença de uma quantidade catalítica de enxofre, preferivelmente 10% a 50%, em um tubo selado sob irradiação de microondas a 200°C durante 10 a 60 minutos, preferido 15 a 30 minutos, ou por reação de um complexo pré-formado de trimetilalumínio e etilenodiamina ou um derivado deste ($\text{R}^2 =$ alquila inferior) em tolueno abaixo da temperatura ambiente, preferivelmente a 0°C a 10°C , com uma nitrila em tolueno em temperatura de refluxo durante 4 a 24 horas, preferivelmente durante 16 a 20 horas. 2-Imidazolin de fórmula I-2 podem também ser preparadas por tratamento de uma nitrila V dissolvido em um solvente

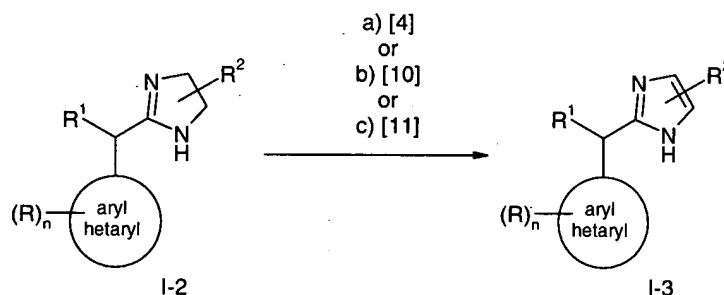
inerte como diclorometano e um álcool inferior, preferivelmente metanol ou etanol, com gás de cloreto de hidrogênio em uma reação do tipo Pinner que fornece um imidato. A reação deste produto com etilenodiamina ou um derivado deste em um álcool, preferivelmente metanol ou etanol, em temperatura ambiente durante 16 a 24 horas induz à 2-imidazolina.

As nitrilas de fórmula V são preparados de haletos de arila ou hetarila de fórmula VI por substituição com cianeto seguindo procedimentos da literatura. A síntese de nitrilas não reportada na literatura e/ou não disponível de uma fonte comercial é descrita abaixo.

10 PROCEDIMENTO C

Preparação de imidazóis por desidrogenação de imidazolinas

Esquema 6



Legenda da figura:

arila, hetarila, ou

15 a) 1. DMSO, (COCl)₂, CH₂Cl₂, -78°C, 20 a 30 minutos, em seguida adição de imidazolina em CH₂Cl₂, -78°C, 50 minutos, 2. NEt₃, aquecendo até a ta;

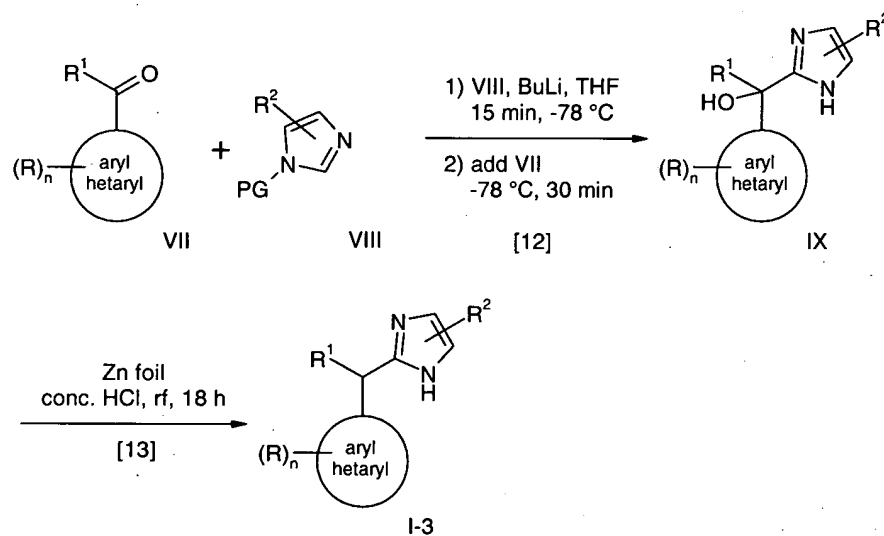
b) KMnO₄ em sílica-gel, MeCN, ta, 16 horas;

c) 10% Pd/C, tolueno, ta, 88 horas;

20 Os 2-imidazóis de fórmula I-3 são preparados por desidrogenação dos correspondentes 2-imidazolinas de fórmula I-2 como representado no Esquema 6. Três procedimentos descritos na literatura foram utilizados para esta transformação, a oxidação do tipo Swern (a), oxidação por permanganato de potássio (b), e desidrogenação catalítica (c).

25 PROCEDIMENTO D

Preparação de imidazóis pela adição de um imidazol N-protegido

Esquema 7

PG is a protecting group such as $\text{CH}(\text{OEt})_2$

Legenda da figura:

PG é um grupo de proteção tal como $\text{CH}(\text{OEt})_2$

Folha de Zn

5 15 minutos

30 minutos

Arila

Hetarila

HCl concentrado, rf, 18 horas

10 em que R^1 é hidrogênio ou alquila inferior e os substituintes restantes são como descrito acima.

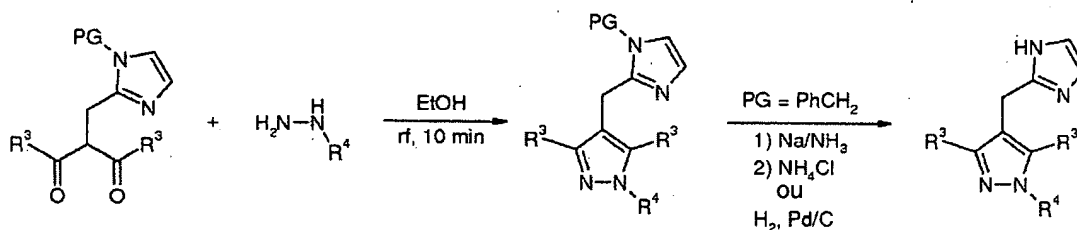
Os 2-imidazóis de fórmula I-3 podem também ser preparados como representado no Esquema 7. A introdução direta do 2-imidazol pode ser obtida por reação de um aldeído de arila/hetarila ou cetona de fórmula VII com um metalado, preferivelmente o derivado de lítio, o imidazol N-
 15 protegido de fórmula VIII que é desprotonado com uma base forte como alquila ou aril lítio, preferivelmente por n-butil lítio, em um solvente orgânico inerte, por exemplo, tetraidrofurano ou dietil éter, abaixo da temperatura ambiente, preferivelmente a -78°C . O grupo de N-proteção pode ser removido
 20 após a reação ser concluída, por exemplo o grupo de proteção $-\text{CH}(\text{OEt})_2$ é clivado durante a preparação aquosa da reação. O álcool resultante de fórmula IX pode ser reduzido por uma redução do tipo Clemmensen com folha

de zinco como agente redutivo em ácido clorídrico aquoso concentrado em temperatura de refluxo durante 16 a 24 horas. Um procedimento alternativo para a redução de álcoois de fórmula IX envolve o tratamento com trietilsilano e ácido trifluoroacético em um solvente halogenado tal como diclorometano ou 1,2-dicloroetano [18]. A reação pode ser realizada em temperatura ambiente ou em temperatura elevada, e é preferivelmente realizada em um tubo selado a fim de que a mistura reacional possa ser aquecida para temperaturas acima do ponto de ebulição do solvente usado, preferivelmente a 100°C.

PROCEDIMENTO E

10 Preparação de derivados de pirazol

Esquema 8



Rf, 10 minutos

PG: grupos benzila ou outros compatíveis com a síntese

R³: alquila

15 R⁴: H, alquila.

Os derivados de pirazol podem ser preparados por condensação de um composto de (-dicarbonila transportando no (-carbono um resíduo de 1-benzil-1H-imidazol-2-ilmetila com um derivado de hidrazina apropriado. Desbenzilação do derivado de pirazol resultante é realizada por hidrogenação catalítica ou com sódio em amônia líquida. Os compostos de (-dicarbonila podem ser preparados seguindo procedimentos bem conhecidos na técnica.

20 Preparação de derivados tritiados

Compostos de fórmula I, em que R é trítio podem ser preparados do correspondente composto halogenado (cloro, bromo ou iodo), o preferido é o composto bromo-substituído, por hidrogenação catalítica com gás de trítio.

Isolamento e purificação dos compostos

Isolamento e purificação dos compostos e intermediários descritos aqui podem ser realizados, se desejado, por qualquer procedimento de separação ou purificação adequado tal como, por exemplo, filtração, extração, cristalização, cromatografia de coluna, cromatografia de camada fina, cromatografia de camada espessa, cromatografia líquida de baixa ou alta pressão preparativa ou uma combinação destes procedimentos. Ilustrações específicas de procedimentos de separação e isolamento adequados podem ser tidas por referência às preparações e exemplos inclusos abaixo. Entretanto, outros procedimentos de separação ou isolamento equivalentes podem, evidentemente, também ser utilizados. Misturas racêmicas de compostos quirais de fórmula I podem ser separados usando HPLC quiral.

Sais de compostos de fórmula I

Os compostos de fórmula I são básicos e podem ser convertidos em um sal de adição de ácido correspondente. A conversão é realizada por tratamento com pelo menos uma quantidade estequiométrica de um ácido apropriado, tal como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e similares, e ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malônico, ácido succínico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico e similares. Tipicamente, a base livre é dissolvida em um solvente orgânico inerte tal como dietil éter, acetato de etila, clorofórmio, etanol ou metanol e similares, e o ácido adicionado em um solvente similar. A temperatura é mantida entre 0°C e 50°C. O sal resultante precipita-se espontaneamente ou pode ser tirado da solução com um solvente menos polar.

O sal de adição de ácido dos compostos básicos de fórmula I pode ser convertido nas correspondentes bases livres por tratamento com pelo menos um equivalente estequiométrico de uma base adequada tal como hidróxido de sódio ou potássio, carbonato de potássio, bicarbonato de sódio, amônia, e similares.

Os compostos de fórmula I e seus sais de adição farmacêuticamente utilizáveis possuem propriedades farmacológicas valiosas. Especifi-

camente, descobriu-se que os compostos da presente invenção têm uma boa afinidade para os receptores associados com a amina de traço (TAARs), especialmente TAAR1.

Os compostos foram investigados de acordo com o teste fornecido a seguir.

Materiais e Métodos

Construção de Plasmídeos de expressão de TAAR e linhagens celulares estavelmente transfectadas

Para a construção de plasmídeos de expressão as seqüências de codificação de TAAR 1 de humano, rato e camundongo foram amplificadas de DNA genômico essencialmente como descrito por Lindemann e outro [14]. The Expand High Fidelity PCR System (Roche Diagnostics) foi usado com 1.5 mM de Mg^{2+} e produtos PCR purificados foram clonados em vetor de clonagem pCR2.1-TOPO (Invitrogen) seguindo as instruções do fabricante. Produtos PCR foram subclonados no vetor pIRESneo2 (BD Clontech, Palo Alto, California), e vetores de expressão foram verificados por seqüência antes da introdução nas linhagens celulares.

As células HEK293 (ATCC # CRL-1573) foram cultivadas essencialmente como descrito por Lindemann e outro (2005). Para a geração de linhagens de célula estavelmente transfectada, Células HEK293 foram transfectadas com os plasmídeos pIRESneo2 de expressão contendo as seqüências de codificação de TAAR (descritas acima) com Lipofectamina 2000 (Invitrogen) de acordo com as instruções do fabricante, e 24 horas após a transfecção, o meio de cultura foi suplementado com 1 mg/ml G418 (Sigma, Buchs, Switzerland). Após um período de cultura de cerca de 10 dias, os clones foram isolados, expandidos e testados quanto à sensibilidade às aminas de traço (todos os compostos adquiridos de Sigma) com o Sistema de Imunoensaio de Enzima Biotrak cAMP (EIA) (Amersham) seguindo o procedimento EIA de não-acetilação fornecido pelo fabricante. As linhagens de célula monoclonal que exibiram um EC_{50} estável para um período de cultura de 15 passagens foram utilizadas para todos os estudos subseqüentes.

Preparação de membrana e ligação de radioligando

Células em confluência foram enxagüadas com salina tampona-

da com fosfato gelado sem Ca^{2+} e Mg^{2+} contendo 10 mM de EDTA e peletizadas por centrifugação a 1000 rpm durante 5 minutos a 4°C. O pélete foi então lavado duas vezes com salina tamponada com fosfato gelado e o pélete celular foi congelado imediatamente por imersão em nitrogênio líquido e armazenado até o uso e -80°C. O pélete celular foi então suspenso em 20 ml de HEPES-NaOH (20 mM), pH 7,4 contendo 10 mM de EDTA, e homogeneizado com um Polytron (PT 3000, Kinematica) a 10.000 rpm durante 10 s. O homogeneizado foi centrifugado a 48,000×g durante 30 minutos a 4°C e a pélete ressuspensa em 20 ml de HEPES-NaOH (20 mM), pH 7,4 contendo 0,1 mM de EDTA (tampão A), e homogeneizada com um Polytron a 10.000 rpm durante 10 s. O homogeneizado foi então centrifugado a 48,000×g durante 30 minutos a 4°C e o pélete ressuspensa em 20 ml de tampão A, e homogeneizado com um Polytron a 10.000 rpm durante 10 s. Concentração de proteína foi determinada pelo método de Pierce (Rockford, IL). O homogeneizado foi então centrifugado a 48,000×g durante 10 minutos a 4°C, ressuspenso em HEPES-NaOH (20 mM), pH 7,0 incluindo MgCl_2 (10 mM) e CaCl_2 (2 mM) a 200 g proteína por ml e (tampão B) homogeneizada com um Polytron a 10.000 rpm durante 10 s.

Ensaio de ligação foi realizado a 4°C em um volume final de 1 ml, e com um tempo de incubação de 30 minutos. O radioligando [^3H]-rac-2-(1,2,3,4-tetraidro-1-naftil)-2-imidazolina foi usado em uma concentração igual ao valor K_d calculado de 60 nM para fornecer uma ligação em torno de 0,1% da concentração de radioligando adicionada total, e uma ligação específica que representou aproximadamente 70 – 80% da ligação total. Ligação não-específica foi definida como a quantidade de [^3H]-rac-2-(1,2,3,4-tetraidro-1-naftil)-2-imidazolina ligada na presença do ligando não rotulado apropriado (10 μM). Ligandos de competição foram testados em uma ampla faixa de concentrações (10 pM – 30 μM). A concentração de dimetilsulfóxido final no ensaio foi de 2%, e ela não afetou a ligação de radioligando. Cada experimento foi realizado em duplicata. Todas as incubações foram terminadas por rápida filtração por meio de placas UniFilter-96 (Packard Instrument Company) e filtro de vidro GF/C, pré-embebido durante pelo menos 2 horas em polietilenimina 0.3%, e usando uma Coletora Celular Filtermate 96 (Packard

Instrument Company). Os tubos e filtros foram então lavados 3 vezes com alíquotas de 1 ml de tampão B frio. Os filtros foram então secados e embebidos em Ultima gold (45 µl/cavidade, Packard Instrument Company) e radioatividade ligada foi contada por uma Registradora de Cintilação de Microplaca TopCount (Packard Instrument Company).

5

Os compostos preferidos mostram um valor K_i (µM) em camundongo em TAAR1 na faixa de 0,005 - 0,050 como mostrado na tabela abaixo.

Exemplo	K_i (µM) camundongo	Exemplo	K_i	Exemplo	K_i
1	0,007	107	0,022	158	0,021
9	0,010	109	0,004	168	0,045
10	0,023	110	0,021	169	0,045
11	0,007	112	0,025	170	0,026
12	0,030	113	0,007	172	0,050
17	0,021	114	0,006	175	0,011
18	0,027	115	0,007	187	0,016
32	0,005	116	0,008	196	0,023
33	0,014	117	0,008	198	0,036
34	0,031	118	0,017	202	0,034
54	0,016	119	0,021	206	0,038
55	0,017	120	0,022	210	0,048
56	0,025	121	0,023	215	0,029
57	0,029	122	0,025	217	0,024
58	0,030	123	0,028	218	0,047
59	0,041	124	0,044	219	0,012
70	0,025	125	0,048	220	0,013
71	0,010	137	0,038		
72	0,017	140	0,007		
73	0,049	141	0,029		
77	0,026	143	0,004		
104	0,008	149	0,012		
106	0,017	154	0,010		

Os compostos de fórmula I e os sais farmaceuticamente aceitá-

veis dos compostos de fórmula I podem ser usados como medicamentos, por exemplo, na forma de preparações farmacêuticas. As preparações farmacêuticas podem ser administradas oralmente, por exemplo, na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas, cápsulas de gelatina dura e macia, soluções, emulsões ou suspensões. A administração pode, entretanto, também ser realizada retalmente, por exemplo, na forma de supositórios, parenteralmente, por exemplo, na forma de soluções de injeção.

Os compostos de fórmula I podem ser processados com veículos farmacêuticamente inertes, inorgânicos ou orgânicos para a produção de preparações farmacêuticas. Lactose, amido de milho ou derivados destes, talco, ácidos esteáricos ou seus sais e similares podem ser usados, por exemplo, como tais veículos para comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas e cápsulas de gelatina dura. Veículos adequados para cápsulas de gelatina macia são, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras, polióis semi-sólidos e líquidos e similares. Dependendo da natureza da substância ativa nenhum veículo é, entretanto, geralmente requerido no caso de cápsulas de gelatina macia. Veículos adequados para a produção de soluções e xaropes são, por exemplo, água, polióis, glicerol, óleo vegetal e similares. Veículos adequados para supositórios são, por exemplo, natural ou óleos endurecidos, ceras, gorduras, polióis semi-líquidos ou líquidos e similares.

As preparações farmacêuticas podem, além disso, conter conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes umectantes, emulsificantes, adoçantes, colorantes, aromatizantes, sais para variar a pressão osmótica, tampões, agentes de mascaramento ou antioxidantes. Eles podem também conter ainda outras substâncias terapeuticamente valiosas.

Medicamentos contendo um composto de fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável deste e um veículo terapeuticamente inerte são também um objeto da presente invenção, como é um processo para sua produção, que compreende trazer um ou mais compostos de fórmula I e/ou sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis e, se desejado, uma ou mais outras substâncias terapeuticamente valiosas em uma forma de administração galênica juntamente com um ou mais veículos terapeuticamente inertes.

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

- 5 A dosagem pode variar dentro de amplos limites e terá, de fato, que ser ajustada aos requisitos individuais em cada caso particular. No caso de administração oral a dosagem para adultos pode variar de cerca de 0,01 mg a cerca de 1000 mg por dia de um composto de fórmula geral I ou da correspondente quantidade de um sal farmaceuticamente aceitável deste.
- 10 A dosagem diária pode ser administrada como dose única ou em doses divididas e, em adição, o limite superior pode também ser excedido quando isto for julgado ser indicado.

Formulação de Comprimido (Granulação Úmida)

Item	Ingredientes	<u>mg/comprimido</u>			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
15					
	1. Composto de fórmula I	5	25	100	500
	2. DTG Anidroso de Lactose		125	105	30
	150				
	3. Sta-Rx 1500	6	6	6	30
20	4. Celulose Microcristalina	30	30	30	150
	5. Estearato de Magnésio	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

Procedimento de Fabricação

1. Misturar os itens 1, 2, 3 e 4 e granular com água purificada.
- 25 2. Secar os grânulos a 50°C.
3. Passar os grânulos através equipamento de moagem adequado.
4. Adicionar o item 5 e Misturar durante três minutos; comprimir em uma prensa adequada.

Formulação de Cápsula

Item	Ingredientes	<u>mg/cápsula</u>			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
30					
	1. Composto de fórmula I	5	25	100	500
	2. Lactose hidrosa	159	123	148	---

<u>Item</u>	<u>Ingredientes</u>	<u>mg/cápsula</u>			
3.	Amido de milho	25	35	40	70
4.	Talco	10	15	10	25
5.	Estearato de Magnésio	1	2	2	5
5	Total	200	200	300	600

Procedimento de Fabricação

1. Misturar os itens 1, 2 e 3 em um misturador adequado durante 30 minutos.
2. Adicional os itens 4 e 5 e misturar durante 3 minutos.
- 10 3. Carregar em uma cápsula adequada.

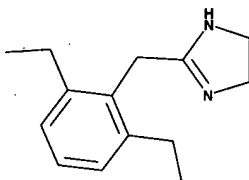
Experimental

Os seguintes exemplos ilustram a invenção porém não se destinam a limitar seu escopo.

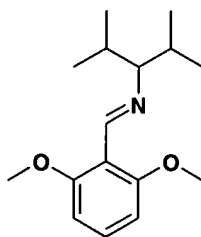
PROCEDIMENTO A

15 Exemplo 1

2-(2,6-Dietil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol



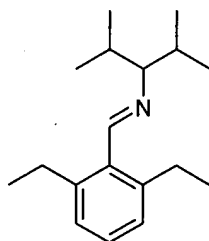
a) [1-(2,6-Dimetóxi-fenil)-met-(E)-ilideno]-(1-isopropil-2-metil-propil)-amina



- Uma mistura de 25,0 g (150 mmols) de 2,6-dimetoxibenzaldeído, 19,1 g (165 mmols) de 3-amino-2,4-dimetilpentano e 0,500 g de ácido p-toluenossulfônico em 100 ml de tolueno foi aquecida em um aparato Dean-Stark ao refluxo durante 2 horas. Em seguida a mistura reacional resfriada foi lavada com solução de NaHCO₃ aquosa, salmoura secada sobre Na₂SO₄, filtrada e evaporada. O produto bruto foi filtrado através de uma almofada de sílica com heptano/acetato de etila de 2:1 como eluente: 22,0 g de [1-(2,6-
- 20

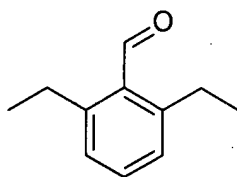
dimetóxi-fenil)-met-(E)-ilideno]-(1-isopropil-2-metil-propil)-amina como cristais ligeiramente amarelos: EM (EI): 264,3 ($(M+H)^+$), 262,3 ($(M-H)^+$), 248,3 ($(M-CH_3)^+$), 220,2 ($(M-(CH_3)_2CH)^+$), 100%).

b) (E)-[1-(2,6-Dietil-fenil)-metilideno]-(1-isopropil-2-metil-propil)-amina



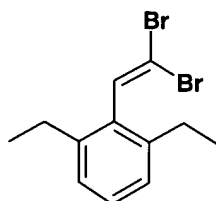
- 5 A uma solução de 16,0 g (61 mmols) de [1-(2,6-dimetóxi-fenil)-met-(E)-ilideno]-(1-isopropil-2-metil-propil)-amina em 80 ml de THF seco resfriado para -40°C foram adicionados 364 ml de uma solução a 0,5 M de etil lítio em cicloexano/benzeno gota a gota para manter a temperatura abaixo de -20°C . Em seguida a mistura foi agitada a -20°C por mais 30 minutos e a
- 10 reação extinguida por adição de água. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila, os extratos combinados lavados com salmoura, secados sobre Na_2SO_4 , filtrados e evaporados: 15,6 g de (E)-[1-(2,6-dietil-fenil)-metilideno]-(1-isopropil-2-metil-propil)-amina como líquido incolor: EM (EI): 259,2 (M^+), 216,3 ($(M-(CH_3)_2CH)^+$), 160,1 ($(M-(((CH_3)_2CH)_2CH))^+$), 100%).

15 c) 2,6-Dietil-benzaldeído



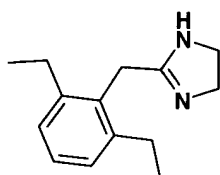
- Uma solução de 15,6 g de (E)-[1-(2,6-dietil-fenil)-metilideno]-(1-isopropil-2-metil-propil)-amina em 60 ml de THF e 120 ml de 4N de HCl foi aquecida ao refluxo durante 2 horas em seguida resfriada para temperatura ambiente e despejada em uma solução a 1N de NaOH. A fase aquosa foi
- 20 extraída com acetato de etila, os extratos combinados lavados com salmoura, secados sobre Na_2SO_4 , filtrados e evaporados. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel com um gradiente de heptano/acetato de etila como eluente: 8,35 g de 2,6-dietil-benzaldeído como óleo amarelo claro: EM (EI): 162,1 (M^+), 100%).

d) 2-(2,2-Dibromo-vinil)-1,3-dietil-benzeno



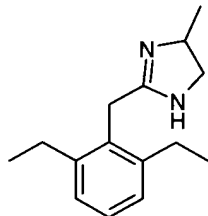
A uma solução de 3,80 g (23,4 mmols) de 2,6-dietil-benzaldeído e 12,3 g (47 mmols) de trifenilfosfina em 100 ml de diclorometano seco resfriado para -20°C foi adicionada gota a gota uma solução de 9,32 g (28,1 mmols) de tetrabromometano em 70 ml de diclorometano. A temperatura de reação foi mantida abaixo de 5°C. Após a adição, a mistura reacional foi mantida em -10°C durante 5 minutos e em seguida durante 30 minutos em temperatura ambiente. A mistura reacional foi despejada em água, extraída com acetato de etila, os extratos combinados lavados com salmoura, secados sobre Na₂SO₄, filtrados e evaporados. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel com um gradiente de heptano/acetato de etila como eluente: 4,50 g de 2-(2,2-dibromo-vinil)-1,3-dietil-benzeno como líquido incolor: EM (EI): 319,9 e 318,0 e 316,0 (M⁺), 239,1 e 237,1 ((M-Br)⁺), 158,2 ((M-Br₂)⁺, 100%).

15 e) 2-(2,6-Dietil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

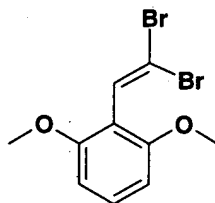


A 20 ml de etileno diamina foram adicionados a 0°C 3,20 g (10 mmols) de 2-(2,2-dibromo-vinil)-1,3-dietil-benzeno e a mistura agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A reação foi saciada por adição de amônia a 2N aquosa, extraída com acetato de etila, os extratos combinados lavados com salmoura, secados sobre Na₂SO₄, filtrados e evaporados. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila e cristalização a -10°C forneceu 2,85 g de 2-(2,6-dietil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol como sólido incolor: EM (ISP): 217,1 ((M+H)⁺).

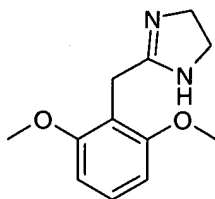
Em analogia ao Exemplo 1 foram preparados Exemplos 2 a 16:

Exemplo 2rac-2-(2,6-Dietil-benzil)-4-metil-4,5-diidro-1H-imidazol ou tautômero

rac-2-(2,6-Dietil-benzil)-4-metil-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de 2-(2,2-dibromo-vinil)-1,3-dietil-benzeno e 1,2-diaminopropano em analogia ao Exemplo 1 e): cristais laranja; EM (EI): 230,2 (M^+), 215,2 ($(M-CH_3)^+$), 201,2 ($((M-CH_3CH_2)^+$), 100%).

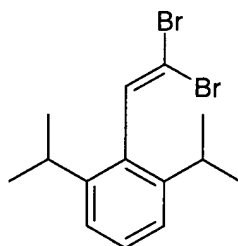
Exemplo 32-(2,6-Dimetóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazola) 2-(2,2-Dibromo-vinil)-1,3-dimetóxi-benzeno

2-(2,2-Dibromo-vinil)-1,3-dimetóxi-benzeno foi preparado de 2,6-dimetóxi-benzaldeído em analogia ao Exemplo 1d): líquido incolor.

b) 2-(2,6-Dimetóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

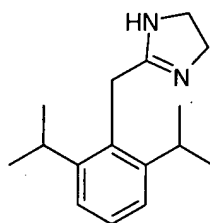
2-(2,6-Dimetóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de 2-(2,2-dibromo-vinil)-1,3-dimetóxi-benzeno em analogia ao Exemplo 1e): cristais amarelo claro; EM (EI): 220,0 (M^+), 189,1 ($(M-OCH_3)^+$), 100%).

Exemplo 42-(2,6-Diisopropil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazola) 2-(2,2-Dibromo-vinil)-1,3-diisopropil-benzeno



2-(2,2-Dibromo-vinil)-1,3-diisopropil-benzeno foi preparado de 2,6-diisopropil-benzaldeído em analogia ao Exemplo 1d): líquido amarelo claro; EM (EI): 348,0 e 346,0 e 344,0 (M^+), 265,1 ($(M-Br)^+$), 186,2 ($((M-2Br)^+$), 100%).

5 b) 2-(2,6-Diisopropil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

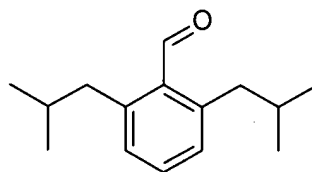


2-(2,6-Diisopropil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de 2-(2,2-dibromo-vinil)-1,3-diisopropil-benzeno em analogia ao Exemplo 1e): sólido incolor: EM (ISP): 245,1 ($(M+H)^+$).

Exemplo 5

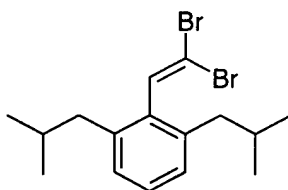
10 2-(2,6-Diisobutil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

a) 2,6-Diisobutil-benzaldeído



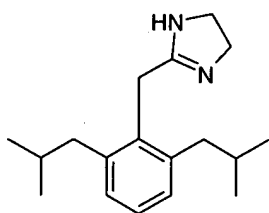
2,6-Diisobutil-benzaldeído foi preparado de [1-(2,6-dimetóxi-fenil)-met-(E)-ilideno]-(1-isopropil-2-metil-propil)-amina e isobutil lítio em analogia ao Exemplo 1b) seguido pela hidrólise do intermediário em analogia ao Exemplo 1c): líquido amarelo claro; EM (EI): 218,2 (M^+), 200,2 ($(M-H_2O)^+$), 185,2 ($(M-(H_2O+CH_3))^+$), 161,1 ($((M-(C_4H_9))^+$), 100%).

b) 2-(2,2-Dibromo-vinil)-1,3-diisobutil-benzeno



2-(2,2-Dibromo-vinil)-1,3-diisobutil-benzeno foi preparado de 2,6-diisobutil-benzaldeído em analogia ao Exemplo 1d): líquido incolor; EM (EI): 376,0 e 374,0 e 372,0 (M^+), 157,1 ($(M-(2Br+CH_3+C_3H_6))^+$), 100%).

c) 2-(2,6-Diisobutil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

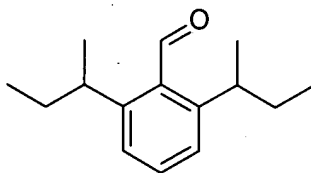


- 5 2-(2,6-Diisobutil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de 2-(2,2-dibromo-vinil)-1,3-diisobutil-benzeno em analogia ao Exemplo 1e): óleo amarelo; EM (ISP): 273,1 ($(M+H)^+$).

Exemplo 6

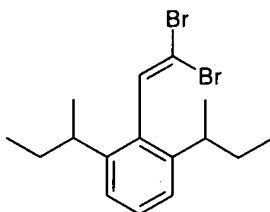
rac-2-(2,6-Dissec-butil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

- 10 a) rac-2,6-Dissec-butil-benzaldeído



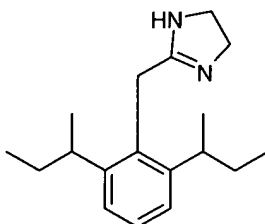
- rac-2,6-Dissec-butil-benzaldeído foi preparado de [1-(2,6-dime-tóxi-fenil)-met-(E)-ilideno]-(1-isopropil-2-metil-propil)-amina e sec-butil lítio em analogia ao Exemplo 1b) seguido pela hidrólise do intermediário em ana-logia ao Exemplo 1c): óleo incolor; EM (EI): 218,2 (M^+), 189,1 ($(M-C_2H_5)^+$), 171,1 ($(M-(C_2H_5 + H_2O))^+$), 100%).

b) rac-1,3-Dissec-butil-2-(2,2-dibromo-vinil)-benzeno



rac-1,3-Dissec-butil-2-(2,2-dibromo-vinil)-benzeno foi preparado de rac-2,6-dissec-butil-benzaldeído em analogia ao Exemplo 1d): líquido incolor; EM (EI): 376,1 e 374,0 e 372,0 (M^+), 346,9 e 345,0 e 343,0 ($(M-(CH_3CH_2))^+$), 295,1 e 293,1 ($(M-Br)^+$), 214,2 ($(M-2Br)^+$), 100%).

5 c) rac-2-(2,6-Dissec-butil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

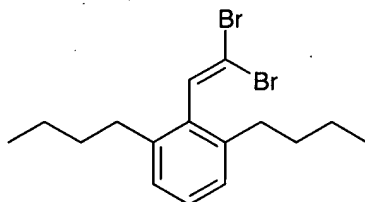


rac-2-(2,6-Dissec-butil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de rac-1,3-dissec-butil-2-(2,2-dibromo-vinil)-benzeno em analogia ao Exemplo 1e): cristais incolores; EM (EI): 272,3 (M^+), 257,2 ($(M-CH_3)^+$), 243,2 ($(M-CH_3CH_2)^+$), 215,2 ($(M-(CH_3CH_2+C_2H_4))^+$), 100%).

10 Exemplo 7

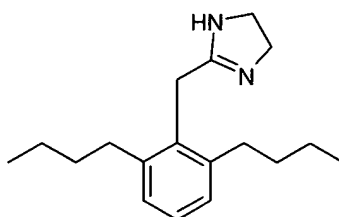
2-(2,6-Dibutil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

a) 1,3-Dibutil-2-(2,2-dibromo-vinil)-benzeno



1,3-Dibutil-2-(2,2-dibromo-vinil)-benzeno foi preparado de 2,6-dibutil-benzaldeído em analogia ao Exemplo 1d): líquido incolor; EM (EI): 376,0 e 374,0 e 372,0 (M^+), 295,2 e 293,2 ($(M-Br)^+$), 214,3 ($(M-2Br)^+$), 171,1 ($(M-(2Br+C_3H_7))^+$), 129,1 ($(M-(2Br+C_3H_7+C_3H_6))^+$), 100%).

b) 2-(2,6-Dibutil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol



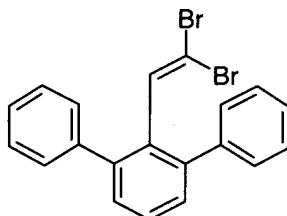
2-(2,6-Dibutil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de 1,3-dibutil-2-(2,2-dibromo-vinil)-benzeno em analogia ao Exemplo 1e): cristais

incolores; EM (ISP): 273,1 ((M+H)⁺).

Exemplo 8

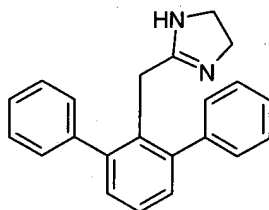
2-[1,1';3',1'']Terfenil-2'-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol

a) 2'-(2,2-Dibromo-vinil)-[1,1';3',1'']terfenila



- 5 2'-(2,2-Dibromo-vinil)-[1,1';3',1'']terfenila foi preparado de 2,6-difenilbenzaldeído em analogia ao Exemplo 1d): cristais amarelo claro; EM (EI): 416,2 e 414,5 e 412,2 (M⁺), 335,0 e 333,0 ((M-Br)⁺), 254,2 (((M-2Br)⁺), 100%).

b) 2-[1,1';3',1'']Terfenil-2'-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol

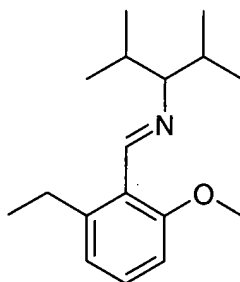


- 10 2-[1,1';3',1'']Terfenil-2'-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de 2'-(2,2-dibromo-vinil)-[1,1';3',1'']terfenila em analogia ao Exemplo 1e): cristais amarelo claro; EM (ISP): 312,9 ((M+H)⁺).

Exemplo 9

2-(2-Etil-6-metóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

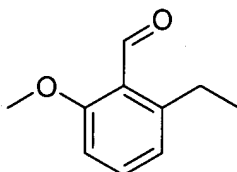
- 15 a) (E)-[1-(2-Etil-6-metóxi-fenil)-metilideno]-(1-isopropil-2-metil-propil)-amina



A uma solução de 10,0 g (38 mmols) de [1-(2,6-dimetóxi-fenil)-met-(E)-ilideno]-(1-isopropil-2-metil-propil)-amina em 30 ml de THF seco resfriado para -20°C foram adicionados 91,2 ml de uma solução a 0,5M de etil

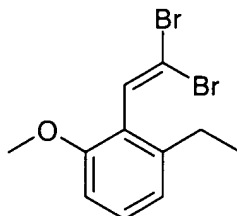
lítio em cicloexano/benzeno gota a gota para manter a temperatura abaixo de 0°C. Em seguida a mistura foi agitada a -20°C por mais 30 minutos e a reação extinguida por adição de água. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila, os extratos combinados lavados com salmoura, secados sobre Na₂SO₄, filtrados e evaporados. Purificação do produto bruto por cromatografia instantânea em sílica-gel com um gradiente de heptano/acetato de etila forneceu 4,30 g de (E)-[1-(2-etil-6-metóxi-fenil)-metilideno]-(1-isopropil-2-metil-propil)-amina como líquido incolor: EM (EI): 261,4 (M⁺), 218,3 ((M-((CH₃)₂CH)⁺), 100%).

10 b) 2-Etil-6-metóxi-benzaldeído



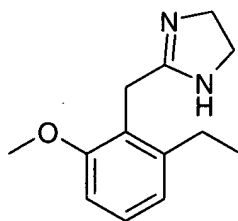
Uma solução de 1,0 g de (E)-[1-(2-etil-6-metóxi-fenil)-metilideno]-(1-isopropil-2-metil-propil)-amina em 1 ml de THF e 0,19 ml de 4N de HCl foi aquecida ao refluxo durante 1 hora em seguida resfriada para temperatura ambiente e despejada em uma solução a 1N de NaOH aquosa. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila, os extratos combinados lavados com salmoura, secados sobre Na₂SO₄, filtrados e evaporados. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel com um gradiente de heptano/acetato de etila como eluente: 0,50 g de 2-etil-6-metóxi-benzaldeído como óleo incolor: EM (EI): 261,2 (M⁺), 218,2 ((M-((CH₃)₂CH))⁺, 100%).

20 c) 2-(2,2-Dibromo-vinil)-1-etil-3-metóxi-benzeno



2-(2,2-Dibromo-vinil)-1-etil-3-metóxi-benzeno foi preparado de 2-etil-6-metóxi-benzaldeído em analogia ao Exemplo 1d): líquido incolor; EM (EI): 321,9 e 319,9 e 318,0 (M⁺), 241,1 e 239,1 ((M-Br)⁺), 160,1 (((M-2Br)⁺), 100%).

d) 2-(2-Etil-6-metóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

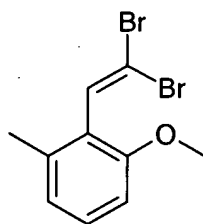


2-(2-Etil-6-metóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de 2-(2,2-dibromo-vinil)-1-etil-3-metóxi-benzeno em analogia ao Exemplo 1e): sólido amarelo claro: EM (EI): 218,2 (M^+), 187,2 ($(M-(CH_3NH_2))^+$), 100%).

5 Exemplo 10

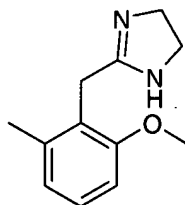
2-(2-Metóxi-6-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

a) 2-(2,2-Dibromo-vinil)-1-metóxi-3-metil-benzeno



2-(2,2-Dibromo-vinil)-1-metóxi-3-metil-benzeno foi preparado de 2-metóxi-6-metil-benzaldeído em analogia ao Exemplo 1d): ^1H -RMN ($CDCl_3$): 10 2,26 s, 3H (CH_3 -arila), 3,81 s, 3H (CH_3 -O), 6,73 d, 1H e 6,82 d, 1H e 7,22 t, 1H (aril-H), 7,32 s, 1H ($HC=$).

b) 2-(2-Metóxi-6-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

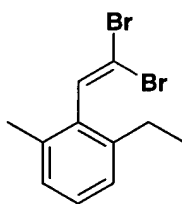


2-(2-Metóxi-6-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de 2-(2,2-dibromo-vinil)-1-metóxi-3-metil-benzeno em analogia ao Exemplo 15 1e): sólido amarelo claro: EM (ISP): 205,0 ($(M+H)^+$).

Exemplo 11

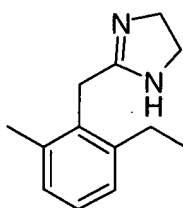
2-(2-Etil-6-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

a) 2-(2,2-Dibromo-vinil)-1-etil-3-metil-benzeno



2-(2,2-Dibromo-vinil)-1-etil-3-metil-benzeno foi preparado de 2-etil-6-metil-benzaldeído em analogia ao Exemplo 1d): ^1H -RMN (CDCl_3): 1,19 t, 3H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 2,26 s, 3H (CH_3 -arila), 2,56 q, 3H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 7,07 m, 2H e 7,22 t, 1H (aril-H), 7,44 s, 1H (HC=).

5 b) 2-(2-Etil-6-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

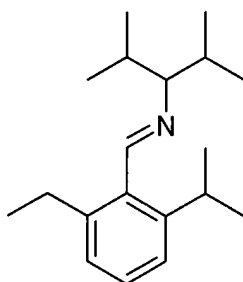


2-(2-Etil-6-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de 2-(2,2-dibromo-vinil)-1-etil-3-metil-benzeno em analogia ao Exemplo 1e): sólido amarelo claro: EM (ISP): 202,9 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

Exemplo 12

10 2-(2-Etil-6-isopropil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

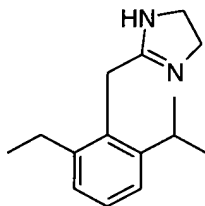
a) (E)-[1-(2-Etil-6-isopropil-fenil)-metilideno]-(1-isopropil-2-metil-propil)-amina



A uma solução de 0,8 g (3,1 mmols) de (E)-[1-(2-etil-6-metóxi-fenil)-metilideno]-(1-isopropil-2-metil-propil)-amina (Exemplo 3 a)) em 3 ml de THF seco resfriado para -20°C foram adicionados 9,62 ml de uma solução a 0,7M de isopropil lítio em pentano gota a gota para manter a temperatura abaixo de 0°C . Em seguida a mistura foi agitada a -20°C por mais 30 minutos e a reação extinguida por adição de água. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila, os extratos combinados lavados com salmoura, seca-

dos sobre Na_2SO_4 , filtrados e evaporados. Purificação do produto bruto por cromatografia instantânea em sílica-gel com heptano como eluente forneceu 0,220 g de (E)-[1-(2-etil-6-isopropil-fenil)-metilideno]-(1-isopropil-2-metil-propil)-amina como líquido incolor: EM (ISP): 274,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5 b) 2-(2-Etil-6-isopropil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

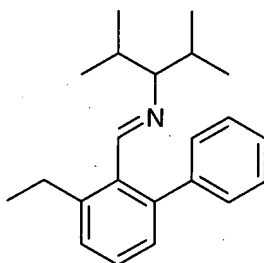


2-(2-Etil-6-isopropil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de (E)-[1-(2-etil-6-isopropil-fenil)-metilideno]-(1-isopropil-2-metil-propil)-amina seguindo seqüência de reação de Exemplo 1 c) a e): sólido amarelo: EM (EI): 230,3 (M^+), 215,2 ($(\text{M}-(\text{CH}_3))^+$), 100%).

10 Exemplo 13

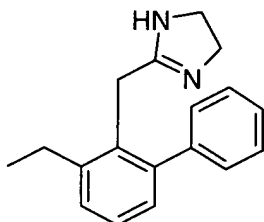
2-(3-Etil-bifenil-2-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol

a) (E)-[1-(3-Etil-bifenil-2-il)-metilideno]-(1-isopropil-2-metil-propil)-amina



15 (E)-[1-(3-Etil-bifenil-2-il)-metilideno]-(1-isopropil-2-metil-propil)-amina foi preparada de (E)-[1-(2-etil-6-metóxi-fenil)-metilideno]-(1-isopropil-2-metil-propil)-amina (Exemplo 3 a) e fenil lítio em analogia a procedimento de Exemplo 5 a): líquido incolor: EM (ISP): 308,1 ($(\text{M}+\text{H})^+$), 192,9 ($(\text{M}-(\text{iPr}_2\text{CHNH}_2))^+$), 100%).

b) 2-(3-Etil-bifenil-2-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol

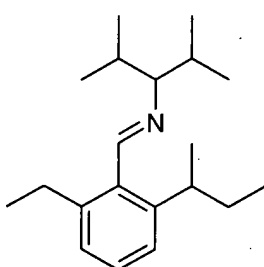


2-(3-Etil-bifenil-2-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de (E)-[1-(3-etil-bifenil-2-il)-metilideno]-(1-isopropil-2-metil-propil)-amina seguindo a sequência de reação de Exemplo 1 c) a e): sólido amarelo claro: EM (EI): 264,2 (M^+), 263,3 ($((M-H)^+)$), 100%).

5 Exemplo 14

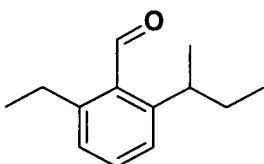
rac-2-(2-sec-Butil-6-etil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

a) rac-(E)-[1-(2-sec-Butil-6-etil-fenil)-metilideno]-(1-isopropil-2-metil-propil)-amina



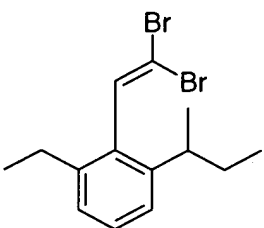
10 rac-(E)-[1-(2-sec-butil-6-etil-fenil)-metilideno]-(1-isopropil-2-metil-propil)-amina foi preparada de (E)-[1-(2-etil-6-metóxi-fenil)-metilideno]-(1-isopropil-2-metil-propil)-amina (Exemplo 3 a) e sec.-butil lítio em analogia a procedimento de Exemplo 5 a): líquido incolor: EM (ISP): 288,1 ($(M+H)^+$).

b) rac-2-sec-Butil-6-etil-benzaldeído



15 rac-2-sec-butil-6-etil-benzaldeído foi preparado de rac-(E)-[1-(2-sec-butil-6-etil-fenil)-metilideno]-(1-isopropil-2-metil-propil)-amina em analogia ao Exemplo 1 c): líquido incolor.

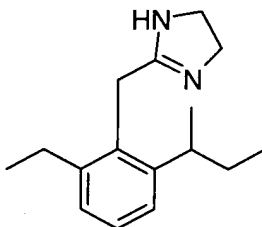
c) rac-1-sec-Butil-2-(2,2-dibromo-vinil)-3-etil-benzeno



rac-1-sec-Butil-2-(2,2-dibromo-vinil)-3-etil-benzeno foi preparado de rac-2-sec-butil-6-etil-benzaldeído em analogia ao Exemplo 1 d): líquido

incolor; EM (EI): 348,0 e 346,0 e 343,9 (M^+), 186,1 ($(M-2Br)^+$), 157,0 ($(M-2Br + CH_3CH_2)^+$), 100%).

d) rac-2-(2-sec-Butil-6-etil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

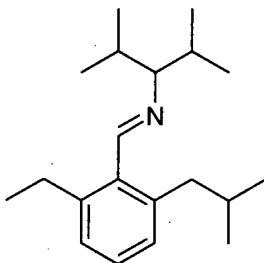


rac-2-(2-sec-Butil-6-etil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de rac-1-sec-butil-2-(2,2-dibromo-vinil)-3-etil-benzeno em analogia ao Exemplo 1 e): cristais amarelo claro; EM (EI): 244,3 (M^+), 229,3 ($(M-CH_3)^+$), 100%).

Exemplo 15

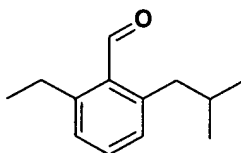
2-(2-Etil-6-isobutil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

10 a) (E)-[1-(2-Etil-6-isobutil-fenil)-metilideno]-(1-isopropil-2-metil-propil)-amina



(E)-[1-(2-Etil-6-isobutil-fenil)-metilideno]-(1-isopropil-2-metil-propil)-amina foi preparada de (E)-[1-(2-etil-6-metóxi-fenil)-metilideno]-(1-isopropil-2-metil-propil)-amina (Exemplo 3 a) e isobutil lítio em analogia a procedimento Exemplo 5 a): líquido incolor; RMN ($CDCl_3$, ppm): 0,88 t, 18H ($2 \times (CH_3)_2C$), 1,20 t, 3H (CH_3-CH_2), 1,88 septett, 1H ($CH(CH_3)_2$), 2,08 m, 2H ($NCH(CH(CH_3)_2)_2$), 2,48 t, 1H (NCH), 2,68 d, 2H (aril- CH_2CH), 2,88 q, 2H (CH_3-CH_2), 7,00 d, 1H e 7,08 d, 1H e 7,19 t, 1H (aril-H), 8,49 1H (=CHN).

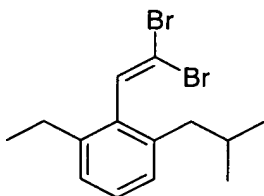
b) 2-Etil-6-isobutil-benzaldeído



2-Etil-6-isobutil-benzaldeído foi preparado de (E)-[1-(2-Etil-6-

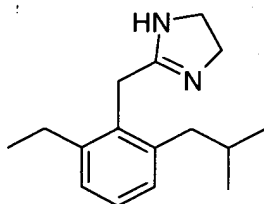
isobutil-fenil)-metilideno]-(1-isopropil-2-metil-propil)-amina em analogia ao Exemplo 1 c): líquido incolor.

c) 2-(2,2-Dibromo-vinil)-1-etil-3-isobutil-benzeno



- 5 2-(2,2-Dibromo-vinil)-1-etil-3-isobutil-benzeno foi preparado de 2-etil-6-isobutil-benzaldeído em analogia ao Exemplo 1 d): líquido incolor; EM (EI): 347,9 e 346,0 e 344,0 (M^+), 267,1 e 265,1 ($(M-Br)^+$), 186,2 ($(M-2Br)^+$), 143,1 ($(M-(2Br + (CH_3)_2CH_2))^+$, 100%).

d) 2-(2-Etil-6-isobutil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

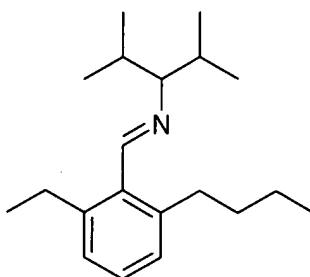


- 10 2-(2-Etil-6-isobutil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de 2-(2,2-dibromo-vinil)-1-etil-3-isobutil-benzeno em analogia ao Exemplo 1 e): cristais incolores; EM (EI): 244,3 (M^+), 229,2 ($(M-CH_3)^+$), 100%).

Exemplo 16

2-(2-Butil-6-etil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

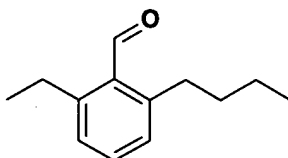
a) (E)-[1-(2-Butil-6-etil-fenil)-metilideno]-(1-isopropil-2-metil-propil)-amina



- 15 (E)-[1-(2-Butil-6-etil-fenil)-metilideno]-(1-isopropil-2-metil-propil)-amina foi preparada de (E)-[1-(2-etil-6-metóxi-fenil)-metilideno]-(1-isopropil-2-metil-propil)-amina (Exemplo 3a) e butil lítio em analogia a procedimento Exemplo 5 a): líquido incolor; RMN ($CDCl_3$, ppm): 0,90 m, 15H (2 x $(CH_3)_2C$,

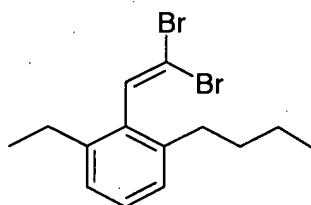
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$, 1,20 t, 3H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 1,35 m, 2H ($\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2$), 1,60 m, 2H ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,08 m, 2H ($\text{NCH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$), 2,48 t, 1H (NCH), 2,84 m, 2H (aril- CH_2CH_2), 2,88 q, 2H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 7,04-7,08 m, 2H, e 7,20 t, 1H (aril-H), 8,49 1H (=CHN).

5 b) 2-Butil-6-etil-benzaldeído



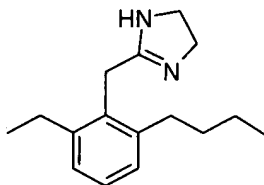
2-Butil-6-etil-benzaldeído foi preparado de (E)-[1-(2-butil-6-etil-fenil)-metilideno]-(1-isopropil-2-metil-propil)-amina em analogia ao Exemplo 1c): líquido incolor.

c) 1-Butil-2-(2,2-dibromo-vinil)-3-etil-benzeno



10 1-Butil-2-(2,2-dibromo-vinil)-3-etil-benzeno foi preparado de 2-butil-6-etil-benzaldeído em analogia ao Exemplo 1d): líquido incolor; EM (EI): 347,9 e 346,0 e 344,0 (M^+), 267,1 e 265,1 ($(\text{M-Br})^+$), 186,2 ($(\text{M-2Br})^+$), 143,1 ($(\text{M-(2Br + (CH}_3(\text{CH}_2)_2)))^+$, 100%).

d) 2-(2-Butil-6-etil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

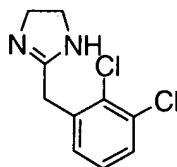


15 2-(2-Butil-6-etil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de 1-butil-2-(2,2-dibromo-vinil)-3-etil-benzeno em analogia ao Exemplo 1e): cristais amarelo claro; EM (EI): 244,3 (M^+), 215,2 ($(\text{M-CH}_3\text{CH}_2)^+$), 100%).

PROCEDIMENTO B

Exemplo 17

20 2-(2,3-Dicloro-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

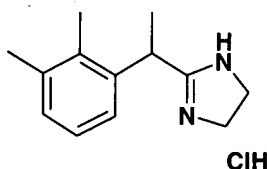


Uma mistura de 500 mg (2,7 mmols) de 2,3-diclorofenilacet-
nitrila e 624 mg (2,7 mmols) de monossal de ácido p-toluenossulfônico de
etileno diamina foi aquecida pura a 140°C e o líquido agitado durante 5 ho-
ras nesta temperatura. Em seguida a mistura reacional resfriada foi diluída
5 com água e extraída com acetato de etila, os extratos combinados lavados
com salmoura, secados sobre Na₂SO₄, filtrados e evaporados. Trituração do
produto bruto em éter de terc-butil metila forneceu 2-(2,3-dicloro-benzil)-4,5-
diidro-1H-imidazol puro como cristais incolores: EM (ISP): 231,1 e 229,1
((M+H)⁺).

10 Em analogia ao Exemplo 17 foram preparados Exemplos 18,
104 a 108, 175.

Exemplo 18

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

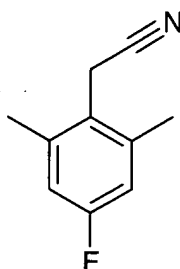


15 Cloridrato de rac-2-[1-(2,3-dimetil-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imida-
zol foi preparado de rac-2-(2,3-dimetil-fenil)-propionitrila em analogia ao E-
xemplo 17: cristais incolores; EM (EI): 202,2 (M⁺).

Exemplo 19

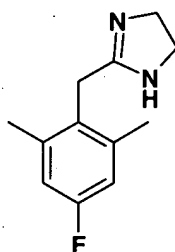
2-(4-Flúor-2,6-dimetil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

a) (4-Flúor-2,6-dimetil-fenil)-acetonitrila



flúor-benzila e 0,420 g (9 mmols) de cianeto de sódio em 21 ml de etanol/água de 6:1 foi aquecida ao refluxo durante 4 horas. A mistura reacional resfriada foi concentrada e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre Na_2SO_4 , filtrados e evaporados. Filtração do resíduo através de uma almofada de sílica-gel com heptano/acetato de etila de 1:1 forneceu (4-flúor-2,6-dimetil-fenil)-acetonitrila como sólido incolor: EM (EI): 163,1 (M^+), 148,1 ($(\text{M}-\text{CH}_3)^+$), 136,1 ($(\text{M}-\text{HCN})^+$, 100%).

b) 2-(4-Flúor-2,6-dimetil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol



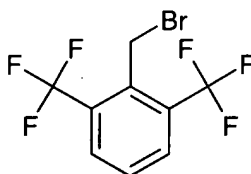
Uma mistura de 1,30 g (8 mmols) de (4-flúor-2,6-dimetil-fenil)-acetonitrila, 3,83 g (4,27 ml, 64 mmols) de etileno diamina e 0,128 g (4 mmols) de enxofre em um tubo de vidro pressurizado foi aquecida sob irradiação por microondas para 200°C durante 20 minutos. A mistura reacional resfriada foi despejada em água, extraída com cloreto de metileno, os extratos combinados lavados com salmoura, secados sobre Na_2SO_4 , filtrados e evaporados. Purificação do resíduo por cromatografia instantânea em sílica-gel com um gradiente de acetato de etila/metanol contendo 1% de amônia concentrada forneceu 2-(4-flúor-2,6-dimetil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol como sólido amarelo claro: EM (EI): 206,1 (M^+), 100%).

Em analogia ao Exemplo 19 b) foram preparados Exemplos 20, 21, 44 a 49 e 51 a 69, 109, 154, 179, 180, e 182.

Exemplo 20

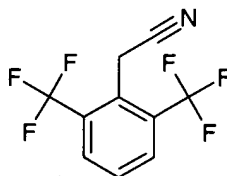
2-(2,6-Bis-trifluorometil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

a) 2-Bromometil-1,3-bis-trifluorometil-benzeno



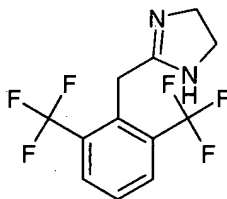
A 1 ml de uma mistura de 48% de solução de HBr aquosa e ácido sulfúrico concentrado (2:1 v/v) foi adicionado 0,81 g (3,3 mmols) de (2,6-bis-trifluorometil-fenil)-metanol e a solução aquecida ao refluxo durante 6 horas. Em seguida a mistura reacional foi resfriada para ta, diluída com água e extraída com éter de terc-butil metila. Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre Na₂SO₄, filtrados e evaporados. Destilação *Kugelrohr* forneceu 2-bromometil-1,3-bis-trifluorometil-benzeno como óleo incolor de ponto de ebulição de 135 – 140°C/2200 Pa (22 mbar): EM (EI): 307,9 e 305,9 (M⁺), 227,1 (((M-Br)⁺), 100%).

10 b) (2,6-Bis-trifluorometil-fenil)-acetonitrila



Uma solução de 0,73 g (2,4 mmols) de 2-bromometil-1,3-bis-trifluorometil-benzeno e 0,183 g (3,7 mmols) de cianeto de sódio em 10 ml de EtOH/H₂O de 6:1 (v/v) foi aquecido ao refluxo durante 3 horas. Em seguida a mistura reacional foi evaporada, o resíduo absorvido em água e extraído com éter de terc-butil metila. Os extratos combinados foram lavados com solução de NaHCO₃ aquosa saturada e salmoura, secados sobre Na₂SO₄ e evaporados. Purificação por cromatografia instantânea em sílica-gel com um gradiente de 95:5 a 70:30% de heptano/acetato de etila forneceu (2,6-bis-trifluorometil-fenil)-acetonitrila como produto cristalino incolor de ponto de fusão 84,5 - 86°C: EM (EI): 253,0 (M⁺), 234,1 ((M-F)⁺), 233,1 ((M-HF)⁺), 184,0 (((M-CF₃)⁺), 100%).

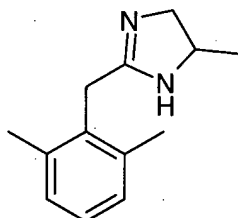
c) 2-(2,6-Bis-trifluorometil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol



2-(2,6-Bis-trifluorometil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de (2,6-bis-trifluorometil-fenil)-acetonitrila e etileno diamina em analogia ao Exemplo 19 b): cristais incolores; EM (EI): 296,2 (M^+), 275,1 ($(M-F)^+$), 267,1 ($(M-C_2H_5)^+$), 227,1 ($((M\text{-imidazolina})^+)$), 100%).

5 Exemplo 21

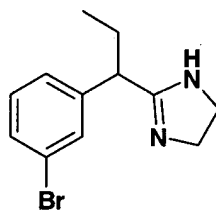
rac-2-(2,6-Dimetil-benzil)-5-metil-4,5-diidro-1H-imidazol ou tautômero



rac-2-(2,6-Dimetil-benzil)-5-metil-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de 2,6-dimetil-fenil-acetonitrila e 1,2-diaminopropano em analogia ao Exemplo 19 b): pó laranja; EM (EI): 202,3 (M^+).

10 Exemplo 22

rac-2-[1-(3-Bromo-fenil)-propil]-4,5-diidro-1H-imidazol

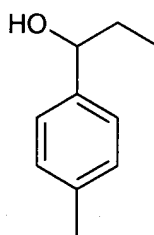


rac-2-[1-(3-Bromo-fenil)-propil]-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de 2-(3-bromo-fenil)-butironitrila e etileno diamina em analogia ao Exemplo 19 b) porém a mistura reacional foi aquecida sob irradiação por microondas para 130°C durante 1 hora: pó incolor; EM (ISP): 269,0 e 267,0 ($(M+H)^+$).

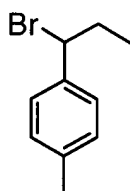
Em analogia ao Exemplo 22 foram preparados Exemplos 23 a 31 e 33 a 43.

Exemplo 23

rac- 2-(1-p-Tolil-propil)-4,5-diidro-1H-imidazol

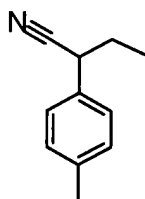
a) rac-1-*p*-Tolil-propan-1-ol

1,60 g (42,2 mmols) de boroidreto de sódio foram adicionados porção à porção, com agitação a uma solução de 5,0 g (33,7 mmols) de 4-metil-propiofenona em 50 ml de metanol a 0°C, durante um período de três horas. A mistura reacional foi deixada aquecer para temperatura ambiente durante 2 horas e o solvente foi em seguida removido a vácuo. O resíduo obtido foi dividido entre diclorometano e água. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com diclorometano. A fase orgânica combinada foi lavada com água e em seguida salmoura, secada sobre MgSO₄ e concentrada para fornecer rac-1-*p*-tolil-propan-1-ol como um óleo incolor. RMN (CDCl₃, ppm): 0,81 (3H, t), 1,72 (2H, m), 2,26 (3H, s), 4,56 (1H, t), 7,05 (4H, m).

b) rac-1-(1-Bromo-propil)-4-metil-benzeno

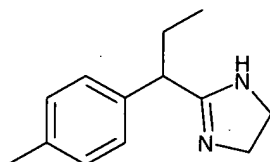
4,5 g (1,6 ml, 16,7 mmols) de tribrometo de fósforo foram adicionados porção à porção, com agitação a uma solução de 4,98 g (33,0 mmols) de rac-1-*p*-tolil-propan-1-ol e 0,37 ml de piridina em 17 ml de dietil éter anidro a 0°C. A mistura reacional foi aquecida para temperatura ambiente e a reação monitorada por HPLC até a conclusão. A mistura reacional foi despejada em gelo-água e o todo foi extraído com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre MgSO₄ e evaporada para fornecer rac-1-(1-bromo-propil)-4-metil-benzeno como um óleo incolor que não requereu outra purificação: RMN (CDCl₃, ppm): 1,01 (3H, t), 2,28 (2H, m), 2,40 (3H, s), 4,92 (1H, t), 7,20 (4H, m).

c) rac-2-*p*-tolil-butironitrila



- 7,36 g (74,4 mmols) de cianeto de trimetilsilila foram adicionados a uma solução de 74,4 ml (1,0 M em THF, 74,4 mmols) de fluoreto de tetrabutilamônio em 300 ml de acetonitrila e a mistura foi agitada durante 5 minutos. 5,28 g (24,8 mmols) de rac-1-(1-Bromo-propil)-4-metilbenzeno foram adicionados e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo viscoso obtido foi dividido entre água e diclorometano. O diclorometano foi separado, em seguida lavado com água, secado sobre MgSO₄ e evaporado até a secura.
- 10 Purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica-gel com um gradiente de heptano para 9:1 de acetato de heptano/etila forneceu rac-2-*p*-tolil-butironitrila como um óleo incolor. RMN (CDCl₃, ppm): 0,95 (3H, t), 1,77 (2H, m), 2,21 (3H, s), 3,58 (1H, t), 7,07 (4H, m).

d) rac- 2-(1-*p*-Tolil-propil)-4,5-diidro-1H-imidazol

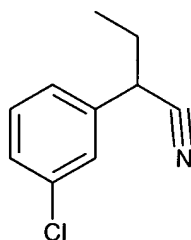


- 15 rac- 2-(1-*p*-Tolil-propil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de rac-2-*p*-tolil-butironitrila e etileno diamina em analogia ao Exemplo 22: pó incolor; EM (ISP): 203,0 ((M+H)⁺).

Exemplo 24

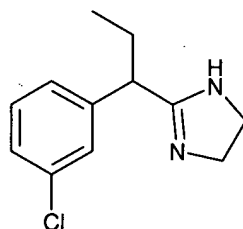
rac-2-[1-(3-Cloro-fenil)-propil]-4,5-diidro-1H-imidazol

- 20 a) rac-2-(3-cloro-fenil)-butironitrila



rac-2-(3-cloro-fenil)-butironitrila foi preparado de rac-1-(1-bromo-propil)-3-cloro-benzeno e cianeto de trimetilsilila em analogia ao Exemplo 23 c): óleo incolor.

b) rac-2-[1-(3-Cloro-fenil)-propil]-4,5-diidro-1H-imidazol

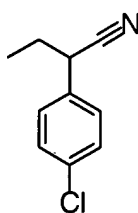


5 rac-2-[1-(3-Cloro-fenil)-propil]-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de 2-(3-cloro-fenil)-butironitrila e etileno diamina em analogia ao Exemplo 22: pó incolor; EM (ISP): 223,0 ((M+H)⁺).

Exemplo 25

rac-2-[1-(4-Cloro-fenil)-propil]-4,5-diidro-1H-imidazol

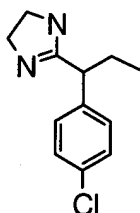
10 a) rac-2-(4-Cloro-fenil)-butironitrila



A uma suspensão de 0,42 g (10,5 mmols) de NaH (60% de dispersão em óleo mineral) foram adicionados em temperatura ambiente 1,67 g (11 mmols) de 4-clorofenil-acetonitrila em 10 ml de tetraidrofurano anidro. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas e em seguida resfriada para -20°C. 0,78 ml (10,5 mmols) de Bromoetano foi adicionado gota a gota à mistura reacional durante 30 minutos. A reação foi aquecida para temperatura ambiente ao mesmo tempo que agitando durante 2 horas. A mistura reacional foi saciada por adição de 20 ml de solução de

cloreto de amônio saturada. Diclorometano foi adicionado, a fase orgânica foi separada e a fase aquosa lavada com diclorometano. A fase orgânica combinada foi secada sobre MgSO_4 e evaporada para fornecer rac-2-(4-cloro-fenil)butironitrila como um óleo marrom que não requereu outra purificação. RMN (CDCl_3 , ppm): 0,80 (3H, t), 1,82 (2H, dq), 3,64 (1H, t), 7,30-7,15 (4H, m).

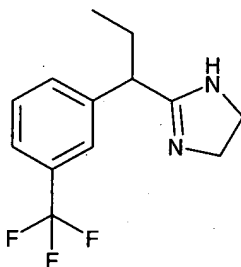
b) rac-2-[1-(4-Cloro-fenil)-propil]-4,5-diidro-1H-imidazol



rac-2-[1-(4-Cloro-fenil)-propil]-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de rac-2-(4-cloro-fenil)butironitrila e etileno diamina em analogia ao Exemplo 22: pó incolor; EM (ISP): 223,0 ((M+H)⁺).

Exemplo 26

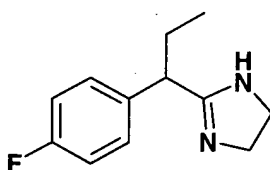
rac-2-[1-(3-Trifluorometil-fenil)-propil]-4,5-diidro-1H-imidazol



rac-2-[1-(3-Trifluorometil-fenil)-propil]-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de rac-2-(3-trifluorometil-fenil)-butironitrila e etileno diamina em analogia ao Exemplo 22: pó incolor; EM (ISP): 257,0 ((M+H)⁺).

Exemplo 27

rac-2-[1-(4-Flúor-fenil)-propil]-4,5-diidro-1H-imidazol



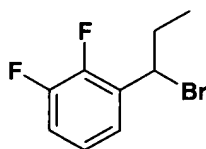
rac-2-[1-(4-Flúor-fenil)-propil]-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de rac-2-(4-flúor-fenil)-butironitrila e etileno diamina em analogia ao E-

xemplo 22: pó incolor; EM (ISP): 207,0 ((M+H)⁺).

Exemplo 28

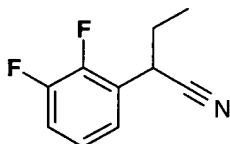
rac-2-[1-(2,3-Diflúor-fenil)-propil]-4,5-diidro-1H-imidazol

a) rac-1-(1-Bromo-propil)-2,3-diflúor-benzeno



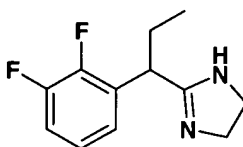
5 rac-1-(1-Bromo-propil)-2,3-diflúor-benzeno foi preparado de rac-1-(2,3-Diflúor-fenil)-propan-1-ol e tribrometo de fósforo em analogia ao Exemplo 23 b): óleo incolor.

b) rac-2-(2,3-Diflúor-fenil)-butironitrila



10 rac- 2-(2,3-Diflúor-fenil)-butironitrila foi preparado de rac-1-(1-bromo-propil)-2,3-diflúor-benzeno e cianeto de trimetilsilila em analogia ao Exemplo 23 c): óleo incolor.

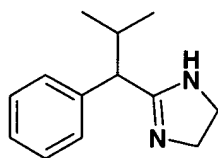
c) rac-2-[1-(2,3-Diflúor-fenil)-propil]-4,5-diidro-1H-imidazol



15 rac-2-[1-(2,3-Diflúor-fenil)-propil]-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de rac-2-(2,3-diflúor-fenil)-butironitrila e etileno diamina em analogia ao Exemplo 22: pó incolor; EM (ISP): 225,0 ((M+H)⁺).

Exemplo 29

rac-2-(2-Metil-1-fenil-propil)-4,5-diidro-1H-imidazol



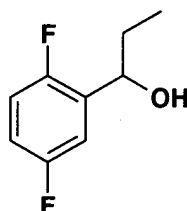
rac-2-(2-Metil-1-fenil-propil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de rac-3-metil-2-fenil-butironitrila e etileno diamina em analogia ao Exemplo

22: pó incolor; EM (ISP): 203,0 ((M+H)⁺).

Exemplo 30

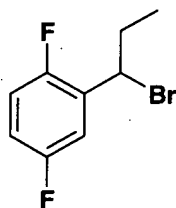
rac-2-[1-(2,5-Difluór-fenil)-propil]-4,5-diidro-1H-imidazol

a) rac-1-(2,5-Difluór-fenil)-propan-1-ol



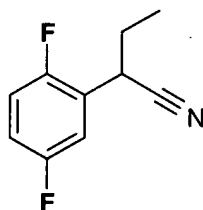
5 rac-1-(2,5-Difluór-fenil)-propan-1-ol foi preparado de 1-(2,5-difluór-fenil)-propan-1-ona em analogia ao Exemplo 23 a): óleo incolor.

b) rac-2-(1-Bromo-propil)-1,4-difluór-benzeno



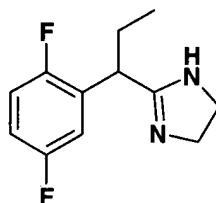
10 rac-2-(1-Bromo-propil)-1,4-difluór-benzeno foi preparado de rac-1-(2,5-difluór-fenil)-propan-1-ol e tribrometo de fósforo em analogia ao Exemplo 23 b): óleo incolor.

c) rac-2-(2,5-Difluór-fenil)-butironitrila



 rac-2-(2,5-Difluór-fenil)-butironitrila foi preparado de rac-2-(1-bromo-propil)-1,4-difluór-benzeno e cianeto de trimetilsilila em analogia ao Exemplo 23 c): óleo incolor.

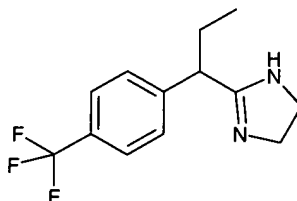
15 d) rac-2-[1-(2,5-Difluór-fenil)-propil]-4,5-diidro-1H-imidazol



rac-2-[1-(2,5-Diflúor-fenil)-propil]-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de rac-2-(2,5-diflúor-fenil)-butironitrila e etileno diamina em analogia ao Exemplo 22: pó incolor; EM (ISP): 225,0 ((M+H)⁺).

Exemplo 31

5 rac-2-[1-(4-Trifluorometil-fenil)-propil]-4,5-diidro-1H-imidazol

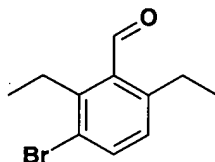


rac-2-[1-(4-Trifluorometil-fenil)-propil]-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de rac-2-(4-trifluorometil-fenil)-butironitrila e etileno diamina em analogia ao Exemplo 22: pó incolor; EM (ISP): 257,0 ((M+H)⁺).

Exemplo 32

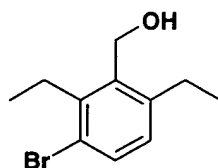
10 2-(3-Bromo-2,6-dietil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

a) 3-Bromo-2,6-dietil-benzaldeído



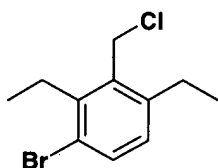
A uma solução de 8,01g (60 mmols) de tricloreto de alumínio em 10 ml de diclorometano foram adicionados em temperatura ambiente gota a gota 5,52 g (34 mmols) de 2,6-dietil-benzaldeído (Exemplo 1 c)); reação exotérmica. À solução vermelha escura resultante foi adicionada lentamente gota a gota uma solução de 5,5 g (34 mmols) de bromo em 7 ml de diclorometano; reação exotérmica forte. Em seguida a mistura foi aquecida para 40°C durante 3 horas. A mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente e despejada em gelo. A fase orgânica foi separada e a solução aquosa extraída com diclorometano, os extratos combinados lavados com solução a 2N de HCl, solução de bicarbonato de sódio saturada e salmoura, secados sobre MgSO₄, filtrados e evaporados: 7,0 g de 3-bromo-2,6-dietil-benzaldeído de 90% de pureza (HPLC) que não requereu outra purificação.

b) (3-Bromo-2,6-dietil-fenil)-metanol



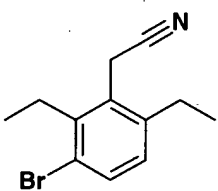
(3-Bromo-2,6-dietil-fenil)-metanol foi preparado de 3-bromo-2,6-dietil-benzaldeído em analogia ao Exemplo 23 a): óleo marrom que não requereu outra purificação.

c) 1-Bromo-3-clorometil-2,4-dietil-benzeno



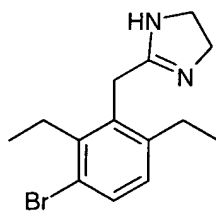
- 5 A uma solução de 5,84 g (24 mmols) de (3-bromo-2,6-dietil-fenil)-metanol em 60 ml de diclorometano foram adicionados 10 gotas de N,N-dimetilformamida e gota a gota dentro de 5 minutos 5,71 g (3,5 ml, 5,71 mmols) de cloreto de tionila. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, em seguida as partes voláteis destiladas sob pressão redu-
- 10 zida. 1-Bromo-3-clorometil-2,4-dietil-benzeno foi obtido como um resíduo oleoso que foi utilizado imediatamente para a reação seguinte.

d) (3-Bromo-2,6-dietil-fenil)-acetonitrila



- A uma solução de 6,28 g (24 mmols) de 1-bromo-3-clorometil-2,4-dietil-benzeno em 120 ml de tetraidrofurano/N,N-dimetilformamida de 1:1 resfriado para 0°C foram adicionados 1,76 g (36 mmols) de cianeto de sódio.
- 15 A mistura foi aquecida para 50°C e agitada nesta temperatura durante a noite. Em seguida a mistura reacional foi diluída com acetato de etila e extraída diversas vezes com água. A fase orgânica foi secada sobre Na₂SO₄, filtrada e evaporada: 7,2 g de (3-bromo-2,6-dietil-fenil)-acetonitrila que não requereu
- 20 outra purificação.

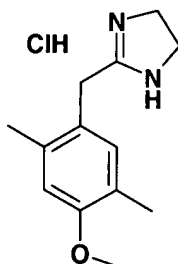
e) 2-(3-Bromo-2,6-dietil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol



- Através de uma solução de 6,05 g (24 mmols) de (3-bromo-2,6-dietil-fenil)-acetonitrila em 120 ml de diclorometano e 15 ml de metanol foi borbulhado a 0°C gás de HCl durante 30 minutos. Em seguida a mistura foi agitada em um vaso fechado em temperatura ambiente durante a noite. A
- 5 mistura foi resfriada para 0°C novamente e gás de HCl borbulhado através de uma mistura durante 60 minutos e agitado em temperatura ambiente durante 6 horas; mais nenhum material de partida detectável por HPLC. A mistura reacional foi evaporada e o resíduo absorvido em 90 ml de etanol. A esta solução foram adicionados 12 ml de etileno diamina e a mistura agitada
- 10 em temperatura ambiente durante a noite. Acetato de etila foi adicionado e a fase orgânica lavada com água, 0,1N de solução de HCl e salmoura. O extrato orgânico foi secado sobre Na₂SO₄, filtrado e evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel com acetato de etila como eluente: 2,4 g de 2-(3-bromo-2,6-dietil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol como um pó ligeiramente vermelho; EM (ISP): 297,1 e 295,1 ((M+H)⁺).
- 15

Exemplo 33

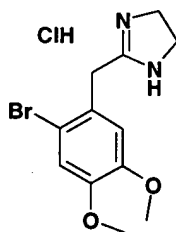
Cloridrato de 2-(4-metóxi-2,5-dimetil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol



- 2-(4-Metóxi-2,5-dimetil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de (4-metóxi-2,5-dimetil-fenil)-acetonitrila e etileno diamina em analogia
- 20 ao Exemplo 22; isolado como cloridrato: pó incolor; EM (ISP): 219,1 ((M+H)⁺).

Exemplo 34

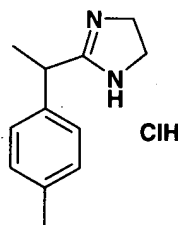
Cloridrato de 2-(2-bromo-4,5-dimetóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol



2-(2-Bromo-4,5-dimetóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de (2-bromo-4,5-dimetóxi-fenil)-acetonitrila e etileno diamina em analogia ao Exemplo 22; isolado como cloridrato: pó incolor; EM (ISP): 301,0 e 299,0 ((M+H)⁺).

5 Exemplo 35

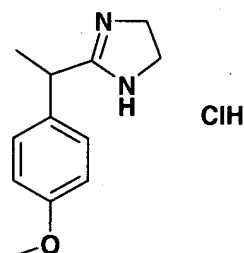
Cloridrato de rac-2-(1-p-tolil-etil)-4,5-diidro-1H-imidazol



rac-2-(1-p-Tolil-etil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de rac-2-p-tolil-propionitrila e etileno diamina em analogia ao Exemplo 22; isolado como cloridrato: cristais incolores; EM (EI): 188,2 (M⁺), 187,2 (((M-H)⁺), 100%).

Exemplo 36

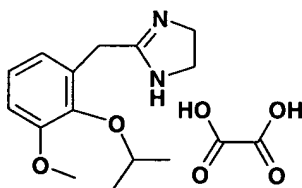
Cloridrato de rac-2-[1-(4-metóxi-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol



rac-2-[1-(4-Metóxi-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de rac-2-(4-metóxi-fenil)-propionitrila e etileno diamina em analogia ao Exemplo 22; isolado como cloridrato: cristais esbranquiçados; EM (EI): 204,3 (M⁺), 203,2 (((M-H)⁺), 100%).

Exemplo 37

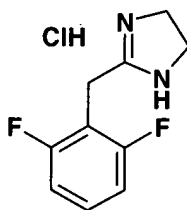
Oxalato de 2-(2-isopropóxi-3-metóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol



2-(2-Isopropóxi-3-metóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de (2-isopropóxi-3-metóxi-fenil)-acetonitrila e etileno diamina em analogia ao Exemplo 22; isolado como sal com ácido oxálico: plaquetas incolores; EM (ISP): 249,0 ((M+H)⁺).

5 Exemplo 38

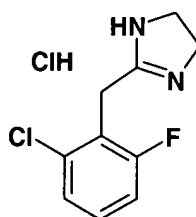
Cloridrato de 2-(2,6-diflúor-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol



2-(2,6-Diflúor-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de 2,6-diflúor-fenil)-acetonitrila e etileno diamina em analogia ao Exemplo 22; isolado como cloridrato: pó incolor; EM (ISP): 197,0 ((M+H)⁺).

10 Exemplo 39

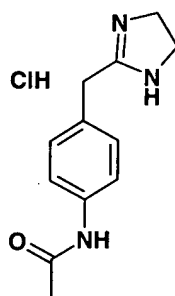
Cloridrato de 2-(2-cloro-6-flúor-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol



2-(2-Cloro-6-flúor-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de (2-cloro-6-flúor-fenil)-acetonitrila e etileno diamina em analogia ao Exemplo 22; isolado como cloridrato: pó incolor; EM (ISP): 212,9 ((M+H)⁺).

15 Exemplo 40

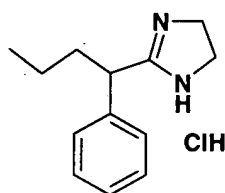
Cloridrato de N-[4-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-fenil]-acetamida



N-[4-(4,5-Diidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-fenil]-acetamida foi preparado de N-(4-cianometil-fenil)-acetamida e etileno diamina em analogia ao Exemplo 22; isolado como cloridrato: pó marrom claro; EM (ISP): 218,0 ((M+H)⁺).

5 Exemplo 41

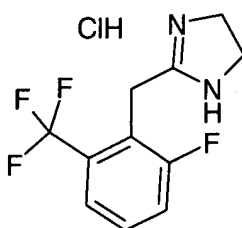
Cloridrato de rac-2-(1-fenil-butil)-4,5-diidro-1H-imidazol



rac-2-(1-Fenil-butil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de rac-2-fenil-pentanonitrila e etileno diamina em analogia ao Exemplo 22; isolado como cloridrato: cristais incolores; EM (ISP): 203,2 ((M+H)⁺).

10 Exemplo 42

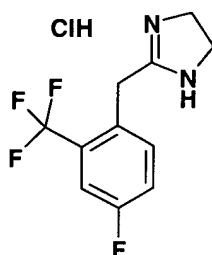
Cloridrato de 2-(2-flúor-6-trifluorometil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol



2-(2-Flúor-6-trifluorometil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de (2-flúor-6-trifluorometil-fenil)-acetonitrila e etileno diamina em analogia ao Exemplo 22; isolado como cloridrato: cristais incolores; EM (ISP): 246,9 ((M+H)⁺).

Exemplo 43

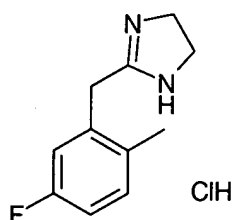
Cloridrato de 2-(4-flúor-2-trifluorometil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol



2-(4-Flúor-2-trifluorometil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de (4-flúor-2-trifluorometil-fenil)-acetonitrila e etileno diamina em analogia ao Exemplo 22; isolado como cloridrato: pó incolor; EM (EI): 246,2 (M^+), 245,1 ($M-H^+$), 217,1 ($(M-C_2H_5)^+$), 177,1 ($((M-imidazolina)^+)$), 100%).

5 Exemplo 44

Cloridrato de 2-(5-flúor-2-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

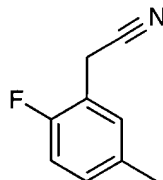


2-(5-Flúor-2-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de (5-flúor-2-metil-fenil)-acetonitrila e etileno diamina em analogia ao Exemplo 19 b); isolado como cloridrato: pó amarelo claro; EM (ISP): 193,1 ($(M+H)^+$).

10 Exemplo 45

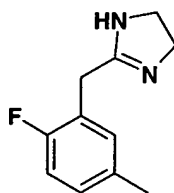
2-(2-Flúor-5-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

a) (2-Flúor-5-metil-fenil)-acetonitrila



(2-Flúor-5-metil-fenil)-acetonitrila foi preparado de 2-bromometil-1-flúor-4-metil-benzeno e cianeto de sódio na presença de uma quantidade catalítica de 15-coroa-5 em acetonitrila em temperatura ambiente durante a noite em analogia a R.B. Katz e outros, Tetrahedron 45, 1801 (1989): líquido amarelo claro; EM (EI): 149,1 (M^+).

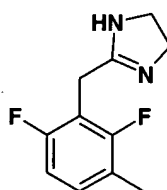
b) 2-(2-Flúor-5-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol



2-(2-Flúor-5-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de (2-flúor-5-metil-fenil)-acetonitrila e etileno diamina em analogia ao Exemplo 19 b): pó amarelo claro; EM (ISP): 193,0 ((M+H)⁺).

Exemplo 46

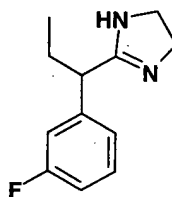
5 2-(2,6-Diflúor-3-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol



2-(2,6-Diflúor-3-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de (2,6-diflúor-3-metil-fenil)-acetonitrila e etileno diamina em analogia ao Exemplo 19 b): pó incolor; EM (ISP): 210,1 ((M+H)⁺).

Exemplo 47

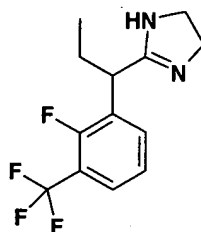
10 rac-2-[1-(3-Flúor-fenil)-propil]-4,5-diidro-1H-imidazol



rac-2-[1-(3-Flúor-fenil)-propil]-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de rac-2-(3-flúor-fenil)-butironitrila e etileno diamina em analogia ao Exemplo 19 b): pó incolor; EM (ISP): 207,1 ((M+H)⁺).

Exemplo 48

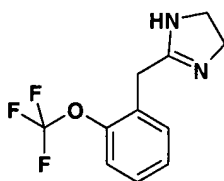
15 rac-2-[1-(2-Flúor-3-trifluorometil-fenil)-propil]-4,5-diidro-1H-imidazol



rac-2-[1-(2-Flúor-3-trifluorometil-fenil)-propil]-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de rac-2-(2-flúor-3-trifluorometil-fenil)-butironitrila e etileno diamina em analogia ao Exemplo 19 b): pó incolor; EM (ISP): 275,0 ((M+H)⁺).

5 Exemplo 49

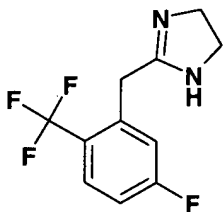
2-(2-Trifluorometóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol



2-(2-Trifluorometóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de (2-trifluorometóxi-fenil)-acetonitrila e etileno diamina em analogia ao Exemplo 19 b): pó amarelo; EM (ISP): 245,0 ((M+H)⁺).

10 Exemplo 50

2-(5-Flúor-2-trifluorometil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol



2-(5-Flúor-2-trifluorometil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de (2-flúor-5-trifluorometil-fenil)-acetonitrila e o complexo de trimetilalumínio com etileno diamina em tolueno ao refluxo durante 18 horas em analogia a M.P. Wentland e outros, J. Med. Chem,30, 1482 (1987): sólido marrom; EM (ISP): 247,0 ((M+H)⁺).

Exemplo 51

ac-2-[1-(2-Flúor-fenil)-propil]-4,5-diidro-1H-imidazol

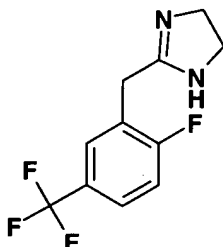


rac-2-[1-(2-Flúor-fenil)-propil]-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de rac-2-(2-flúor-fenil)-butironitrila e etileno diamina em analogia ao E-

xemplo 19 b): pó amarelo claro; EM (ISP): 207,0 ((M+H)⁺).

Exemplo 52

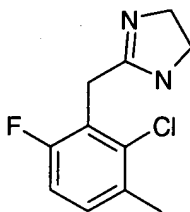
2-(2-Flúor-5-trifluorometil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol



- 5 2-(2-Flúor-5-trifluorometil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de (2-flúor-5-trifluorometil-fenil)-acetonitrila e etileno diamina em analogia ao Exemplo 19 b): sólido marrom; EM (ISP): 247,3 ((M+H)⁺).

Exemplo 53

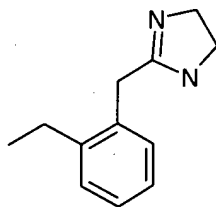
2-(2-Cloro-6-flúor-3-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol



- 10 2-(2-Cloro-6-flúor-3-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de (2-cloro-6-flúor-3-metilfenil)-acetonitrila e etileno diamina em analogia ao Exemplo 19 b): sólido esbranquiçado; EM (ISP): 227,0 ((M+H)⁺).

Exemplo 54

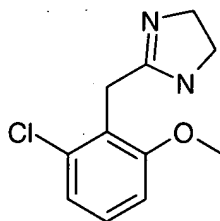
2-(2-Etil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol



- 15 2-(2-Etil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de (2-etilfenil)-acetonitrila e etileno diamina em analogia ao Exemplo 19 b): pó amarelo claro; EM (ISP): 189,4 ((M+H)⁺).

Exemplo 55

2-(2-Cloro-6-metóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

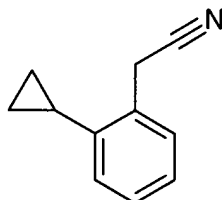


2-(2-Cloro-6-metóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de (2-cloro-6-metoxifenil)-acetonitrila e etileno diamina em analogia ao Exemplo 19 b): pó marrom claro; EM (ISP): 224,9 ((M+H)⁺).

Exemplo 56

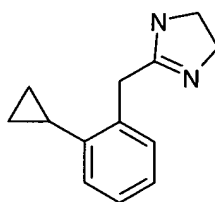
5 2-(2-Ciclopropil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

a) (2-Ciclopropil-fenil)-acetonitrila



A uma solução de 0,784 g (4 mmols) de 2-bromofenil-acetonitrila em 16 ml de tolueno foram adicionados 0,8 ml de água, 0,412 g (4,8 mmols) de ácido ciclopropilborônico, 2,97g (14 mmols) de fosfato de potássio tribásico, 0,112g (0,4 mmol) de tricicloexilfosfina e 0,045g (0,2 mmol) de acetato de paládio(II). A mistura reacional foi agitada a 100°C durante 2 dias. O solvente foi evaporado e o resíduo absorvido em água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre MgSO₄, filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado utilizando cromatografia de coluna (SiO₂, heptano/acetato de etila de 98:2) para produzir 0,40g de (2-ciclopropil-fenil)-acetonitrila como um óleo amarelo claro que foi utilizado diretamente para a próxima etapa.

b) 2-(2-Ciclopropil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

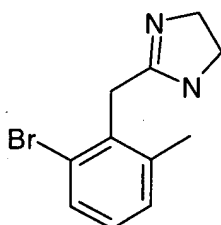


2-(2-Ciclopropil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de

(2-ciclopropil-fenil)-acetonitrila e etileno diamina em analogia ao Exemplo 19 b): pó marrom claro; EM (ISP): 201,4 ((M+H)⁺).

Exemplo 57

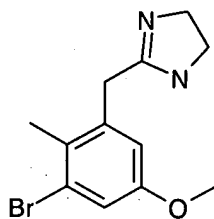
2-(2-Bromo-6-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol



- 5 2-(2-Bromo-6-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de (2-bromo-6-metilfenil)-acetonitrila e etileno diamina em analogia ao Exemplo 19 b): sólido esbranquiçado; EM (EI): 173,1 (100%); 252,2; 254,1 ((M+H)⁺).

Exemplo 58

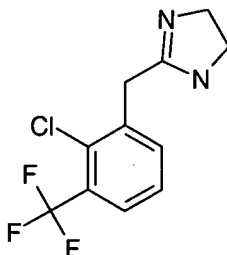
- 10 2-(3-Bromo-5-metóxi-2-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol



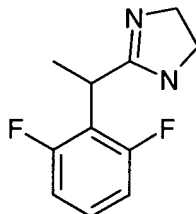
2-(3-Bromo-5-metóxi-2-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de brometo de 3-bromo-5-metóxi-2-metil-benzila em analogia ao Exemplo 19 a) e b): sólido branco; EM (ISP): 282,8; 284,8 ((M+H)⁺).

Exemplo 59

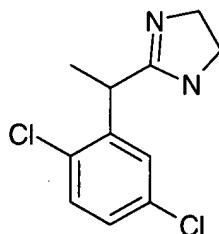
- 15 2-(2-Cloro-3-trifluorometil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol



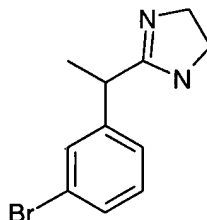
2-(2-Cloro-3-trifluorometil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de (2-cloro-3-trifluorometilfenil)-acetonitrila e etileno diamina em analogia ao Exemplo 19 b): sólido branco; EM (ISP): 262,8 ((M+H)⁺).

Exemplo 60rac-2-[1-(2,6-Diflúor-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol

- do de rac-2-(2,6-difluor-fenil)-propionitrila e etileno diamina em analogia ao
 5 Exemplo 19 b): sólido branco; EM (ISP): 211,1 ((M+H)⁺).

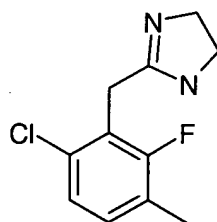
Exemplo 61rac-2-[1-(2,5-Dicloro-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol

- rac-2-[1-(2,5-Dicloro-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol foi prepa-
 rado de rac-2-(2,5-dicloro-fenil)-propionitrila e etileno diamina em analogia ao
 10 Exemplo 19 b): sólido branco; EM (ISP): 243,0 ((M+H)⁺).

Exemplo 62rac-2-[1-(3-Bromo-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol

- rac-2-[1-(3-Bromo-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado
 de rac-2-(3-bromo-fenil)-propionitrila e etileno diamina em analogia ao E-
 15 xemplo 19 b): sólido amarelo claro; EM (ISP): 252,9; 254,9 ((M+H)⁺).

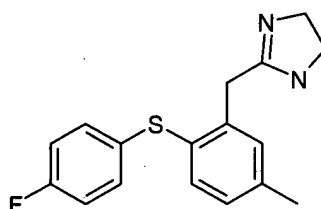
Exemplo 632-(6-Cloro-2-flúor-3-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol



2-(6-Cloro-2-flúor-3-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de brometo de 6-cloro-2-flúor-3-metil-benzila em analogia ao Exemplo 19 a) e b): sólido amarelo claro; EM (ISP): 227,0 ((M+H)⁺).

Exemplo 64

5 2-[2-(4-Flúor-fenilsulfanil)-5-metil-benzil]-4,5-diidro-1H-imidazol

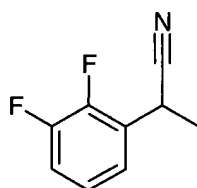


2-[2-(4-Flúor-fenilsulfanil)-5-metil-benzil]-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de cloreto de 2-(4-flúor-fenilsulfanil)-5-metil-benzila por meio de nitrila em analogia ao Exemplo 19 a) e Exemplo 19 b): sólido esbranquiçado; EM (ISP): 301,1 ((M+H)⁺).

10 Exemplo 65

2-[1-(2,3-Diflúor-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol

a) rac-2-(2,3-Diflúor-fenil)-propionitrila

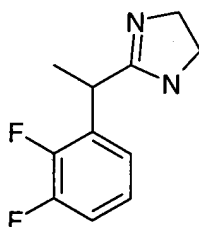


Uma solução de 1,586 g (16 mmols) de diisopropilamina em 25 ml de tetraidrofurano foi resfriada com cloreto de sódio/gelo para -10°C. Uma solução de 9 ml (14 mmols) de 1,6 M de butil lítio em hexanos foi adicionada gota a gota. Após agitação durante 10 minutos a solução de LDA resultante foi resfriada para -78°C e uma solução de 2,00 g (13 mmols) de 2,3-difluorofenil-acetonitrila em 5 ml de tetraidrofurano foi lentamente adicionada. A mistura reacional foi agitada a -78°C durante 40 minutos, em seguida 2,22

g (16 mmols) de iodeto de metila foram adicionados e o banho de resfriamento foi removido após 5 minutos. A mistura foi agitada durante 2,5 horas em temperatura ambiente, e em seguida solução de cloreto de amônio aquosa foi adicionada. A mistura foi extraída duas vezes com acetato de etila.

- 5 As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO_4 , filtradas e evaporadas. O resíduo foi purificado utilizando cromatografia de coluna (SiO_2 , heptanos/acetato de etila de 9:1) para produzir 1,12g de rac-2-(2,3-difluór-fenil)-propionitrila como um líquido amarelo claro; EM (EI): 167,1 (M^+), 152,1 ($((\text{M}-\text{CH}_3)^+)$), 100%).

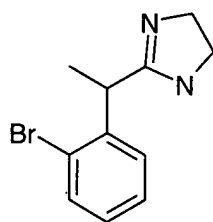
10 b) rac-2-[1-(2,3-Difluór-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol



rac-2-[1-(2,3-Difluór-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de rac-2-(2,3-difluór-fenil)-propionitrila e etileno diamina em analogia ao Exemplo 19 b): sólido esbranquiçado; EM (EI): 210,1 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

Exemplo 66

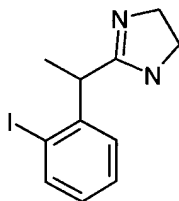
15 rac-2-[1-(2-Bromo-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol



rac-2-[1-(2-Bromo-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de rac-2-(2-bromo-fenil)-propionitrila e etileno diamina em analogia ao Exemplo 19 b): sólido esbranquiçado; EM (EI): 251,0 e 253,0 (M^+), 173,1 ($((\text{M}-\text{Br})^+)$), 100%).

20 Exemplo 67

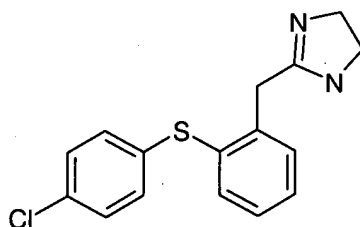
rac-2-[1-(2-Iodo-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol



rac-2-[1-(2-Iodo-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de rac-2-(2-iodo-fenil)-propionitrila e etileno diamina em analogia ao Exemplo 19 b): sólido branco; EM (EI): 301,0 ((M+H)⁺).

Exemplo 68

5 2-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-benzil]-4,5-diidro-1H-imidazol

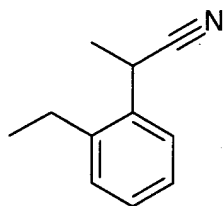


2-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-benzil]-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de 2-(4-cloro-fenilsulfanil)-fenil-acetonitrila e etileno diamina em analogia ao Exemplo 19 b): sólido branco; EM (EI): 302,9 ((M+H)⁺).

Exemplo 69

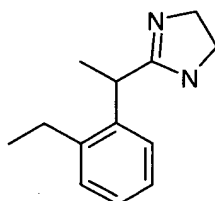
10 rac-2-[1-(2-Etil-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol

a) rac-2-(2-Etil-fenil)-propionitrila



rac-2-(2-Etil-fenil)-propionitrila foi preparado de (2-etil-fenil)-acetonitrila e iodeto de metila em analogia ao Exemplo 65a): líquido amarelo claro; EM (EI): 159,1 (M⁺).

15 b) rac-2-[1-(2-Etil-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol

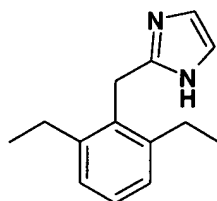


rac-2-[1-(2-Etil-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de rac-2-(2-etil-fenil)-propionitrila e etileno diamina em analogia ao Exemplo 19 b): sólido esbranquiçado; EM (EI): 203,1 ((M+H)⁺).

Exemplo 70

5 PROCEDIMENTO C (a)

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



- a) A uma solução de 1,08 g (14 mmols) de dimetilsulfóxido em 100 ml de diclorometano resfriado para -78°C foi adicionada uma solução de 1,82 g (14 mmols) de cloreto de oxalila em 7 ml de diclorometano. A mistura
- 10 foi agitada durante 50 minutos a -78°C e em seguida uma solução de 0,620 g (3 mmols) de 2-(2,6-dietil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol em 80 ml de diclorometano foi adicionada e agitação continuada a -78°C durante 90 minutos. Em seguida 2,90 g de trietilamina foram adicionados e a mistura reacional aquecida para temperatura ambiente e agitação continuada durante 2 horas.
- 15 Amônia concentrada foi adicionada e a mistura reacional extraída com acetato de etila, os extratos combinados lavados com salmoura, secados sobre Na₂SO₄, filtrados e evaporados. Purificação em sílica-gel por cromatografia instantânea com um gradiente de heptano/acetato de etila seguida por trituração de resíduo do coletado e frações evaporadas em éter de terc-butil me-
- 20 tila forneceu 0,475 g de 2-(2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol como sólido incolor: EM (ISP): 215,2 ((M+H)⁺).

Em analogia ao Exemplo 70 a) foram preparados Exemplos 71 a 80, 97 a 103, 110, 111, 177 a 179, 181, 182, 184 e 200.

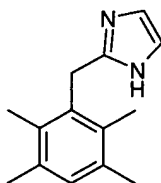
PROCEDIMENTO C (c)

- 25 b) A uma solução de 90 mg (0,39 mmol) de (2,6-dietil-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metanol (Exemplo 96) em 2 ml de solução de HCl aquosa concentrada foram adicionados 500 mg de folha de zinco e aquecidos ao refluxo durante 20 horas. Em seguida a mistura foi resfriada para temperatura ambi-

ente, solução de hidróxido de sódio aquosa adicionada, a solução turva filtrada e o filtrado extraído com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre Na_2SO_4 , filtrados e evaporados. 2-(2,6-Dietil-benzil)-1H-imidazol foi obtido como sólido esbranquiçado: EM (EI): 214,3 (M^+).

Exemplo 71

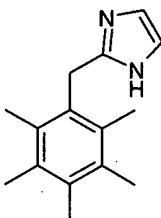
2-(2,3,5,6-Tetrametil-benzil)-1H-imidazol



2-(2,3,5,6-Tetrametil-benzil)-1H-imidazol foi preparado de 2-(2,3,5,6-Tetrametil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol em analogia ao Exemplo 70 a): sólido amarelo claro; EM (EI): 214,2 (M^+), 199,2 ($((\text{M}-\text{CH}_3)^+)$), 100%).

Exemplo 72

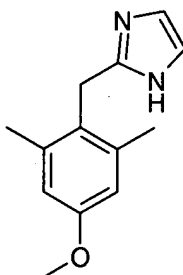
2-Pentametilfenilmetil-1H-imidazol



2-Pentametilfenilmetil-1H-imidazol foi preparado de 2-pentametilfenilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol em analogia ao Exemplo 70 a): sólido amarelo claro; EM (EI): 228,2 (M^+), 213,2 ($((\text{M}-\text{CH}_3)^+)$), 100%).

Exemplo 73

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

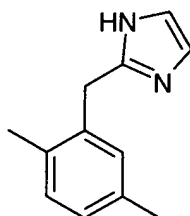


2-(4-Metóxi-2,6-dimetil-benzil)-1H-imidazol foi preparado de 2-(4-

metóxi-2,6-dimetil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol em analogia ao Exemplo 70 a): sólido marrom claro; EM (EI): 216,2 (M^+).

Exemplo 74

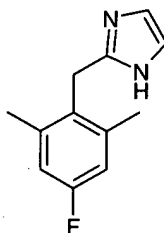
2-(2,5-Dimetil-benzil)-1H-imidazol



- 5 2-(2,5-Dimetil-benzil)-1H-imidazol foi preparado de 2-(2,5-dimetil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol em analogia ao Exemplo 70 a): sólido incolor; EM (EI): 186,1 (M^+).

Exemplo 75

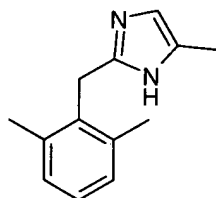
2-(4-Flúor-2,6-dimetil-benzil)-1H-imidazol



- 10 2-(4-Flúor-2,6-dimetil-benzil)-1H-imidazol foi preparado de 2-(4-flúor-2,6-dimetil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol em analogia ao Exemplo 70 a): sólido marrom claro; EM (EI): 204,1 (M^+).

Exemplo 76

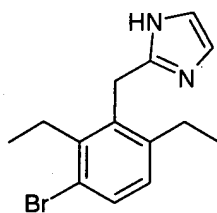
2-(2,6-Dimetil-benzil)-5-metil-1H-imidazol



- 15 2-(2,6-Dimetil-benzil)-5-metil-1H-imidazol foi preparado de 2-(2,6-dimetil-benzil)-5-metil-4,5-diidro-1H-imidazol em analogia ao Exemplo 70 a): sólido incolor; EM (ISP): 201,1 ($(M+H)^+$).

Exemplo 77

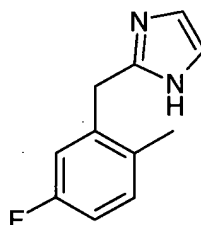
2-(3-Bromo-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol



2-(3-Bromo-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol foi preparado de 2-(3-bromo-2,6-dietil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol em analogia ao Exemplo 70 a): sólido esbranquiçado; EM (EI): 294,2 e 292,1 (M^+), 265,1 e 263,0 ($(M-C_2H_5)^+$), 213,2 ($((M-Br)^+)$ 100%).

5 Exemplo 78

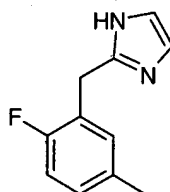
2-(5-Flúor-2-metil-benzil)-1H-imidazol



2-(5-Flúor-2-metil-benzil)-1H-imidazol foi preparado de 2-(5-flúor-2-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol em analogia ao Exemplo 70 a): sólido esbranquiçado; EM (ISP): 191,2 ($(M+H)^+$).

10 Exemplo 79

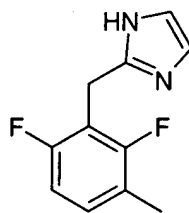
2-(2-Flúor-5-metil-benzil)-1H-imidazol



2-(2-Flúor-5-metil-benzil)-1H-imidazol foi preparado de 2-(2-flúor-5-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol em analogia ao Exemplo 70 a): sólido marrom claro; EM (EI): 190,1 (M^+).

15 Exemplo 80

2-(2,6-Diflúor-3-metil-benzil)-1H-imidazol

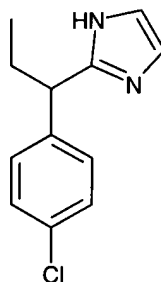


2-(2,6-Difluór-3-metil-benzil)-1H-imidazol foi preparado de 2-(2,6-difluór-3-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol em analogia ao Exemplo 70 a): sólido incolor; EM (EI): 208,2 (M^+), 193,1 ($(M-CH_3)^+$), 189,1 ($((M-F)^+)$ 100%).

5 PROCEDIMENTO C (b)

Exemplo 81

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

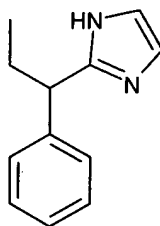


0,79 g (5 mmols) de permanganato de potássio e 1,25 g de sílica foram foram moídos juntos em um pilão até um pó homogêneo fino ser obtido. Este pó foi adicionado a uma suspensão de 0,37 g (1,7 mmol) de rac-2-[1-(4-cloro-fenil)-propil]-4,5-diidro-1H-imidazol em 25 ml de acetonitrila e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. Etanol foi adicionado à mistura reacional para reduzir o excesso de oxidante. A mistura foi filtrada e o sólido obtido, foi lavado com acetonitrila. O filtrado foi evaporado a vácuo para fornecer 0,27 g de sólido amorfo. Um porção do material bruto (100 mg) foi purificada por HPLC preparativa para fornecer 38 mg (27%) de rac-2-[1-(4-cloro-fenil)-propil]-1H-imidazol como sólido incolor; EM (ISP): 221,0 ($(M+H)^+$).

Em analogia ao Exemplo 81 foram preparados Exemplos 82 a 95.

Exemplo 82

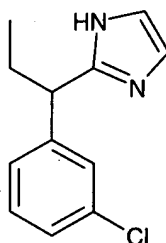
rac-2-(1-Fenil-propil)-1H-imidazol



rac-2-(1-Fenil-propil)-1H-imidazol foi preparado de rac-2-(1-fenil-propil)-4,5-diidro-1H-imidazol em analogia ao Exemplo 81: sólido esbranquiçado; EM (ISP): 187,1 ((M+H)⁺).

Exemplo 83

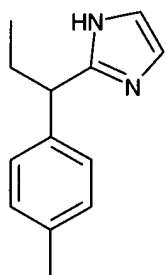
5 rac-2-[1-(3-Cloro-fenil)-propil]-1H-imidazol



rac-2-[1-(3-Cloro-fenil)-propil]-1H-imidazol foi preparado de rac-2-[1-(3-cloro-fenil)-propil]-4,5-diidro-1H-imidazol em analogia ao Exemplo 81: sólido esbranquiçado; EM (ISP): 221,0 ((M+H)⁺).

Exemplo 84

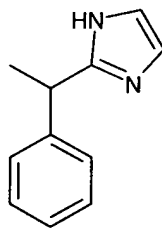
10 rac-2-(1-p-Tolil-propil)-1H-imidazol



rac-2-(1-p-Tolil-propil)-1H-imidazol foi preparado de rac-2-(1-p-tolil-propil)-4,5-diidro-1H-imidazol em analogia ao Exemplo 81: sólido esbranquiçado; EM (ISP): 201,1 ((M+H)⁺).

Exemplo 85

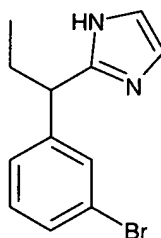
15 rac-2-(1-Fenil-etil)-1H-imidazol



rac-2-(1-Fenil-etil)-1H-imidazol foi preparado de rac-2-(1-fenil-etil)-4,5-diidro-1H-imidazol em analogia ao Exemplo 81: sólido esbranquiçado; EM (ISP): 173,1 ((M+H)⁺).

Exemplo 86

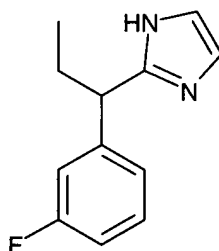
5 rac-2-[1-(3-Bromo-fenil)-propil]-1H-imidazol



rac-2-[1-(3-Bromo-fenil)-propil]-1H-imidazol foi preparado de rac-2-[1-(3-bromo-fenil)-propil]-4,5-diidro-1H-imidazol em analogia ao Exemplo 81: sólido esbranquiçado; EM (ISP): 267,1 e 265,0 ((M+H)⁺).

Exemplo 87

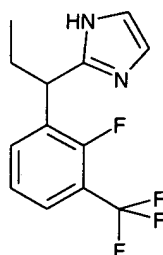
10 rac-2-[1-(3-Flúor-fenil)-propil]-1H-imidazol



rac-2-[1-(3-Flúor-fenil)-propil]-1H-imidazol foi preparado de rac-2-[1-(3-flúor-fenil)-propil]-4,5-diidro-1H-imidazol em analogia ao Exemplo 81: sólido esbranquiçado; EM (ISP): 205,0 ((M+H)⁺).

Exemplo 88

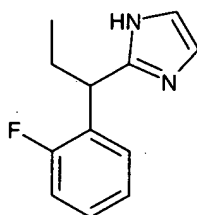
15 rac-2-[1-(2-Flúor-3-trifluorometil-fenil)-propil]-1H-imidazol



rac-2-[1-(2-Flúor-3-trifluorometil-fenil)-propil]-1H-imidazol foi preparado de rac-2-[1-(2-flúor-3-trifluorometil-fenil)-propil]-4,5-diidro-1H-imidazol em analogia ao Exemplo 81: sólido esbranquiçado; EM (ISP): 273,0 ((M+H)⁺).

5 Exemplo 89

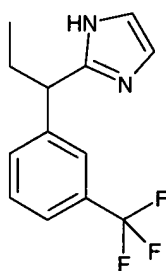
rac-2-[1-(2-Flúor-fenil)-propil]-1H-imidazol



rac-2-[1-(2-Flúor-fenil)-propil]-1H-imidazol foi preparado de rac-2-[1-(2-flúor-fenil)-propil]-4,5-diidro-1H-imidazol em analogia ao Exemplo 81: sólido esbranquiçado; EM (ISP): 205,1 ((M+H)⁺).

10 Exemplo 90

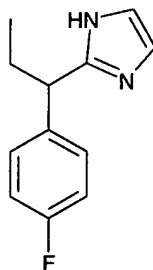
rac-2-[1-(3-Trifluorometil-fenil)-propil]-1H-imidazol



rac-2-[1-(3-Trifluorometil-fenil)-propil]-1H-imidazol foi preparado de rac-2-[1-(3-trifluorometil-fenil)-propil]-4,5-diidro-1H-imidazol em analogia ao Exemplo 81: sólido esbranquiçado; EM (ISP): 255,1 ((M+H)⁺).

15 Exemplo 91

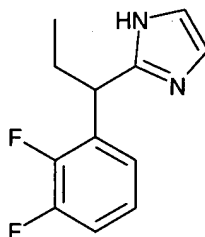
rac-2-[1-(4-Flúor-fenil)-propil]-1H-imidazol



rac-2-[1-(4-Flúor-fenil)-propil]-1H-imidazol foi preparado de rac-2-[1-(4-flúor-fenil)-propil]-4,5-diidro-1H-imidazol em analogia ao Exemplo 81: sólido esbranquiçado; EM (ISP): 205,1 ((M+H)⁺).

Exemplo 92

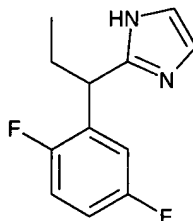
5 rac-2-[1-(2,3-Diflúor-fenil)-propil]-1H-imidazol



rac-2-[1-(2,3-Diflúor-fenil)-propil]-1H-imidazol foi preparado de rac-2-[1-(2,3-diflúor-fenil)-propil]-4,5-diidro-1H-imidazol em analogia ao Exemplo 81: sólido esbranquiçado; EM (ISP): 223,0 ((M+H)⁺).

Exemplo 93

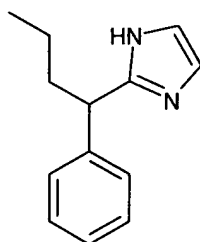
10 rac-2-[1-(2,5-Diflúor-fenil)-propil]-1H-imidazol



rac-2-[1-(2,5-Diflúor-fenil)-propil]-1H-imidazol foi preparado de rac-2-[1-(2,5-diflúor-fenil)-propil]-4,5-diidro-1H-imidazol em analogia ao Exemplo 81: sólido esbranquiçado; EM (ISP): 223,0 ((M+H)⁺).

Exemplo 94

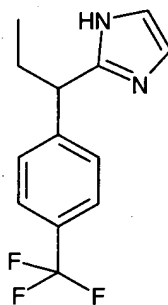
15 rac-2-(1-Fenil-butil)-1H-imidazol



rac-2-(1-Fenil-butil)-1H-imidazol foi preparado de rac-2-(1-fenil-butil)-4,5-diidro-1H-imidazol em analogia ao Exemplo 81: sólido incolor; EM (ISP): 201,0 ((M+H)⁺).

Exemplo 95

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

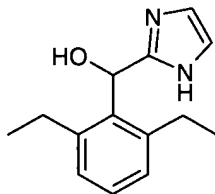


rac-2-[1-(4-Trifluorometil-fenil)-propil]-1H-imidazol foi preparado de rac-2-[1-(4-trifluorometil-fenil)-propil]-4,5-diidro-1H-imidazol em analogia ao Exemplo 81: sólido incolor; EM (ISP): 255,1 ((M+H)⁺).

PROCEDIMENTO D

10 Exemplo 96

rac-(2,6-Dietil-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metanol

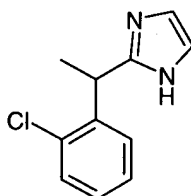


A uma solução resfriada para -78°C de 2,1g (12 mmols) de 1,1-dietoximetil-1H-imidazol em 25 ml de tetraidrofurano foram adicionados gota a gota 8,09 ml (13 mmols) de uma solução a 1,6M de butil lítio em hexano. A
15 mistura foi agitada a -78°C durante 15 minutos e em seguida foi adicionada uma solução de 2,00 g (12 mmols) de 2,6-dietil-benzaldeído em 2 ml de tetraidrofurano. A mistura foi agitada a -78°C durante 30 minutos, a - 20°C du-

- rante 30 minutos e a 0°C também durante 30 minutos. A reação foi saciada por adição de 10% de solução de HCl aquosa e agitada em ta durante a noite. Carbonato de potássio sólido foi adicionado à mistura e a solução de alcalina extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre Na₂SO₄, filtrados e evaporados. Trituração do resíduo em acetato de etila forneceu rac-(2,6-dietil-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metanol como cristais incolores; EM (ISP): 230,9 ((M+H)⁺).
- 5

Exemplo 97

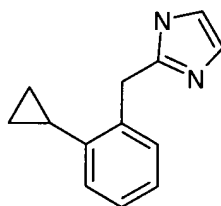
2-[1-(2-Cloro-fenil)-etil]-1H-imidazol



- 10 2-[1-(2-Cloro-fenil)-etil]-1H-imidazol foi preparado de 2-[1-(2-cloro-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol em analogia ao Exemplo 70 a): sólido branco; EM (EI): 205,2 (M⁺), 171,1 (((M-Cl)⁺), 100%).

Exemplo 98

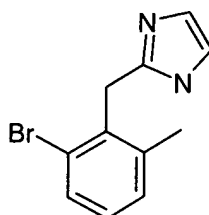
2-(2-Ciclopropil-benzil)-1H-imidazol



- 15 2-(2-Ciclopropil-benzil)-1H-imidazol foi preparado de 2-(2-ciclopropil-benzil)- 4,5-diidro-1H-imidazol em analogia ao Exemplo 70 a): sólido amarelo; EM (ISP): 199,1 ((M+H)⁺).

Exemplo 99

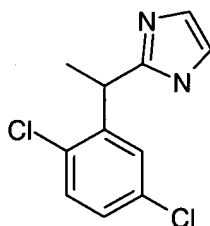
2-(2-Bromo-6-metil-benzil)-1H-imidazol



2-(2-Bromo-6-metil-benzil)-1H-imidazol foi preparado de 2-(2-bromo-6-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol em analogia ao Exemplo 70 a): sólido marrom claro; EM (EI): 250,1; 252,1 (M^+), 171,1 ($((M-Br)^+)$), 100%).

Exemplo 100

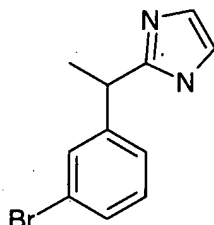
5 rac-2-[1-(2,5-Dicloro-fenil)-etil]-1H-imidazol



rac-2-[1-(2,5-Dicloro-fenil)-etil]-1H-imidazol foi preparado de rac-2-[1-(2,5-dicloro-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol em analogia ao Exemplo 70 a): sólido branco; EM (EI): 241,0 (M^+), 205,1 ($((M-Cl)^+)$), 100%).

Exemplo 101

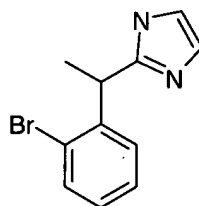
10 rac-2-[1-(3-Bromo-fenil)-etil]-1H-imidazol



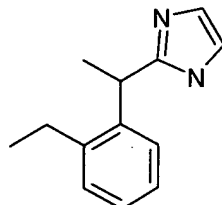
rac-2-[1-(3-Bromo-fenil)-etil]-1H-imidazol foi preparado de rac-2-[1-(3-bromo-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol em analogia ao Exemplo 70 a): sólido branco; EM (EI): 250,0; 252,0 (M^+), 249,0; 251,0 ($((M-H)^+)$).

Exemplo 102

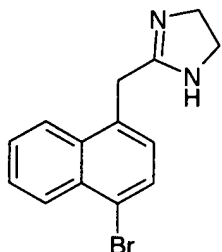
15 rac-2-[1-(2-Bromo-fenil)-etil]-1H-imidazol



rac-2-[1-(2-Bromo-fenil)-etil]-1H-imidazol foi preparado de rac-2-[1-(2-bromo-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol em analogia ao Exemplo 70 a): sólido branco; EM (EI): 249,0; 251,1 (M^+), 171,1 ($((M-Br)^+)$), 100%).

Exemplo 103rac-2-[1-(2-Etil-fenil)-etil]-1H-imidazol

rac-2-[1-(2-Etil-fenil)-etil]-1H-imidazol foi preparado de rac-2-[1-(2-etil-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol em analogia ao Exemplo 70 a): sólido
5 branco; EM (EI): 200,1 (M^+), 171,1 ($[(M-C_2H_5)^+]$), 100%).

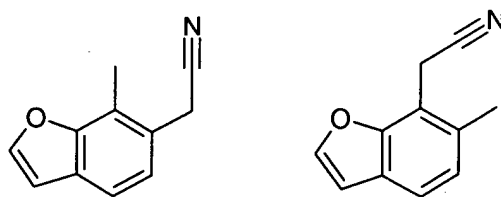
Exemplo 1042-(4-Bromo-naftalen-1-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(4-Bromo-naftalen-1-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi prepara-
do de (4-bromo-naftalen-1-il)-acetonitrila em analogia ao Exemplo 17 porém
10 aquecido para 150°C durante 6 horas: sólido incolor, ponto de fusão de 133 -
135°C; EM (EI): 290,1 e 288,0 (M^+), 289,1 e 287,0 ($[(M-H)^+]$), 100%).

Exemplo 1052-(7-Metil-benzofuran-6-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazola) 7-Bromometil-6-metil-benzofurano e 6-Bromometil-7-metil-benzofurano

15 7-Bromometil-6-metil-benzofurano e 6-bromometil-7-metil-ben-
zofurano foram obtidos por brominação de 6,7-dimetil-benzofurano com NBS
na presença de uma quantidade catalítica de 2,2'-azobis(2-metilpropionitrila)
em tetracloreto de carbono sob irradiação com uma lâmpada de 300W e ao
refluxo durante 40 minutos. Destilação por Kugelrohr forneceu um semi-
20 sólido incolor de ponto de ebulição de 150°C/300 Pa (3 mbar). A mistura de
produto foi diretamente utilizada para a seguinte etapa.

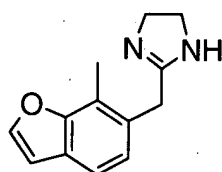
b) (7-Metil-benzofuran-6-il)-acetonitrila e (6-Metil-benzofuran-7-il)-acetonitrila



- (7-Metil-benzofuran-6-il)-acetonitrila e (6-metil-benzofuran-7-il)-acetonitrila foram obtidos pela mistura reacional descrita em Exemplo 105 a) com cianeto de sódio e uma quantidade catalítica de iodeto de sódio em acetona em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de regioisômeros foi separada por HPLC preparativa em uma coluna CombiHTxDB-C18.

- (7-Metil-benzofuran-6-il)-acetonitrila: cristais incolores: ^1H -RMN (CDCl_3): 2,53 s, 3H (C(7)- CH_3), 3,78 s, 2H ($\text{CH}_2\text{-CN}$), 6,75 d, $J = 1,8$ Hz, 1H (C(3)-H), 7,22 d, $J = 6,0$ Hz, 1H (C(5)-H), 7,43 d, $J = 6,0$ Hz, 1H (C(4)-H), 7,64 d, $J = 1,8$ Hz, 1H (C(2)-H); EM (EI): 171,2 (M^+).
- 10 (6-Metil-benzofuran-7-il)-acetonitrila: óleo amarelo claro: ^1H -RMN (CDCl_3): 2,52 s, 3H (C(6)- CH_3), 3,97 s, 2H ($\text{CH}_2\text{-CN}$), 6,75 d, $J = 1,8$ Hz, 1H (C(3)-H), 7,11 d, $J = 6,0$ Hz, 1H (C(5)-H), 7,46 d, $J = 6,0$ Hz, 1H (C(4)-H), 7,61 d, $J = 1,8$ Hz, 1H (C(2)-H); EM (EI): 171,1 (M^+).

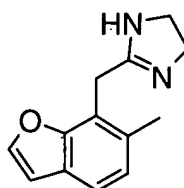
c) 2-(7-Metil-benzofuran-6-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol



- 15 2-(7-Metil-benzofuran-6-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de (7-metil-benzofuran-6-il)-acetonitrila em analogia ao Exemplo 17: sólido marrom claro; EM (ISP): 215,4 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

Exemplo 106

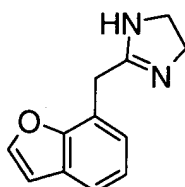
2-(6-Metil-benzofuran-7-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol



rado de (6-metil-benzofuran-7-il)-acetonitrila em analogia ao Exemplo 17: sólido cristalino incolor; EM (EI): 214,2 (M^+).

Exemplo 107

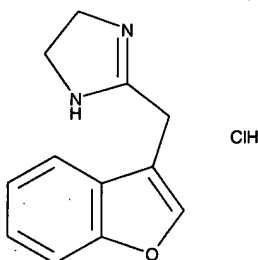
2-Benzofuran-7-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol



- 5 2-Benzofuran-7-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de benzofuran-7-il-acetonitrila em analogia ao Exemplo 17: óleo marrom claro; EM (EI): 200,1 (M^+).

Exemplo 108

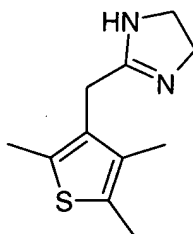
Cloridrato de 2-benzofuran-3-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol



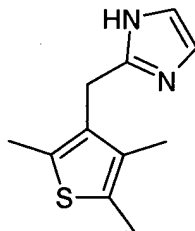
- 10 2-Benzofuran-3-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de benzofuran-3-il-acetonitrila em analogia ao Exemplo 17; isolado como cloridrato: sólido esbranquiçado; EM (EI): 200,1 (M^+).

Exemplo 109

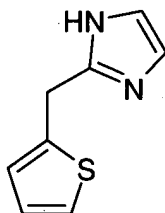
2-(2,4,5-Trimetil-tiofen-3-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol



- 15 2-(2,4,5-Trimetil-tiofen-3-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de (2,4,5-trimetil-tiofen-3-il)-acetonitrila em analogia ao Exemplo 19 b); sólido amarelo; EM (ISP): 208,9 ($(M+H)^+$).

Exemplo 1102-(2,4,5-Trimetil-tiofen-3-ilmetil)-1H-imidazol

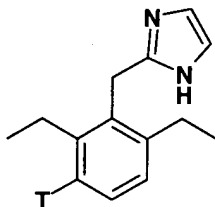
2-(2,4,5-Trimetil-tiofen-3-ilmetil)-1H-imidazol foi preparado de (2-(2,4,5-trimetil-tiofen-3-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol em analogia ao Exemplo 5 70 a); sólido amarelo claro; EM (EI): 206,2 (M^+).

Exemplo 1112-Tiofen-2-ilmetil-1H-imidazol

2-Tiofen-2-ilmetil-1H-imidazol foi preparado de 2-tiofen-2-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol em analogia ao Exemplo 70 a); sólido amarelo claro; 10 EM (EI): 164,1 (M^+).

Exemplo 1122-(2,6-Dietil-3-trítio-benzil)-1H-imidazol

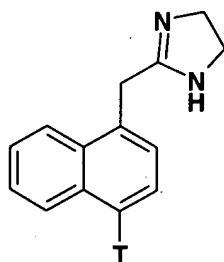
Conforme exemplo 70 para composto não rotulado; material de partida conforme Exemplo 77



15 2-(2,6-Dietil-3-trítio-benzil)-1H-imidazol foi preparado de 2-(3-bromo-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol por hidrogenação catalítica com gás de trítio: > 97% de pureza radioquímica, atividade específica 25,9 Ci/mmol.

Exemplo 1134-Trítio-2-naftalen-1-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol

Conforme exemplo 140 para composto não rotulado; material de partida conforme exemplo 104

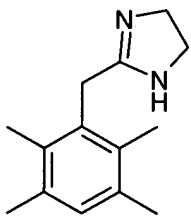
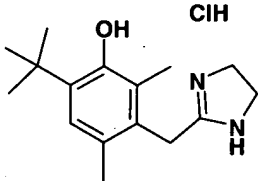
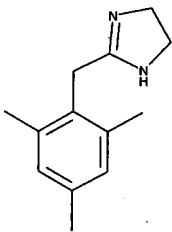
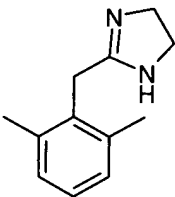
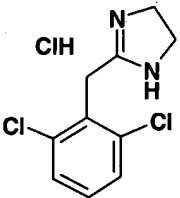
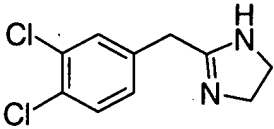
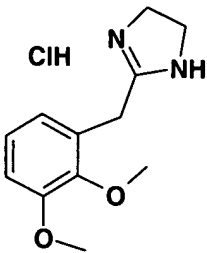


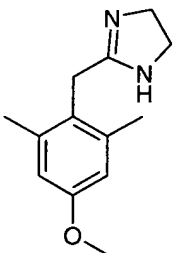
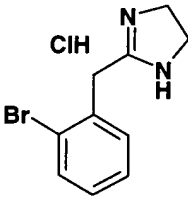
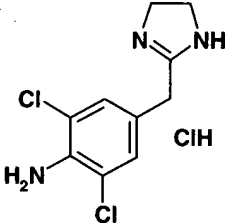
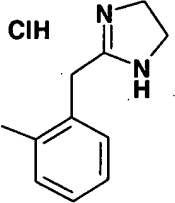
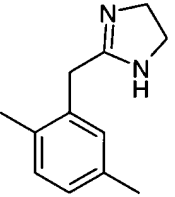
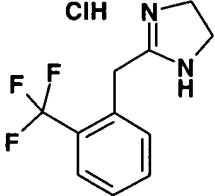
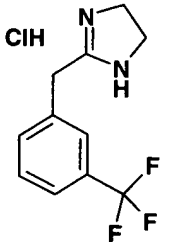
- 5 4-Trítio-2-naftalen-1-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de 2-(4-bromo-naftalen-1-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol por hidrogenação catalítica com gás de trítio: > 98% de pureza radioquímica, atividade específica 20,7 Ci/mmol.

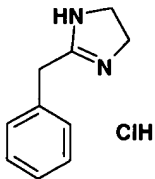
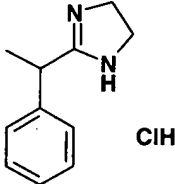
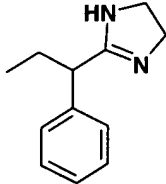
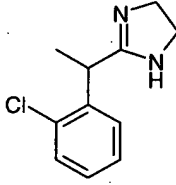
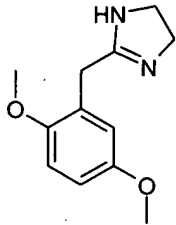
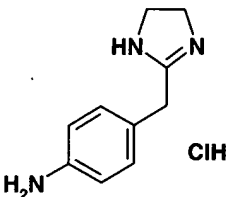
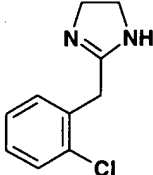
Compostos conhecidos:

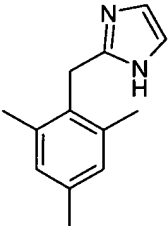
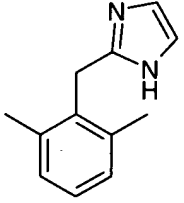
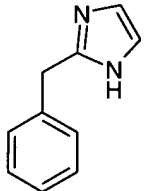
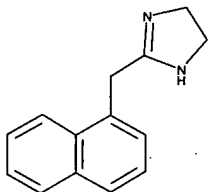
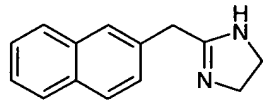
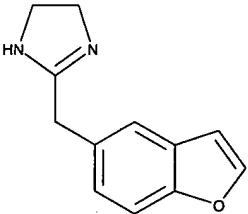
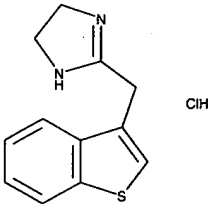
- 10 Preparado seguindo PROCEDIMENTO A ou B e para oxidação de 2-imidazóis de 2-imidazolina correspondente seguindo PROCEDIMENTO C:

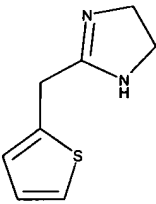
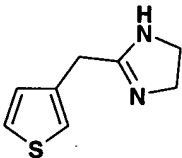
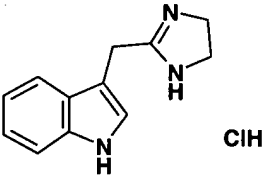
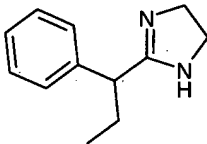
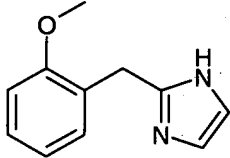
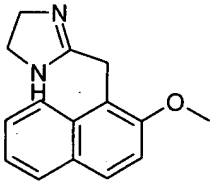
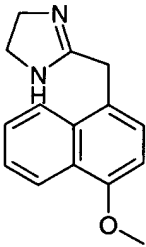
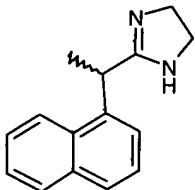
Exemplo Nº	Estrutura	Nome
114		2-(4-terc-Butil-2,6-dimetil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol, Xilometazolina
115		2-Pentametilfenilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol

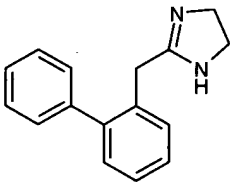
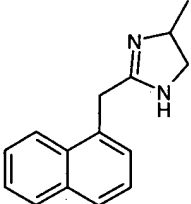
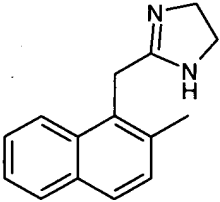
Exemplo Nº	Estrutura	Nome
116		2-(2,3,5,6-Tetrametil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
117		6-terc-Butil-3-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,4-dimetil-fenol, Oximetazolina
118		2-(2,4,6-Trimetil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol, Trimizolina
119		2-(2,6-Dimetil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
120		2-(2,6-Dicloro-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
121		2-(3,4-Dicloro-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
122		2-(2,3-Dimetóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

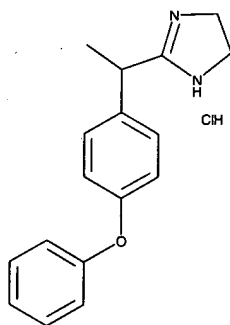
Exemplo Nº	Estrutura	Nome
123		2-(4-Metóxi-2,6-dimetil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
124		2-(2-Bromo-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
125		2,6-Dicloro-4-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-fenilamina, Nemazolina
126		2-(2-Metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
127		2-(2,5-Dimetil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
128		2-(2-Trifluorometil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
129		2-(3-Trifluorometil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

Exemplo Nº	Estrutura	Nome
130		Cloridrato de 2-benzil-4,5-diidro-1H-imidazol, Priscol, Tolazolina
131		rac-2-(1-Fenil-etil)-4,5-diidro-1H-imidazol
132		rac-2-(1-Fenil-propil)-4,5-diidro-1H-imidazol
133		rac-2-[1-(2-Cloro-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol
134		2-(2,5-Dimetóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
135		4-(4,5-Diidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-fenilamina
136		2-(2-Cloro-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

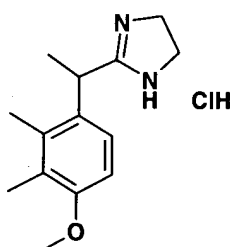
Exemplo Nº	Estrutura	Nome
137		2-(2,4,6-Trimetil-benzil)-1H-imidazol
138		2-(2,6-Dimetil-benzil)-1H-imidazol
139		2-Benzil-1H-imidazol
140		2-Naftalen-1-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol, Privina
141		2-Naftalen-2-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol
142		2-Benzofuran-5-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol
143		2-Benzo[b]tiofen-3-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol

Exemplo Nº	Estrutura	Nome
144		2-Tiofen-2-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol
145		2-Tiofen-3-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol
146		3-(4,5-Diidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-1H-indol
147		2-(1-Fenil-propil)-4,5-diidro-1H-imidazol
148		2-(2-Metóxi-benzil)-1H-imidazol
149		2-(2-Metóxi-naftalen-1-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol
150		2-(4-Metóxi-naftalen-1-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol
151		Rac-2-(1-Naftalen-1-il-etil)-4,5-diidro-1H-imidazol

Exemplo Nº	Estrutura	Nome
152		2-Bifenil-2-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol
153		Rac-4-Metil-2-naftalen-1-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol ou tautômero
154		2-(2-Metil-naftalen-1-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol

Exemplo 155Cloridrato de rac-2-[1-(4-fenóxi-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol

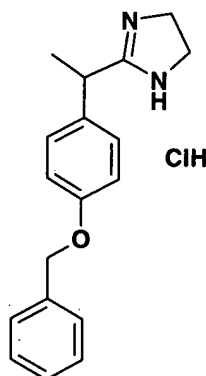
rac-2-[1-(4-Fenóxi-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de rac-2-(4-fenóxi-fenil)-propionitrila em analogia ao Exemplo 17; isolado como cloridrato: pó branco; EM (EI): 267,1((M⁺).

Exemplo 156Cloridrato de rac-2-[1-(4-metóxi-2,3-dimetil-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol

- rac-2-(4-Metóxi-2,3-dimetil-fenil)-propionitrila que foi preparado de 2-(4-metóxi-2,3-dimetil-fenil)-acetonitrila e iodeto de metila em analogia ao Exemplo 65a) foi reagido com etilenodiamina para formar rac-2-[1-(4-metóxi-2,3-dimetil-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol em analogia ao Exemplo 19b; isolado como cloridrato: pó branco; EM (EI): 233,3 ((M⁺).

Exemplo 157

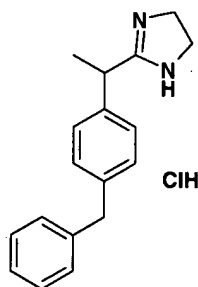
Cloridrato de rac-2-[1-(4-benzilóxi-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol



- rac-2-[1-(4-Benzilóxi-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de rac-2-(4-benzilóxi-fenil)-propionitrila em analogia ao Exemplo 17; isolado como cloridrato: sólido amarelo claro; EM (EI): 281,3((M⁺).

Exemplo 158

Cloridrato de rac-2-[1-(4-benzil-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol

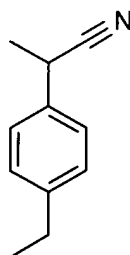


- rac-2-[1-(4-Benzil-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de rac-2-(4-benzil-fenil)-propionitrila em analogia ao Exemplo 17; isolado como cloridrato: sólido branco; EM (EI): 265,1((M⁺).

Exemplo 159

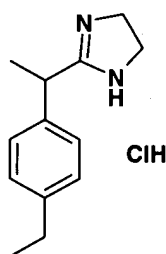
Cloridrato de rac-2-[1-(4-etil-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol

a) rac-2-(4-Etil-fenil)-propionitrila



rac-2-(4-Etil-fenil)-propionitrila foi preparado de 1-(1-bromo-etil)-4-etil-benzeno em analogia ao Exemplo 45 a). O produto foi diretamente utilizado para a próxima etapa de reação.

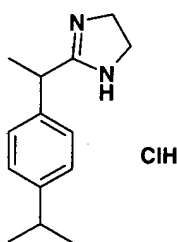
b) Cloridrato de rac-2-[1-(4-etil-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol



5 rac-2-[1-(4-Etil-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de rac-2-(4-etil-fenil)-propionitrila em analogia ao Exemplo 17; isolado como cloridrato: pó bege; EM (EI): 203,4 ((M⁺).

Exemplo 160

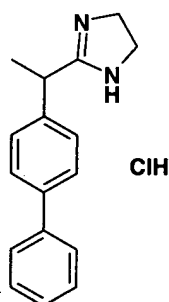
Cloridrato de rac-2-[1-(4-isopropil-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol



10 rac-2-[1-(4-Isopropil-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de rac-2-(4-isopropil-fenil)-propionitrila em analogia ao Exemplo 17; isolado como cloridrato: pó branco; EM (EI): 217,3((M⁺).

Exemplo 161

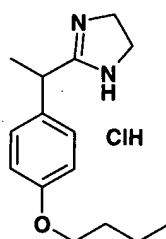
Cloridrato de rac-2-(1-bifenil-4-il-etil)-4,5-diidro-1H-imidazol



rac-2-(1-Bifenil-4-il-etil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de rac-2-bifenil-4-il-propionitrila em analogia ao Exemplo 17; isolado como cloridrato: pó branco; EM (EI): 251,3 ((M⁺).

Exemplo 162

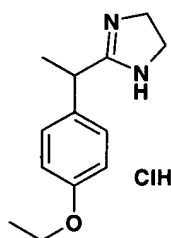
5 Cloridrato de rac-2-[1-(4-butóxi-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol



rac-2-[1-(4-Butóxi-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de rac-2-(4-butóxi-fenil)-propionitrila em analogia ao Exemplo 17; isolado como cloridrato: sólido amarelo claro; EM (EI): 247,4 ((M⁺).

Exemplo 163

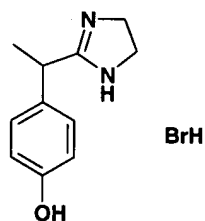
10 Cloridrato de rac-2-[1-(4-etóxi-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol



rac-2-[1-(4-Etóxi-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de rac-2-(4-etóxi-fenil)-propionitrila em analogia ao Exemplo 17; isolado como cloridrato: pó amarelo claro; EM (EI): 219,3((M⁺).

Exemplo 164

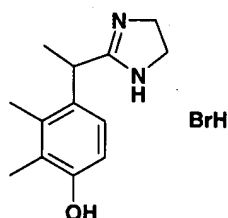
15 Bromidrato de rac-4-[1-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-etil]-fenol



rac-4-[1-(4,5-Diidro-1H-imidazol-2-il)-etil]-fenol foi preparado de rac-2-(4-hidróxi-fenil)-propionitrila em analogia ao Exemplo 17; isolado como bromidrato: sólido branco; EM (EI): 191,4 ((M^+)).

Exemplo 165

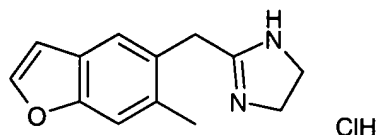
5 Bromidrato de rac-4-[1-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-etil]-2,3-dimetil-fenol



rac 4-[1-(4,5-Diidro-1H-imidazol-2-il)-etil]-2,3-dimetil-fenol foi preparado de rac- 2-(4-hidróxi-2,3-dimetil-fenil)-propionitrila em analogia ao Exemplo 17; isolado como bromidrato: pó branco; EM (EI): 219,3 ((M^+)).

Exemplo 166

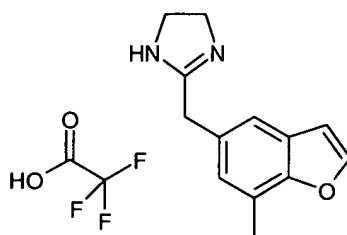
10 Cloridrato de 2-(6-metil-benzofuran-5-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol



Cloridrato de 2-(6-metil-benzofuran-5-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de metil éster de ácido 6-metil-benzofuran-5-carboxílico em analogia ao Exemplo 195 (etapas d – f): pó esbranquiçado; EM (ISP): 215,3 ($(M+H)^+$).

15 Exemplo 167

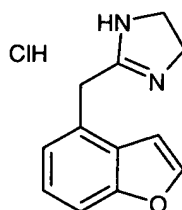
Triflato de 2-(7-metil-benzofuran-5-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol



Triflato de 2-(7-metil-benzofuran-5-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de metil éster de ácido 7-metil-benzofuran-5-carboxílico em analogia ao Exemplo 195 (etapas d – f): sólido amorfo amarelo; EM (ISP): 215,3 ((M+H)⁺).

5 Exemplo 168

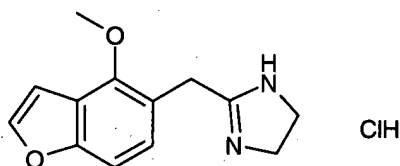
Cloridrato de 2-benzofuran-4-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol



Cloridrato de 2-benzofuran-4-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de 4-bromometil-benzofurano em analogia ao Exemplo 19: sólido amarelo pálido; EM (ISP): 201,4 ((M+H)⁺).

10 Exemplo 169

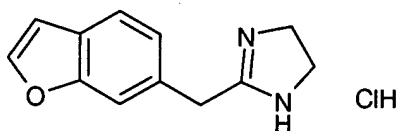
Cloridrato de 2-(4-metóxi-benzofuran-5-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol



Cloridrato de 2-(4-metóxi-benzofuran-5-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de (4-metóxi-benzofuran-5-il)-metanol em analogia ao Exemplo 195 (etapas e e f): pó esbranquiçado; EM (ISP): 231,4 ((M+H)⁺).

15 Exemplo 170

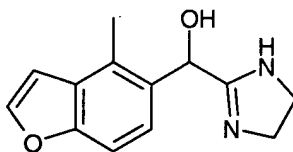
Cloridrato de 2-benzofuran-6-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol



Cloridrato de 2-benzofuran-6-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de 6-bromometil-benzofurano em analogia ao Exemplo 19: pó branco; EM (ISP): 201,3 ((M+H)⁺).

20 Exemplo 171

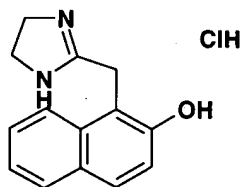
(4,5-Diidro-1H-imidazol-2-il)-(4-metil-benzofuran-5-il)-metanol



(4,5-Diidro-1H-imidazol-2-il)-(4-metil-benzofuran-5-il)-metanol foi preparado de hidróxi-(4-metil-benzofuran-5-il)-acético como descrito em Shi, Zhen; Gu, Huan Synth. Commun. 27(15), 1997, 2701-2709.: pó amarelo claro; EM (ISP): 231,1 ((M+H)⁺).

5 Exemplo 172

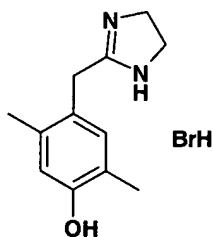
Cloridrato de 1-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-naftalen-2-ol



1-(4,5-Diidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-naftalen-2-ol foi preparado de (2-hidróxi-naftalen-1-il)-acetonitrila em analogia ao Exemplo 17; isolado como cloridrato: sólido amarelo claro; EM (EI): 226,3 ((M⁺).

10 Exemplo 173

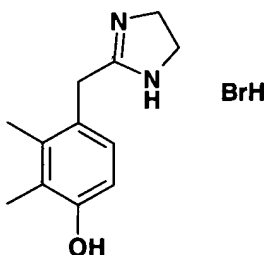
Bromidrato de 4-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,5-dimetil-fenol



4-(4,5-Diidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,5-dimetil-fenol foi preparado de (4-hidróxi-2,5-dimetil-fenil)-acetonitrila em analogia ao Exemplo 17; isolado como bromidrato: sólido branco; EM (EI): 204,1((M⁺).

15 Exemplo 174

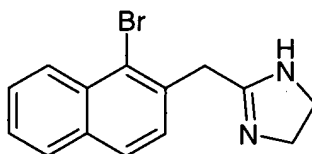
Bromidrato de 4-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3-dimetil-fenol



4-(4,5-Diidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3-dimetil-fenol foi preparado de (4-hidróxi-2,3-dimetil-fenil)-acetonitrila em analogia ao Exemplo 17; isolado como bromidrato: sólido amarelo claro; EM (EI): 205,3((M⁺)).

Exemplo 175

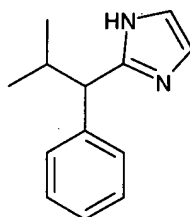
5 2-(1-Bromo-naftalen-2-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol



2-(1-Bromo-naftalen-2-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de (1-bromo-naftalen-2-il)-acetonitrila em analogia ao Exemplo 17: sólido amarelo claro; EM (ISP): 291,2 e 289,1 ((M+H)⁺).

Exemplo 176

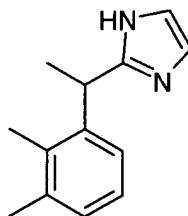
10 rac-2-(2-Metil-1-fenil-propil)-1H-imidazol



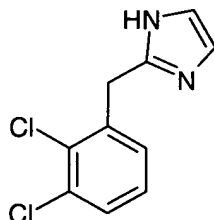
rac-2-(2-Metil-1-fenil-propil)-1H-imidazol foi preparado de rac-3-metil-2-fenil-butironitrila em analogia ao Exemplo 17: sólido incolor; EM (EI): 200,1 ((M⁺)).

Exemplo 177

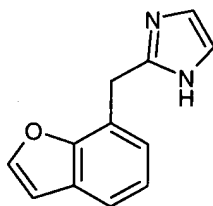
15 rac-2-[1-(2,3-Dimetil-fenil)-etil]-1H-imidazol



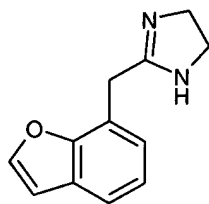
rac-2-[1-(2,3-Dimetil-fenil)-etil]-1H-imidazol foi preparado de 2-[1-(2,3-dimetil-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol (Exemplo 18) em analogia ao Exemplo 70 a): sólido amarelo claro; EM (EI): 228,9 ((M⁺), 100%), 199,2 ((M-H)⁺), 185,2 ((M-CH₃)⁺).

Exemplo 1782-(2,3-Dicloro-benzil)-1H-imidazol

2-(2,3-Dicloro-benzil)-1H-imidazol foi preparado de 2-(2,3-dicloro-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol em analogia ao Exemplo 70 a): sólido marrom claro; EM (ISP): 228,9 e 227,0 ($((M+H)^+)$, 100%), 453,0 e 455,1 ($((2M+H)^+)$).

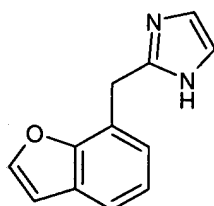
Exemplo 1792-Benzofuran-7-ilmetil-1H-imidazol

a) 2-Benzofuran-7-ilmetil-4,5-diidro-1-imidazol



10 2-Benzofuran-7-ilmetil-4,5-diidro-1-imidazol foi preparado de 7-bromometil-benzofurano em analogia ao Exemplo 19: sólido amarelo; EM (ISP): 201,3 ($((M+H)^+)$).

b) 2-Benzofuran-7-ilmetil-1H-imidazol

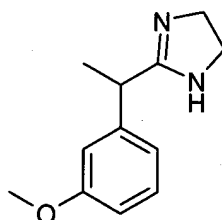


2-Benzofuran-7-ilmetil-1H-imidazol foi preparado de 2-benzofu-

ran-7-ilmetil-4,5-diidro-1-imidazol em analogia ao Exemplo 70 a): sólido amarelo claro; EM (ISP): 199,1 ((M+H)⁺).

Exemplo 180

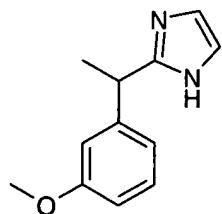
rac-2-[1-(3-Metóxi-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol



- 5 rac-2-[1-(3-Metóxi-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de rac-2-(3-metoxifenil)-propionitrila e etileno diamina em analogia ao Exemplo 19 b): óleo amarelo; EM (ISP): 205,3 ((M+H)⁺).

Exemplo 181

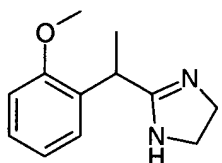
rac-2-[1-(3-Metóxi-fenil)-etil]-1H-imidazol



- 10 rac-2-[1-(3-Metóxi-fenil)-etil]-1H-imidazol foi preparado de rac-2-[1-(3-metóxi-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol em analogia ao Exemplo 70 a): goma amarela; EM (ISP): 203,4 ((M+H)⁺).

Exemplo 182

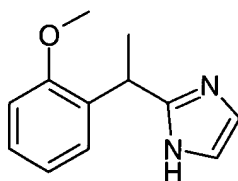
rac-2-[1-(2-Metóxi-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol



- 15 rac-2-[1-(2-Metóxi-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de rac-2-(2-metoxifenil)-propionitrila e etileno diamina em analogia ao Exemplo 19 b): sólido amarelo claro; EM (ISP): 205,1 ((M+H)⁺).

Exemplo 183

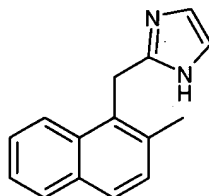
rac-2-[1-(2-Metóxi-fenil)-etil]-1H-imidazol



rac-2-[1-(2-Metóxi-fenil)-etil]-1H-imidazol foi preparado de rac-2-[1-(2-metóxi-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol em analogia ao Exemplo 70 a): sólido amarelo claro; EM (EI): 171,2 ($M^+ - OCH_3$); 203,3 ($(MH)^+$).

Exemplo 184

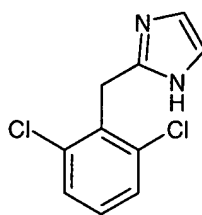
5 2-(2-Metil-naftalen-1-ilmetil)-1H-imidazol



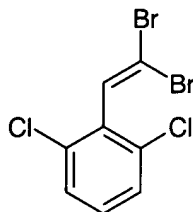
2-(2-Metil-naftalen-1-ilmetil)-1H-imidazol foi preparado de 2-(2-metil-naftalen-1-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol (Exemplo 154) em analogia ao Exemplo 70 a): sólido esbranquiçado; EM (ISP): 223,3 ($(M+H)^+$).

Exemplo 185

10 2-(2,6-Dicloro-benzil)-1H-imidazol



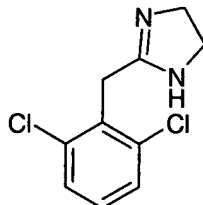
a) 1,3-Dicloro-2-(2,2-dibromo-vinil)-benzeno



1,3-Dicloro-2-(2,2-dibromo-vinil)-benzeno foi preparado de 2,6-diclorobenzaldeído em analogia ao Exemplo 1d): Óleo incolor. EM (EI): 335,8 (4%), 333,8 (21%), 331,7 (80%), 329,8 (70%) & 327,9 (29%) (cada M^+), 255,0 (10%), 252,9 (43%), 250,9 (98%) & 248,9 (60%) (cada $[M-Br]^+$),

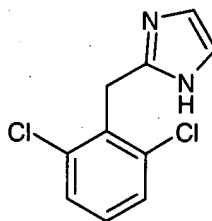
174,1 (11%), 172,0 (57%) & 170,0 (100%) (cada $[M-2Br]^+$).

b) 2-(2,6-Dicloro-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol



2-(2,6-Dicloro-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de 1,3-dicloro-2-(2,2-dibromo-vinil)-benzeno e etileno diamina em analogia ao Exemplo 1e): cristais brancos; EM (ISP): 233,1 (11%), 231,1 (63%) & 229,2 100%) (cada $[M+H]^+$).

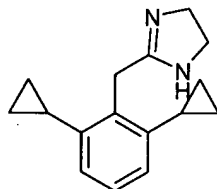
c) 2-(2,6-Dicloro-benzil)-1H-imidazol



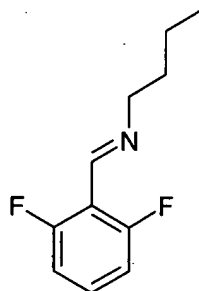
2-(2,6-Dicloro-benzil)-1H-imidazol foi preparado de 2-(2,6-dicloro-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol em analogia ao Exemplo 70 a): cristais brancos; EM (ISP): 231,2 (11%), 229,3 (80%) & 227,3 100%) (cada $[M+H]^+$).

Exemplo 186

2-(2,6-Diciclopropil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

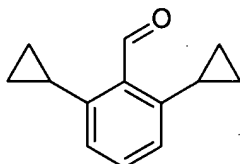


a) Butil-[1-(2,6-difluor-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina



Uma mistura de 25,4 g (179 mmols) de 2,6-difluorobenzaldeído, 19,5 ml (197 mmols) de N-butilamina e 0,68 g (3,57 mmols) de ácido p-toluenossulfônico em 120 ml de tolueno foi aquecida em um aparato Dean-Stark ao refluxo durante 3 horas. Após resfriamento para temperatura ambiente, a mistura reacional foi diluída com acetato de etila e lavada seqüencialmente com água (duas vezes) e com salmoura saturada. A fase orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada a vácuo para fornecer o composto do título 30,4 g (86%) como um óleo marrom que foi utilizado na próxima etapa sem outra purificação. EM (ISP): 198,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%).

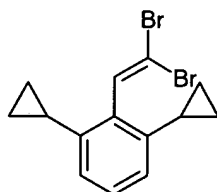
10 b) 2,6-Diciclopropil-benzaldeído



O composto foi preparado utilizando metodologia descrita em *Synthesis* 1999, 2138-2144. Uma solução de brometo de ciclopropilmagnésio foi primeiro preparada por adição gota a gota de uma solução de 4,06 ml (50,7 mmols) de brometo de ciclopropila em 20 ml de dietil éter a 1,23 g (50,7 mmols) de torneamentos de magnésio seguido por aquecimento ao refluxo durante 5 minutos. Enquanto isso, a uma solução de 2,50 g (12,7 mmols) de butil-[1-(2,6-difluór-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina em 15 ml de éter a 0°C foi adicionado 0,16 g (1,27 mmol) de cloreto de manganês(II). A solução recentemente preparada de brometo de ciclopropilmagnésio em dietil éter foi em seguida adicionada gota a gota enquanto a temperatura da mistura reacional foi mantida a 5 - 10°C. Após a adição ser concluída, a mistura reacional foi agitada durante 30 minutos em temperatura ambiente e em seguida durante 90 minutos até o refluxo. A mistura reacional foi em seguida resfriada para temperatura ambiente e saciada por adição gota a gota de água antes sendo diluída com acetato de etila. A mistura foi em seguida lavada com salmoura saturada. As fases foram separadas e a fase orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, gradiente de tolueno/heptano) para fornecer 1,51 g (64%) do composto do título como um óleo amarelo.

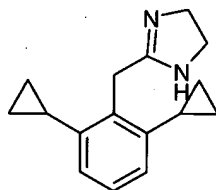
EM (EI): 158,1 ($[M-CO]^+$, 100%), 157,1 ($[M-CHO]^+$, 25%), 129,2 ($[M-CHO-C_2H_4]^+$, 90%), 115,1 ($[M-CHO-C_3H_6]^+$, 43%).

c) 1,3-Diciclopropil-2-(2,2-dibromo-vinil)-benzeno



- 5 1,3-Diciclopropil-2-(2,2-dibromo-vinil)-benzeno foi preparado de 2,6-diciclopropil-benzaldeído, tetrabrometo de carbono e trifenilfosfina em analogia ao Exemplo 1d): óleo incolor; EM (EI): 343,9 (14%), 342,0 (24%) e 340,0 (14%) (M^+), 182,2 ($[M-2Br]^+$, 66%), 167,2 ($[M-2Br-CH_3]^+$, 100%).

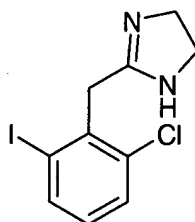
d) 2-(2,6-Diciclopropil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol



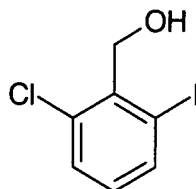
- 10 2-(2,6-Diciclopropil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de 1,3-diciclopropil-2-(2,2-dibromo-vinil)-benzeno e etileno diamina em analogia ao Exemplo 1e): cristais amarelo claro; EM (ISP): 241,4 ($[M+H]^+$, 100%).

Exemplo 187

2-(2-Cloro-6-iodo-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

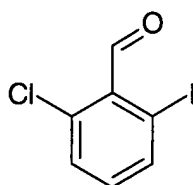


- 15 a) (2-Cloro-6-iodo-fenil)-metanol



A uma solução de 47,5 g (168 mmols) de ácido 2-cloro-6-iodo-benzóico em 300 ml de tetraidrofurano foram adicionados gota a gota 420 ml (420 mmols) de complexo de borano-tetraidrofurano (solução em tetraidrofurano a 1 M) durante 30 minutos e em seguida a mistura reacional foi aquecida a 45°C durante 16 horas. 40 ml de Metanol foram adicionados gota a gota e em seguida 70 ml de 25% de ácido clorídrico aquoso foram adicionados gota a gota, e a mistura reacional foi aquecida ao refluxo durante 2 horas. Após resfriamento para temperatura ambiente a mistura foi diluída com acetato de etila e lavada sequencialmente com água, salmoura saturada, solução a 2 N de hidróxido de sódio aquosa, água e salmoura saturada. A fase orgânica foi separada e secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo para fornecer um óleo marrom. O resíduo foi absorvido em 300 ml de dietil éter e a mistura foi agitada durante 10 minutos a 0°C antes sendo filtrada. O filtrado foi concentrado a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia (sílica-gel, acetato de etila/heptano de 1:3) para fornecer 8,17 g (18%) do composto do título como um sólido cristalino laranja. EM (EI): 270,0 (30%) & 268,0 (100%) (M⁺).

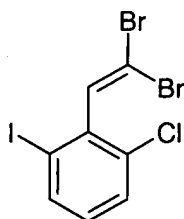
b) 2-Cloro-6-iodo-benzaldeído



A uma solução de 3,11 ml (36,2 mmols) de cloreto de oxalila em 40 ml de diclorometano a -78°C foi adicionada gota a gota durante 20 minutos uma solução de 5,14 ml (72,4 mmols) de dimetilsulfóxido em 15 ml de diclorometano. A mistura foi agitada durante mais 15 minutos a -78°C e em seguida uma solução de 8,10 g (3,02mmol) de (2-cloro-6-iodo-fenil)-metanol em 40 ml de diclorometano foi adicionada gota a gota durante 30 minutos e agitação foi continuada a -78°C durante mais 45 minutos. 20,9 ml (151 mmols) de trietilamina foram em seguida adicionadas gota a gota e a mistura reacional deixada aquecer para temperatura ambiente. Água foi em seguida adicionada e as fases foram em seguida separadas. A fase orgânica foi secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo para fornecer 8,35 g

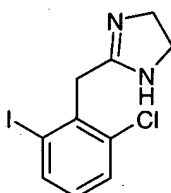
(100%) do composto do título como um sólido cristalino amarelo que foi utilizado na próxima etapa sem outra purificação. EM (EI): 268,0 (44%) & 266,0 (100%) (M^+).

c) 1-Cloro-2-(2,2-dibromo-vinil)-3-iodo-benzeno



- 5 1-Cloro-2-(2,2-dibromo-vinil)-3-iodo-benzeno foi preparado de 2-cloro-6-iodo-benzaldeído, tetrabrometo de carbono e trifenilfosfina em analogia ao Exemplo 1d): óleo incolor; EM (EI): 425,8 (5%), 423,8 (20%), 421,7 (46%) e 419,7 (18%) (M^+), 344,9 (30%), 342,8 (100%) e 340,8 (90%) ($[M-Br]^+$), 263,9 (5%) e 261,9 (25%) ($[M-2Br]^+$), 218,0 (9%), 216,0 (50%) e 214,0 (35%) ($[M-BrI]^+$).

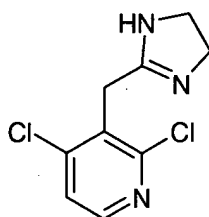
d) 2-(2-Cloro-6-iodo-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol



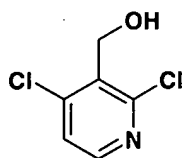
- 2-(2-Cloro-6-iodo-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de 1-cloro-2-(2,2-dibromo-vinil)-3-iodo-benzeno e etileno diamina em analogia ao Exemplo 1e): cristais amarelo claro; EM (ISP): 323,1 ($[M+H]^+$, 35%), 321,4 ($[M+H]^+$, 100%).

Exemplo 188

2,4-Dicloro-3-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-piridina

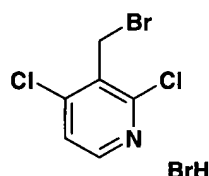


- a) (2,4-Dicloro-piridin-3-il)-metanol



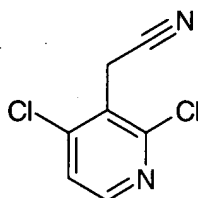
(2,4-Dicloro-piridin-3-il)-metanol foi preparado de 2,4-dicloro-piridina-3-carbaldeído em analogia ao Exemplo 23 a): cristais incolores; EM (ISP): 180,0 e 178,0 ($((M+H)^+)$, 100%).

b) Bromidrato de 3-bromometil-2,4-dicloro-piridina



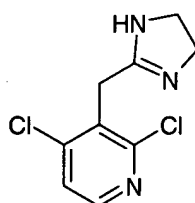
- 5 3-Bromometil-2,4-dicloro-piridina foi preparado de (2,4-dicloro-piridin-3-il)-metanol em analogia ao Exemplo 23 b) e isolado como bromidrato: cristais incolores; RMN (D_6 -DMSO, ppm): 4,78 (2H, s), 7,70 (2H, d), 8,37 (2H, d), 11,42 (1H, sbr).

c) (2,4-Dicloro-piridin-3-il)-acetonitrila

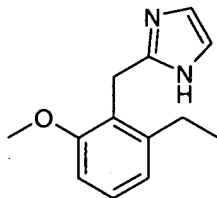


- 10 (2,4-Dicloro-piridin-3-il)-acetonitrila foi preparado 3-bromometil-2,4-dicloro-piridina em analogia ao Exemplo 45 a): sólido incolor; EM (EI): 188,1 e 186,1 (M^+), 150,1 ($(M-HCl)^+$, 100%).

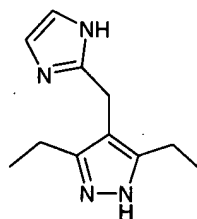
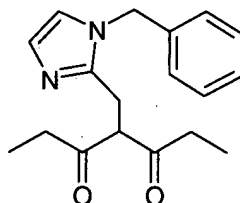
d) 2,4-Dicloro-3-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-piridina



- 15 2,4-Dicloro-3-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-piridina foi preparado de (2,4-dicloro-piridin-3-il)-acetonitrila em analogia ao Exemplo 32 e) porém para a segunda etapa aquecido em MeOH ao refluxo durante 20 horas: sólido incolor; EM (ISP): 231,8 e 229,8 ($((M+H)^+)$, 100%).

Exemplo 1892-(2-Etil-6-metóxi-benzil)-1H-imidazol

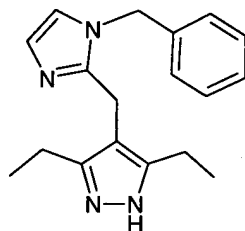
2-(2-Etil-6-metóxi-benzil)-1H-imidazol foi preparado de 2-(2-etil-6-metóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol (Exemplo 9) em analogia ao Exemplo 5 70a): cristais brancos; EM (ISP): 217,4 ($[M+H]^+$).

Exemplo 1903,5-Dietil-4-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1H-pirazola) 4-(1-Benzil-1H-imidazol-2-ilmetil)-heptano-3,5-diona

A uma solução de 1,74 ml (4,7 mmols; ~ 21% de solução em etanol) de etanolato de sódio em 18 ml de etanol seco foram adicionados 600 mg (4,7 mmols) de 3,5-heptanodiona e agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Em seguida uma solução de 1-benzil-2-clorometil-1H-imidazol (preparada de 1,081 g (4,5 mmols) de cloridrato de 1-benzil-2-clorometil-1H-imidazol em 7 ml de etanol e 1,74 ml (5 mmols; ~ 21% de solução em etanol) de etanolato de sódio foram adicionados juntos com 30 mg de iodeto de potássio. A mistura foi aquecida para 50°C durante 10 minutos e em seguida imediatamente resfriada para temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida no máximo de 30°C. Purificação por cromatografia instantânea em sílica-gel com heptano/acetato de etila de 1:1 como elu-

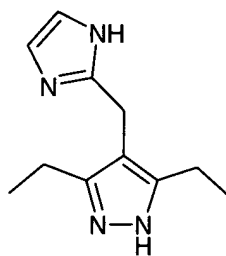
ente forneceu 423 mg de 4-(1-benzil-1H-imidazol-2-ilmetil)-heptano-3,5-diona como óleo marrom claro: EM (ISP): 299,2 ((M+H)⁺).

b) 4-(1-Benzil-1H-imidazol-2-ilmetil)-3,5-dietil-1H-pirazol

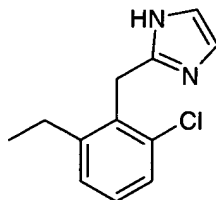
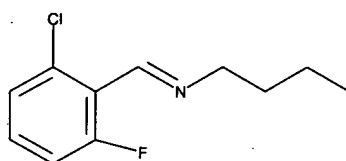


A uma solução de 140 mg (0,47 mmol) de 4-(1-benzil-1H-imidazol-2-ilmetil)-heptano-3,5-diona em 1,5 ml de etanol foi adicionada uma
 5 solução de 24 mg (0,48 mmol) de monohidrato de hidrazina em 0,5 ml de etanol e a mistura aquecida ao refluxo durante 10 minutos. A mistura reacional foi evaporada sob pressão reduzida, o resíduo dissolvido em solução de HCl aquosa a 1N e extraída três vezes com t-butil metil éter. A fase aquosa
 10 foi ajustada para pH 12 e extraída três vezes com t-butil metil éter, os extratos combinados lavados com salmoura, secados sobre sulfato de sódio, filtrados e evaporados. Purificação do resíduo por cromatografia instantânea em sílica-gel com acetato de etila como eluente forneceu 4-(1-benzil-1H-imidazol-2-ilmetil)-3,5-dietil-1H-pirazol como um óleo viscoso incolor: EM
 15 (ISP): 295,3 ((M+H)⁺).

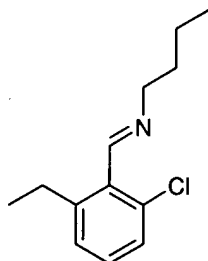
c) 3,5-Dietil-4-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1H-pirazol



Hidrogenação de uma solução de 110 mg (0,37 mmol) de 4-(1-benzil-1H-imidazol-2-ilmetil)-3,5-dietil-1H-pirazol em 10 ml de etanol e 1 ml de HCl aquoso a 2N na presença de uma quantidade catalítica de 10% de
 20 Pd/C a 60°C durante 2 horas forneceu após preparação usual 3,5-dietil-4-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1H-pirazol puro como sólido incolor: EM (ISP): 205,0 ((M+H)⁺).

Exemplo 1912-(2-Cloro-6-etil-benzil)-1H-imidazola) Butil-[1-(2-cloro-6-flúor-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina

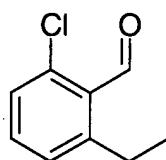
- 5 A uma solução de 59,8 g (377 mmols) de 2-cloro-6-fluoro-benzaldeído em 250 ml de tolueno foram adicionados 41,0 ml (415 mmols) de N-butilamina e 1,44 g (7,54 mmols) de ácido p-toluenossulfônico. A mistura foi aquecida ao refluxo durante 5 horas. Após resfriamento para temperatura ambiente, a mistura foi diluída com tolueno e lavada sequencialmente com solução de bicarbonato de sódio aquosa, água e salmoura saturada. A
- 10 camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo para fornecer 80,1 g (99%) do composto do título como um óleo marrom escuro que foi utilizado na próxima etapa sem outra purificação. EM (ISP): 216,2 ([M+H]⁺), 214,2 ([M+H]⁺).

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

- 15 O composto foi preparado utilizando metodologia descrita em *Synthesis* **1999**, 2138-2144. A uma solução de 21,2 g (99,2 mmols) de butil-[1-(2-cloro-6-flúor-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina em 150 ml de tetraidrofurano a 0°C foram adicionados gota a gota 38,0 ml (114 mmols) de uma solução de brometo de etilmagnésio em éter a 3 M em uma tal taxa que a temperatu-

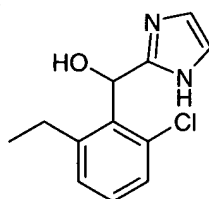
ra da mistura reacional foi mantida abaixo de 20°C. Após a adição ser concluída, a mistura reacional foi agitada por mais 1 hora em temperatura ambiente. A mistura reacional foi em seguida saciada por adição gota a gota de água e diluída com acetato de etila. A mistura foi lavada seqüencialmente com água e com salmoura saturada, em seguida a fase orgânica foi secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi ressuspenso em tetracloreto de carbono e concentrado a vácuo novamente para fornecer 19,7 g (89%) do composto do título como um óleo amarelo que foi utilizado na próxima etapa sem outra purificação. EM (ISP): 226,3 ([M+H]⁺, 30%), 224,3 ([M+H]⁺, 100%).

c) 2-Cloro-6-etil-benzaldeído



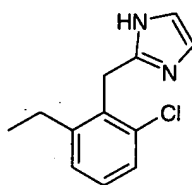
A uma solução de 19,7 g (88,1 mmols) de butil-[1-(2-cloro-6-etil-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina em 70 ml de água a 0°C foram adicionados gota a gota 18,9 ml de ácido sulfúrico concentrado. A mistura foi em seguida aquecida ao refluxo durante 90 minutos antes sendo resfriada para temperatura ambiente e diluída com acetato de etila. A mistura foi em seguida lavada seqüencialmente com água, solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada, e salmoura saturada. A fase orgânica foi secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, acetato de etila/heptano de 1:30) para fornecer 11,4 g (77%) do composto do título como um óleo amarelo. ¹H-RMN (CDCl₃): 1,22 (3H, t, CH₃), 2,97 (2H, q, CH₂), 7,20 (1H, d, ArH), 7,30 (1H, d, ArH), 7,39 (1H, dd, ArH), 10,65 (1H, s, CHO).

d) Rac-(2-Cloro-6-etil-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metanol

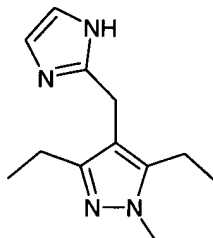
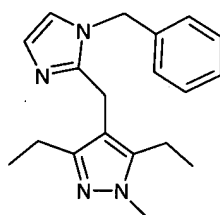


dazol em 6 ml de tetraidrofurano a -78°C foram adicionados gota a gota 6,67 ml (10,7 mmols) de uma solução de n-butilítio em hexano a 1,6 M. A solução resultante de 2-(1-dietoximetil-1H-imidazol-2-il)-lítio foi agitada a -78°C , e em seguida adicionada gota a gota a uma solução de 1,50 g (8,90 mmols) de 2-cloro-6-etil-benzaldeído em 6 ml de tetraidrofurano a 0°C . A mistura reacional foi em seguida agitada a 0°C durante 30 minutos e em temperatura ambiente durante 1 hora, antes sendo saciada por adição gota a gota de ácido clorídrico aquoso a 1 M. A mistura foi tornada básica por adição de solução de bicarbonato de sódio aquosa e diluída com acetato de etila. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com salmoura saturada, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a vácuo para fornecer 2,02 g (96%) do composto do título como um óleo amarelo que foi utilizado na próxima etapa sem outra purificação.

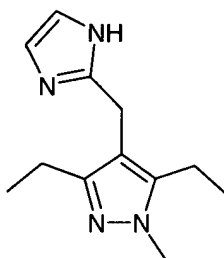
e) 2-(2-Cloro-6-etil-benzil)-1H-imidazol



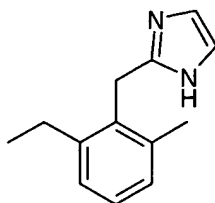
O composto foi preparado utilizando metodologia descrita em *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 1061-1066. A uma solução agitada de 2,10 g (8,87 mmols) de rac-(2-cloro-6-etil-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metanol em 10 ml de 1,2-dicloroetano em um tubo de pressão foram adicionados gota a gota 14,1 ml (88,7 mmols) de trietilsilano e 8,04 ml (106 mmols) de ácido trifluoroacético. O tubo foi selado e a mistura reacional foi agitada a 100°C durante 16 horas, antes sendo resfriada para temperatura ambiente e diluída com diclorometano. A mistura foi lavada sequencialmente com solução de hidróxido de sódio aquosa a 2 N e água e em seguida a fase orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, gradiente de acetato de etila/heptano) seguido por trituração em éter para fornecer 0,66 g (34%) do composto do título como um sólido cristalino branco. EM (ISP): 223,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 221,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1923,5-Dietil-4-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1-metil-1H-pirazola) 4-(1-Benzil-1H-imidazol-2-ilmetil)-3,5-dietil-1-metil-1H-pirazol

5 4-(1-Benzil-1H-imidazol-2-ilmetil)-3,5-dietil-1-metil-1H-pirazol foi preparado de 4-(1-benzil-1H-imidazol-2-ilmetil)-heptano-3,5-diona e metilidrazina em analogia ao Exemplo 190 b): óleo viscoso amarelo claro; EM (ISP): 309,2 ((M+H)⁺).

b) 3,5-Dietil-4-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol

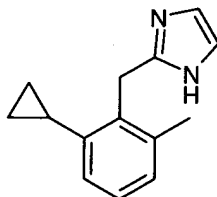
10 3,5-Dietil-4-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol foi preparado de 4-(1-benzil-1H-imidazol-2-ilmetil)-3,5-dietil-1-metil-1H-pirazol em analogia ao Exemplo 190 c): sólido incolor; EM (ISP): 219,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 1932-(2-Etil-6-metil-benzil)-1H-imidazol

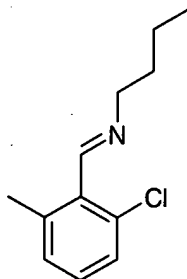
2-(2-Etil-6-metil-benzil)-1H-imidazol foi preparado de 2-(2-etil-6-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol (Exemplo 11) em analogia ao Exemplo 70a): cristais brancos; EM (ISP): 201,1 ($[M+H]^+$).

Exemplo 194

5 2-(2-Ciclopropil-6-metil-benzil)-1H-imidazol



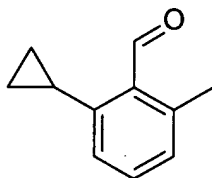
a) Butil-[1-(2-cloro-6-metil-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina



O composto foi preparado utilizando metodologia descrita em *Synthesis* **1999**, 2138-2144. A uma solução de 7,00 g (32,8 mmols) de butil-[1-(2-cloro-6-flúor-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina em 70 ml de tetraidrofurano a 0°C foi adicionado 0,41 g (3,28 mmols) de cloreto de manganês(II). 21,8 ml (65,5 mmols) de uma solução de solução de cloreto de metilmagnésio em tetraidrofurano a 3 M foi em seguida adicionada gota a gota enquanto a temperatura da mistura reacional foi mantida a 5 - 10°C. Após a adição ser concluída, a mistura reacional foi agitada por mais 30 minutos, durante cujo tempo a temperatura elevou-se para 40°C (exotérmica). A mistura reacional foi em seguida saciada por adição gota a gota de água e agitada por mais 30 minutos antes sendo diluída com tolueno. A mistura foi em seguida filtrada e a fase orgânica do filtrado foi em seguida lavada com salmoura saturada. As fases foram separadas e a fase orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi ressuspenso em tetracloreto de carbono e concentrada a vácuo novamente para fornecer 6,90 g (100%) do composto do título como um óleo amarelo que foi utilizado na próxima etapa sem outra

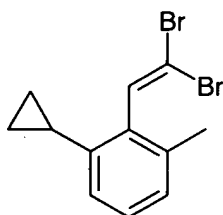
purificação. EM (ISP): 212,1 ($[M+H]^+$), 210,1 ($[M+H]^+$).

b) 2-Ciclopropil-6-metil-benzaldeído



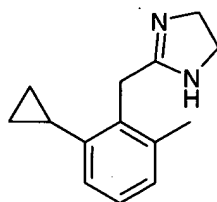
O composto foi preparado utilizando metodologia descrita em *Synthesis* **1999**, 2138-2144. Uma solução de brometo de ciclopropilmagnésio foi primeiro preparada por adição gota a gota de uma solução de 3,06 ml (38,2 mmols) de brometo de ciclopropila em 15 ml de dietil éter para 0,93 g (38,2 mmols) de torneamentos de magnésio seguida por aquecimento ao refluxo durante 5 minutos. Enquanto isso, a uma solução de 3,20 g (15,3 mmols) de butil-[1-(2-cloro-6-metil-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina em 30 ml de tetraidrofurano a 0°C foi adicionado 0,19 g (1,53 mmol) de cloreto de manganês(II). A solução recentemente preparada de brometo de ciclopropilmagnésio em dietil éter foi em seguida adicionada gota a gota, durante o que a temperatura da mistura reacional elevou-se para 50°C. Após a adição ser concluída, a mistura reacional foi aquecida a 60°C durante 16 horas. A mistura reacional foi em seguida resfriada para temperatura ambiente e saciada por adição gota a gota de água antes sendo diluída com acetato de etila. A mistura foi em seguida lavada sequencialmente com água e com salmoura saturada. As fases foram separadas e a fase orgânica foi secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, gradiente de acetato de etila/heptano) para fornecer 1,60 g (65%) do composto do título como um óleo amarelo. ¹H-RMN (CDCl₃): 0,75 (2H, m, CH₂), 1,04 (2H, m, CH₂), 2,39 (1H, m, CH), 2,59 (3H, s, CH₃), 7,07 (1H, t, ArH), 7,33 (2H, m, ArH), 10,9 (1H, s, CHO).

c) 1-Ciclopropil-2-(2,2-dibromo-vinil)-3-metil-benzeno



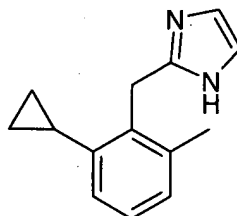
1-Ciclopropil-2-(2,2-dibromo-vinil)-3-metil-benzeno foi preparado de 2-ciclopropil-6-metil-benzaldeído, tetrabrometo de carbono e trifenilfosfina em analogia ao Exemplo 1d): óleo incolor; ^1H -RMN (CDCl_3): 0,69 (2H, m, CH_2), 0,94 (2H, m, CH_2), 1,87 (1H, m, CH), 2,26 (3H, s, CH_3), 6,77 (1H, d, ArH); 7,03 (1H, d, ArH), 7,17 (1H, t, ArH), 7,52 (1H, s, $\text{CH}=\text{CBr}_2$).

d) 2-(2-Ciclopropil-6-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol



2-(2-ciclopropil-6-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de 1-ciclopropil-2-(2,2-dibromo-vinil)-3-metil-benzeno e etileno diamina em analogia ao Exemplo 1e): cristais amarelos; EM (ISP): 215,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%).

e) 2-(2-Ciclopropil-6-metil-benzil)-1H-imidazol

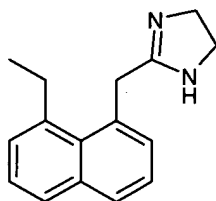


O composto foi preparado utilizando metodologia descrita em *Synlett* **2004**, 2803-2805. A uma solução de 400 mg (1,87 mmol) de 2-(2-ciclopropil-6-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol em 5 ml de acetonitrila a -17°C foram adicionados seqüencialmente 0,50 ml (3,36 mmols) de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) e uma solução de 217 mg (0,93 mmol) de ácido tricloroisocianúrico (TCCA) em 2 ml de acetonitrila. A mistura reacional foi em seguida agitada durante 2 horas em temperatura ambiente, antes sendo diluída com acetato de etila e lavada seqüencialmente com água e com salmoura saturada. As fases foram separadas e a fase orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, gradiente de acetato de etila/heptano) para fornecer 62 mg (16%) do composto do título como um sólido.

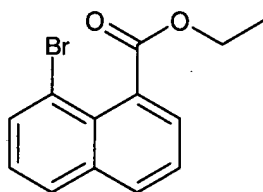
do cristalino branco. EM (ISP): 213,4 ($[M+H]^+$, 100%).

Exemplo 195

2-(8-Etil-naftalen-1-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol

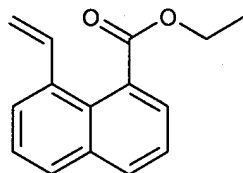


a) Etil éster de ácido 8-bromo-naftaleno-1-carboxílico



- 5 Uma solução de ácido 8-bromo-naftaleno-1-carboxílico (1,6 g) em DMF (15 ml) foi tratada com carbonato de potássio (2,2 g) e iodoetano (1,03 ml). A mistura reacional foi agitada durante a noite em t.a., em seguida saciada com água e extraída com acetato de etila. Os orgânicos foram secados sobre $MgSO_4$, filtrados e concentrados. O produto bruto foi purificado
- 10 por cromatografia de coluna (sílica-gel; gradiente: cicloexano -> cicloexano/EtOAc de 1:1) para fornecer etil éster de ácido 8-bromo-naftaleno-1-carboxílico (1,57 g) como um líquido incolor. EM (ISP): 279,1 ($(M+H)^+$).

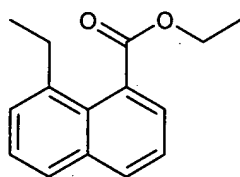
b) Etil éster de ácido 8-vinil-naftaleno-1-carboxílico



- 15 Uma corrente de argônio foi passada através de uma solução de etil éster de ácido 8-bromo-naftaleno-1-carboxílico (1,44 g) em tolueno (15 ml) durante 15 minutos. Em seguida tetrakis(trifenilfosfina)paládio (179 mg) e viniltributilestanano (1,65 ml) foram adicionados. A mistura reacional foi aquecida sob uma atmosfera de argônio para 100°C durante a noite, em seguida resfriada para t.a. e tratada com solução de fluoreto de potássio a 4M.
- 20 A suspensão foi agitada durante 10 minutos e em seguida filtrada. Os sólidos

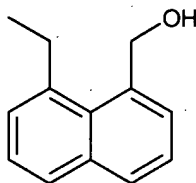
dos foram lavados com tolueno. O filtrado foi lavado com solução de KF a 4M, em seguida secado sobre MgSO_4 , filtrado e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel; gradiente: cicloexano -> cicloexano/EtOAc de 3:2) para fornecer etil éster de ácido 8-vinil-naftaleno-1-carboxílico (1,11 g) como líquido amarelo claro. EM (ISP): 227,1 $((\text{M}+\text{H})^+)$.

c) Etil éster de ácido 8-etil-naftaleno-1-carboxílico



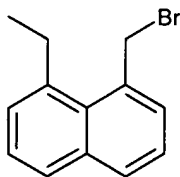
Uma solução de etil éster de ácido 8-vinil-naftaleno-1-carboxílico (1,1 g) em EtOH (25 ml) foi tratada com ácido acético (1 ml) e Pd/C (270 mg; 10%) e hidrogenada em pressão normal durante a noite. O catalisador foi filtrado. O filtrado foi concentrado. O produto bruto foi isolado por cromatografia (sílica-gel; gradiente: cicloexano -> cicloexano/EtOAc de 3:2) para fornecer etil éster de ácido 8-etil-naftaleno-1-carboxílico (1,05 g) como um líquido incolor. EM (ISP): 229,3 $((\text{M}+\text{H})^+)$.

d) (8-Etil-naftalen-1-il)-metanol



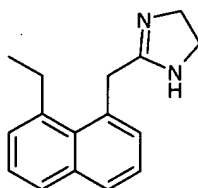
Uma solução de etil éster de ácido 8-etil-naftaleno-1-carboxílico (1,04 g) em THF (30 ml) foi resfriada para 0°C e tratada com solução de hidreto de alumínio de diisobutila (11,4 ml; 1,2 M em tolueno). A mistura reacional foi agitada durante 2 horas em t.a., em seguida novamente resfriada para 0°C e tratada com H_2O (50 ml) e HCl a 0,1N (50 ml). A mistura foi extraída com EtOAc. Os orgânicos foram secados sobre MgSO_4 , filtrados e concentrados. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel; gradiente de cicloexano -> cicloexano/EtOAc de 4:1) para fornecer (8-etil-naftalen-1-il)-metanol (769 mg) como sólido branco. EM (ISP): 187,3 $((\text{M}+\text{H})^+)$.

e) 1-Bromometil-8-etil-naftaleno



- Uma solução de (8-etil-naftalen-1-il)-metanol (760 mg) em diclorometano (15 ml) foi resfriada para 0°C e tratada com tetrabrometo de carbono (2,03 g). Uma solução de trifenilfosfina (1,28 g) em diclorometano (15 ml) foi adicionada gota a gota. A mistura reacional foi agitada em t.a. durante a noite, em seguida concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel; cicloexano -> cicloexano/EtOAc de 4:1) para fornecer 1-bromometil-8-etil-naftaleno (670 mg) como líquido amarelo claro.

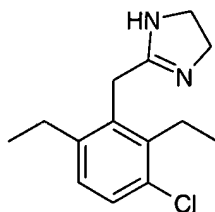
f) 2-(8-Etil-naftalen-1-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol



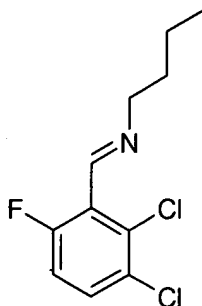
- 2-(8-Etil-naftalen-1-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de 1-bromometil-8-etil-naftaleno em analogia ao Exemplo 19: sólido amarelo; EM (ISP): 239,3 ((M+H)⁺).

Exemplo 196

2-(3-Cloro-2,6-dietil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

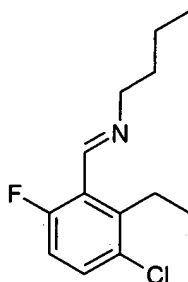


- a) Butil-[1-(2,3-dicloro-6-flúor-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina



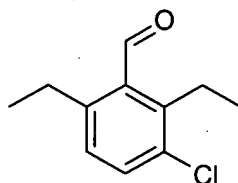
Butil-[1-(2,3-dicloro-6-flúor-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina foi preparada de 2,3-dicloro-6-fluorobenzaldeído, N-butilamina e ácido p-toluenossulfônico em analogia ao Exemplo 191a): óleo marrom; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 0,96 (3H, t, CH_3), 1,39 (2H, sexteto, CH_2), 1,73 (2H, quinteto, CH_2), 3,71 (2H, q, CH_2), 7,02 (1H, dd, ArH), 7,44 (1H, dd, ArH), 8,44 (1H, s, $\text{CH}=\text{N}$).

b) Butil-[1-(3-cloro-2-etil-6-flúor-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina



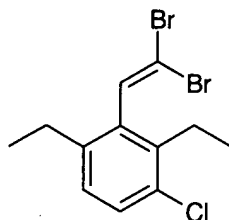
Butil-[1-(3-cloro-2-etil-6-flúor-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina foi preparada de butil-[1-(2,3-dicloro-6-flúor-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina, brometo de etilmagnésio e cloreto de manganês(II) em analogia ao Exemplo 194a): óleo amarelo; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 0,97 (3H, t, CH_3), 1,15 (3H, t, CH_3), 1,43 (2H, sexteto, CH_2), 1,70 (2H, quinteto, CH_2), 3,06 (2H, q, CH_2), 3,66 (2H, t, CH_2), 6,88 (1H, dd, ArH), 7,34 (1H, dd, ArH), 8,51 (1H, s, $\text{CH}=\text{N}$).

c) 3-Cloro-2,6-dietil-benzaldeído



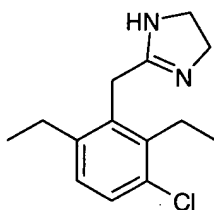
3-Cloro-2,6-dietil-benzaldeído foi preparado de butil-[1-(3-cloro-2-etil-6-flúor-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina, brometo de etilmagnésio e cloreto de manganês(II) em analogia ao Exemplo 194b): óleo amarelo; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,24 (6H, t, 2 x CH_3), 2,89 (2H, q, CH_2), 3,06 (2H, q, CH_2), 7,07 (1H, d, ArH), 7,45 (1H, d, ArH), 10,55 (1H, s, $\text{CH}=\text{O}$).

d) 1-Cloro-3-(2,2-dibromo-vinil)-2,4-dietil-benzeno



1-Cloro-3-(2,2-dibromo-vinil)-2,4-dietil-benzeno foi preparado de 3-cloro-2,6-dietil-benzaldeído, tetrabrometo de carbono e trifenilfosfina em analogia ao Exemplo 1d): óleo incolor; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,14 (3H, t, CH_3), 1,17 (3H, t, CH_3), 2,56 (2H, qd, CH_2), 2,72 (2H, q, CH_2), 7,03 (1H, d, ArH), 7,29 (1H, d, ArH), 7,44 (1H, s, $\text{CH}=\text{CBr}_2$).

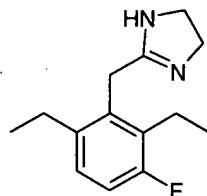
e) 2-(3-Cloro-2,6-dietil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol



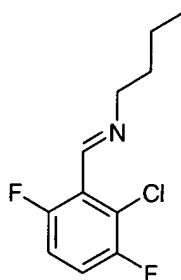
2-(3-Cloro-2,6-dietil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de 1-cloro-3-(2,2-dibromo-vinil)-2,4-dietil-benzeno e etilenodiamina em analogia ao Exemplo 1e): cristais amarelos; EM (ISP): 251,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%).

10 Exemplo 197

2-(2,6-Dietil-3-flúor-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

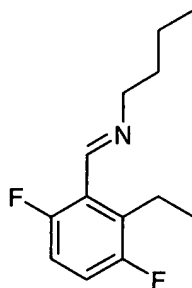


a) Butil-[1-(2-cloro-3,6-diflúor-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina



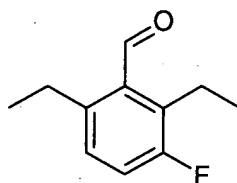
Butil-[1-(2-cloro-3,6-diflúor-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina foi preparada de 2-cloro-3,6-difluorobenzaldeído, N-butilamina e ácido p-toluenosulfônico em analogia ao Exemplo 191a): óleo amarelo; EM (ISP): 234,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 30%), 232,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%).

b) Butil-[1-(2-etil-3,6-diflúor-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina



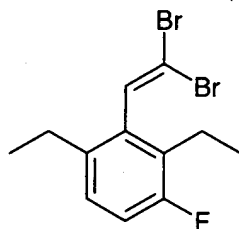
Butil-[1-(2-etil-3,6-diflúor-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina foi preparada de butil-[1-(2-cloro-3,6-diflúor-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina, brometo de etilmagnésio e cloreto de manganês(II) em analogia ao Exemplo 194a): óleo marrom; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 0,97 (3H, t, CH_3), 1,15 (3H, t, CH_3), 1,43 (2H, sexteto, CH_2), 1,70 (2H, quinteto, CH_2), 2,98 (2H, qd, CH_2), 3,66 (2H, t, CH_2), 6,87 (1H, td, ArH), 6,99 (1H, td, ArH), 8,52 (1H, s, $\text{CH}=\text{N}$).

c) 2,6-Dietil-3-flúor-benzaldeído



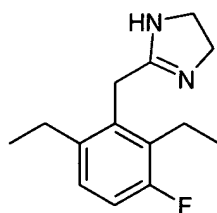
2,6-Dietil-3-flúor-benzaldeído foi preparado de butil-[1-(2-etil-3,6-diflúor-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina, brometo de etilmagnésio e cloreto de manganês(II) em analogia ao Exemplo 194b): óleo amarelo; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,22 (6H, sobreposição t, 2 x CH_3), 2,89 (4H, sobreposição q, 2 x CH_2), 7,08 (1H, dd, ArH), 7,14 (1H, dd, ArH), 10,55 (1H, s, $\text{CH}=\text{O}$).

d) 2-(2,2-Dibromo-vinil)-1,3-dietil-4-flúor-benzeno



2-(2,2-Dibromo-vinil)-1,3-dietil-4-flúor-benzeno foi preparado de 2,6-dietil-3-flúor-benzaldeído, tetrabrometo de carbono e trifenilfosfina em analogia ao Exemplo 1d): óleo incolor; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,15 (3H, t, CH_3), 1,18 (3H, t, CH_3), 2,58 (4H, m, 2 x CH_2), 6,97 (1H, dd, ArH), 7,04 (1H, dd, ArH), 7,42 (1H, s, $\text{CH}=\text{CBr}_2$).

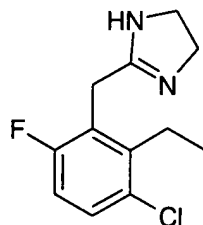
e) 2-(2,6-Dietil-3-flúor-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol



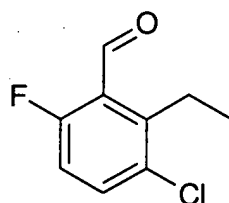
2-(2,6-Dietil-3-flúor-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de 2-(2,2-dibromo-vinil)-1,3-dietil-4-flúor-benzeno e etilenodiamina em analogia ao Exemplo 1e): cristais amarelos; EM (ISP): 235,3 ($[M+H]^+$, 100%).

5 Exemplo 198

2-(3-Cloro-2-etil-6-flúor-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

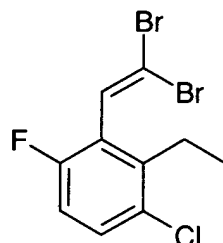


a) 3-Cloro-2-etil-6-flúor-benzaldeído



3-Cloro-2-etil-6-flúor-benzaldeído foi preparado de butil-[1-(3-cloro-2-etil-6-flúor-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina por cromatografia instantânea (sílica-gel, gradiente de acetato de etila/heptano): óleo amarelo; ^1H -RMN (CDCl_3): 1,21 (3H, t, CH_3), 3,16 (2H, q, CH_2), 6,99 (1H, dd, ArH), 7,55 (1H, dd, ArH), 10,45 (1H, s, $\text{CH}=\text{O}$).

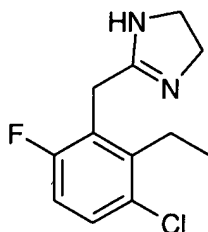
b) 1-Cloro-3-(2,2-dibromo-vinil)-2-etil-4-flúor-benzeno



1-Cloro-3-(2,2-dibromo-vinil)-2-etil-4-flúor-benzeno foi preparado

de 3-cloro-2-etil-6-flúor-benzaldeído, tetrabrometo de carbono e trifenilfosfina em analogia ao Exemplo 1d): óleo incolor; ^1H -RMN (CDCl_3): 1,15 (3H, t, CH_3), 2,72 (2H, q, CH_2), 6,90 (1H, dd, ArH), 7,29 (1H, s, $\text{CH}=\text{CBr}_2$), 7,33 (1H, dd, ArH).

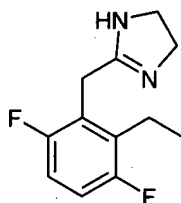
5 c) 2-(3-Cloro-2-etil-6-flúor-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol



2-(3-Cloro-2-etil-6-flúor-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de 1-cloro-3-(2,2-dibromo-vinil)-2-etil-4-flúor-benzeno e etilenodiamina em analogia ao Exemplo 1e): cristais amarelos; EM (ISP): 243,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 30%), 241,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%).

10 Exemplo 199

2-(2-Etil-3,6-diflúor-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

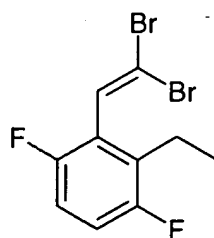


a) 2-Etil-3,6-diflúor-benzaldeído



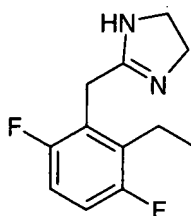
2-Etil-3,6-diflúor-benzaldeído foi preparado de butil-[1-(2-etil-3,6-diflúor-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina por cromatografia instantânea (sílica-gel, gradiente de acetato de etila/heptano): óleo amarelo; ^1H -RMN (CDCl_3): 1,22 (3H, t, CH_3), 3,02 (2H, m, CH_2), 6,99 (1H, ddd, ArH), 7,23 (1H, ddd, ArH), 10,45 (1H, d, $\text{CH}=\text{O}$).

b) 2-(2,2-Dibromo-vinil)-3-etil-1,4-diflúor-benzeno



2-(2,2-Dibromo-vinil)-3-etil-1,4-difluór-benzeno foi preparado de 2-etil-3,6-difluór-benzaldeído, tetrabrometo de carbono e trifenilfosfina em analogia ao Exemplo 1d): óleo incolor; ^1H -RMN (CDCl_3): 1,15 (3H, t, CH_3), 2,60 (2H, qd, CH_2), 6,89 (1H, ddd, ArH), 7,00 (1H, ddd, ArH), 7,26 (1H, s, $\text{CH}=\text{CBr}_2$),.

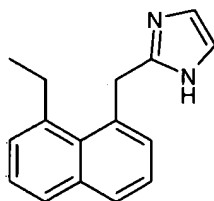
c) 2-(2-Etil-3,6-difluór-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol



2-(2-Etil-3,6-difluór-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de 2-(2,2-dibromo-vinil)-3-etil-1,4-difluór-benzeno e etilenodiamina em analogia ao Exemplo 1e): cristais amarelos; EM (ISP): 225,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%).

10 Exemplo 200

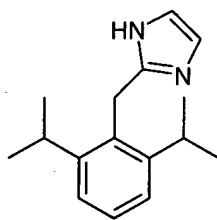
2-(8-Etil-naftalen-1-ilmetil)-1H-imidazol



2-(8-Etil-naftalen-1-ilmetil)-1H-imidazol foi preparado de 2-(8-etil-naftalen-1-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol (Exemplo 195) em analogia ao Exemplo 70 a): sólido esbranquiçado; EM (ISP): 237,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

15 Exemplo 201

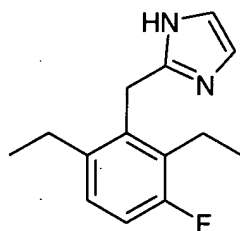
2-(2,6-Diisopropil-benzil)-1H-imidazol



2-(2,6-Diisopropil-benzil)-1H-imidazol foi preparado de 2-(2,6-diisopropil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol (Exemplo 4), TCCA e DBU em analogia ao Exemplo 194e): cristais amarelos; EM (ISP): 243,4 ($[M+H]^+$).

Exemplo 202

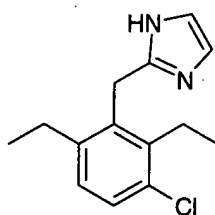
5 2-(2,6-Dietil-3-flúor-benzil)-1H-imidazol



2-(2,6-Dietil-3-flúor-benzil)-1H-imidazol foi preparado de 2-(2,6-dietil-3-flúor-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol (Exemplo 197), TCCA e DBU em analogia ao Exemplo 194e): cristais amarelo claro; EM (ISP): 233,3 ($[M+H]^+$).

Exemplo 203

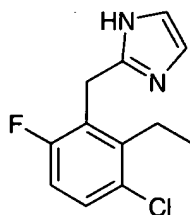
10 2-(3-Cloro-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol



2-(3-Cloro-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol foi preparado de 2-(3-cloro-2,6-dietil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol (Exemplo 196), TCCA e DBU em analogia ao Exemplo 194e): cristais amarelo claro; EM (ISP): 251,3 ($[M+H]^+$, 39%), 249,2 ($[M+H]^+$, 100%).

15 Exemplo 204

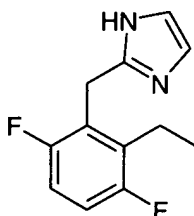
2-(3-Cloro-2-etil-6-flúor-benzil)-1H-imidazol



2-(3-Cloro-2-etil-6-flúor-benzil)-1H-imidazol foi preparado de 2-(3-cloro-2-etil-6-flúor-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol (Exemplo 198), TCCA e DBU em analogia ao Exemplo 194e): cristais amarelo claro; EM (ISP): 241,2 ($[M+H]^+$, 58%), 239,2 ($[M+H]^+$, 100%).

5 Exemplo 205

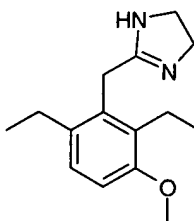
2-(2-Etil-3,6-diflúor-benzil)-1H-imidazol



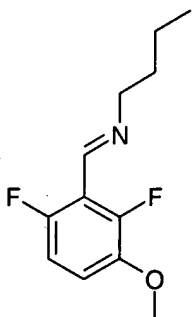
2-(2-Etil-3,6-diflúor-benzil)-1H-imidazol foi preparado de 2-(2-etil-3,6-diflúor-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol (Exemplo 199), TCCA e DBU em analogia ao Exemplo 194e): cristais amarelo claro; EM (ISP): 223,3 ($[M+H]^+$, 100%).

Exemplo 206

2-(2,6-Dietil-3-metóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

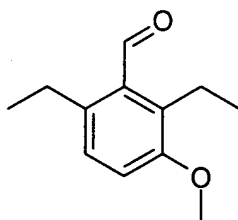


a) Butil-[1-(2,6-diflúor-3-metóxi-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina



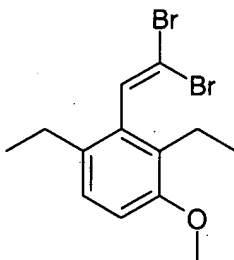
Butil-[1-(2,6-diflúor-3-metóxi-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina foi preparada de 2,6-diflúor-3-metoxibenzaldeído, N-butilamina e ácido p-toluenosulfônico em analogia ao Exemplo 186a): óleo vermelho; EM (ISP): 228,4 ($[M+H]^+$, 100%).

5 b) 2,6-Dietil-3-metóxi-benzaldeído



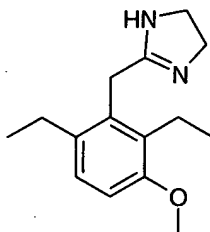
2,6-Dietil-3-metóxi-benzaldeído foi preparado de butil-[1-(2,6-diflúor-3-metóxi-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina, brometo de etilmagnésio e cloreto de manganês(II) em analogia ao Exemplo 186b): óleo amarelo; ^1H -RMN (CDCl_3): 1,18 (3H, t, CH_3), 1,23 (3H, t, CH_3), 2,87 (2H, q, CH_2), 2,95 (2H, q, CH_2), 3,84 (3H, s, OMe), 6,97 (1H, d, ArH), 7,07 (1H, d, ArH), 10,58 (1H, s, $\text{CH}=\text{O}$).

10 d) 2-(2,2-Dibromo-vinil)-1,3-dietil-4-metóxi-benzeno



2-(2,2-Dibromo-vinil)-1,3-dietil-4-metóxi-benzeno foi preparado de 2,6-dietil-3-metóxi-benzaldeído, tetrabrometo de carbono e trifenilfosfina em analogia ao Exemplo 1d): óleo incolor; ^1H -RMN (CDCl_3): 1,08 (3H, t, CH_3), 1,17 (3H, t, CH_3), 2,55 (4H, m, 2 x CH_2), 3,81 (3H, s, OMe), 6,82 (1H, d, ArH), 7,05 (1H, d, ArH), 7,44 (1H, s, $\text{CH}=\text{CBr}_2$).

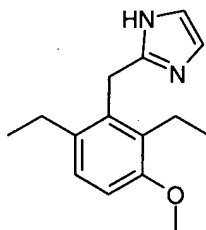
e) 2-(2,6-Dietil-3-metóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol



2-(2,6-Dietil-3-metóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol foi preparado de 2-(2,2-dibromo-vinil)-1,3-dietil-4-metóxi-benzeno e etilenodiamina em analogia ao Exemplo 1e): cristais amarelos; EM (ISP): 247,4 ($[M+H]^+$, 100%).

Exemplo 207

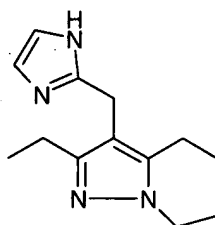
5 2-(2,6-Dietil-3-metóxi-benzil)-1H-imidazol



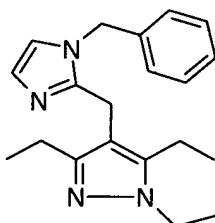
2-(2,6-Dietil-3-metóxi-benzil)-1H-imidazol foi preparado de 2-(2,6-dietil-3-metóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol (Exemplo 206), TCCA e DBU em analogia ao Exemplo 194e): cristais amarelo claro; EM (ISP): 245,4 ($[M+H]^+$, 100%).

10 Exemplo 208

3,5-Dietil-4-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol

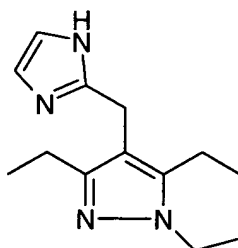


a) 4-(1-Benzil-1H-imidazol-2-ilmetil)-1,3,5-trietil-1H-pirazol



4-(1-Benzil-1H-imidazol-2-ilmetil)-1,3,5-trietil-1H-pirazol foi preparado de 4-(1-benzil-1H-imidazol-2-ilmetil)-heptano-3,5-diona e etilidrazina em analogia ao Exemplo 190 b): óleo viscoso amarelo claro; EM (ISP): 323,2 ($(M+H)^+$).

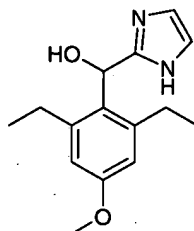
b) 1,3,5-Trietil-4-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1H-pirazol



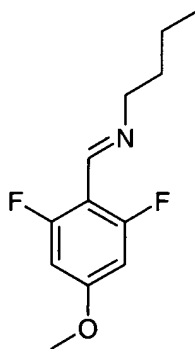
- 1,3,5-Trietil-4-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1H-pirazol foi preparado de 4-(1-benzil-1H-imidazol-2-ilmetil)-1,3,5-trietil-1H-pirazol por desbenzilação com sódio em amônia líquida durante 10 minutos. A mistura reacional azul foi saciada por adição de cloreto de amônio sólido, a amônia evaporada e o resíduo distribuído entre água e t-butil metil éter. A fase orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada. 1,3,5-Trietil-4-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1H-pirazol foi obtido como óleo viscoso amarelo claro; EM (ISP): 233,0 ((M+H)⁺).

Exemplo 209

- 10 Rac-(2,6-Dietil-4-metóxi-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metanol

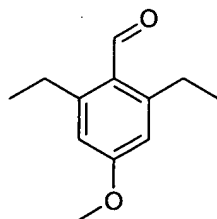


a) Butil-[1-(2,6-diflúor-4-metóxi-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina



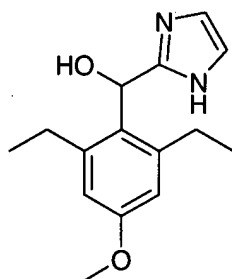
- Butil-[1-(2,6-diflúor-4-metóxi-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina foi preparada de 2,6-diflúor-4-metoxibenzaldeído, N-butilamina e ácido p-toluenosulfônico em analogia ao Exemplo 186a): óleo amarelo; EM (ISP): 228,4 ([M+H]⁺, 100%).

b) 2,6-Dietil-4-metóxi-benzaldeído



2,6-Dietil-4-metóxi-benzaldeído foi preparado de butil-[1-(2,6-difluór-4-metóxi-fenil)-met-(E)-ilideno]-amina, brometo de etilmagnésio e cloreto de manganês(II) em analogia ao Exemplo 186b): óleo amarelo; EM (ISP): 193,3 ($[M+H]^+$, 100%).

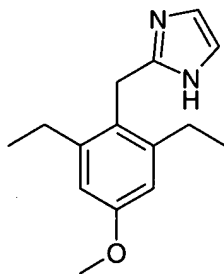
5 c) Rac-(2,6-Dietil-4-metóxi-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metanol



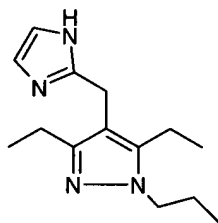
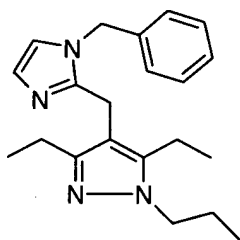
rac-(2,6-Dietil-4-metóxi-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metanol foi preparado de 2,6-dietil-4-metóxi-benzaldeído e 2-(1-dietoximetil-1H-imidazol-2-il)-lítio em analogia ao Exemplo 191d): cristais amarelos; ^1H -RMN (CDCl_3): 1,11 (3H, t, CH_3), 2,55 (2H, qd, CH_2), 2,62 (2H, qd, CH_2), 3,83 (3H, s, OMe), 6,23 (1H, s, CH), 6,64 (2H, s, ArH), 6,98 (2H, s, imidazol-H).

Exemplo 210

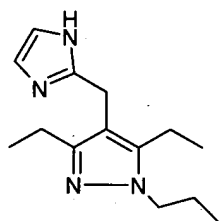
2-(2,6-Dietil-4-metóxi-benzil)-1H-imidazol



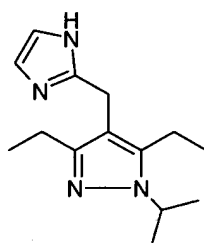
2-(2,6-Dietil-4-metóxi-benzil)-1H-imidazol foi preparado de rac-(2,6-dietil-4-metóxi-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metanol, trietilsilano e ácido trifluoroacético em analogia ao Exemplo 191e): cristais brancos; EM (ISP): 245,4 ($[M+H]^+$, 100%).

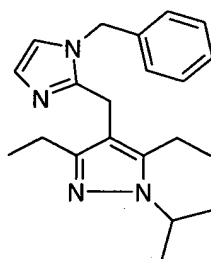
Exemplo 2113,5-Dietil-4-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1-propil-1H-pirazola) 4-(1-Benzil-1H-imidazol-2-ilmetil)-3,5-dietil-1-propil-1H-pirazol

- 4-(1-Benzil-1H-imidazol-2-ilmetil)-3,5-dietil-1-propil-1H-pirazol foi preparado de 4-(1-benzil-1H-imidazol-2-ilmetil)-heptano-3,5-diona e propilidrazina em analogia ao Exemplo 190 b): óleo viscoso amarelo claro; EM (EI): 336,2 ((M⁺), 100%), 245,3 ((M-PhCH₂)⁺).

b) 3,5-Dietil-4-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1-propil-1H-pirazol

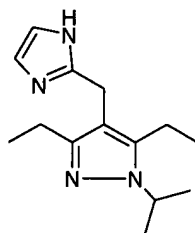
- 3,5-Dietil-4-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1-propil-1H-pirazol foi preparado de 4-(1-benzil-1H-imidazol-2-ilmetil)-3,5-dietil-1-propil-1H-pirazol em analogia ao Exemplo 208 b): sólido esbranquiçado; EM (ISP): 247,2 ((M+H)⁺).

Exemplo 2123,5-Dietil-4-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1-isopropil-1H-pirazol

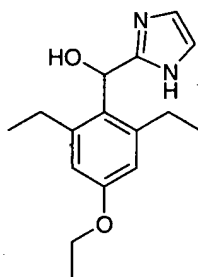
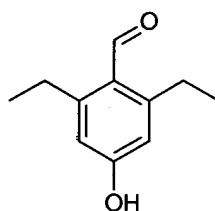
a) 4-(1-Benzil-1H-imidazol-2-ilmetil)-3,5-dietil-1-isopropil-1H-pirazol

4-(1-Benzil-1H-imidazol-2-ilmetil)-3,5-dietil-1-isopropil-1H-pirazol foi preparado de 4-(1-benzil-1H-imidazol-2-ilmetil)-heptano-3,5-diona e isopropilidrazina em analogia ao Exemplo 190 b): óleo viscoso amarelo claro;

5 EM (ISP): 337,3 ((M+H)⁺).

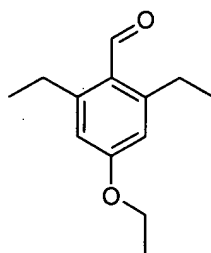
b) 3,5-Dietil-4-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1-isopropil-1H-pirazol

3,5-Dietil-4-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1-isopropil-1H-pirazol foi preparado de 4-(1-benzil-1H-imidazol-2-ilmetil)-3,5-dietil-1-isopropil-1H-pirazol em analogia ao Exemplo 208 b): sólido incolor; EM (ISP): 247,2 ((M+H)⁺).

10 Exemplo 213Rac-(4-Etóxi-2,6-dietil-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metanola) 2,6-Dietil-4-hidróxi-benzaldeído

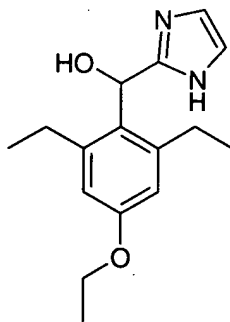
A uma solução de 9,00 g (46,8 mmols)) de 2,6-dietil-4-metóxi-benzaldeído em 50 ml de diclorometano a -78°C foram adicionados 103 ml (103 mmols) de uma solução de tribrometo de boro em diclorometano a 1 M e a mistura reacional foi deixada aquecer para temperatura ambiente e em seguida aquecida ao refluxo durante 16 horas. A mistura reacional foi saciada vertendo-se sobre gelo e a mistura resultante foi em seguida diluída com acetato de etila e lavada seqüencialmente com água e com salmoura saturada. As fases foram separadas e a fase orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a vácuo para fornecer 8,68 g (100%) do composto do título como um sólido cristalino marrom. EM (ISP): 177,4 ($[\text{M}-\text{H}]^+$, 100%).

b) 4-Etóxi-2,6-dietil-benzaldeído



A uma solução de 1,10 g (5,92 mmols)) de 2,6-dietil-4-hidróxi-benzaldeído em 15 ml de N,N-dimetilformamida em um tubo de pressão foram adicionados 4,83 g (14,8 mmols) de carbonato de cério e 1,05 ml (13,0 mmols) de iodometano. O tubo foi selado e a mistura reacional foi aquecida a 60°C durante 16 horas. A mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente, diluída com éter, e lavada com salmoura saturada. As fases foram separadas e a fase orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, gradiente de acetato de etila/heptano) para fornecer 1,00 g (82%) do composto do título como um óleo amarelo. ^1H -RMN (CDCl_3): 1,25 (6H, t, 2 x CH_3), 1,44 (3H, t, CH_3), 2,98 (4H, q, 2 x CH_2), 4,10 (2H, q, OCH_2), 6,62 (2H, s, 2 x ArH), 10,45 (1H, s, $\text{CH}=\text{O}$).

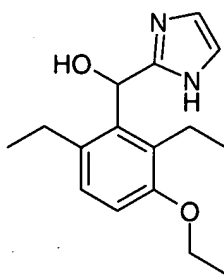
c) Rac-(4-Etóxi-2,6-dietil-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metanol



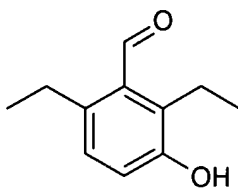
Rac-(4-etóxi-2,6-dietil-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metanol foi preparado de 4-etóxi-2,6-dietil-benzaldeído e 2-(1-dietoximetil-1H-imidazol-2-il)-lítio em analogia ao Exemplo 191d): cristais amarelos; EM (ISP): 275,5 ($[M+H]^+$, 69%), 257,3 ($[M+H-H_2O]^+$, 100%).

5 Exemplo 214

Rac-(3-Etóxi-2,6-dietil-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metanol

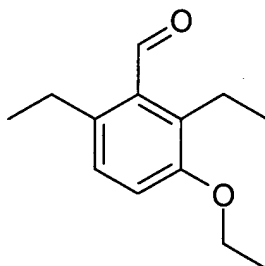


a) 2,6-Dietil-3-hidróxi-benzaldeído



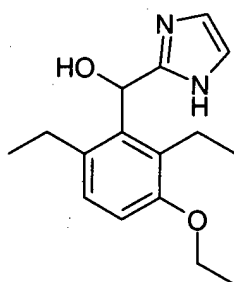
2,6-Dietil-3-hidróxi-benzaldeído foi preparado de 2,6-dietil-3-metóxi-benzaldeído e tribrometo de boro em analogia ao Exemplo 213a): cristais marrom; EM (ISP): 177,4 ($[M-H]^+$, 100%).

b) 3-Etóxi-2,6-dietil-benzaldeído



3-Etóxi-2,6-dietil-benzaldeído foi preparado de 2,6-dietil-3-hidróxi-benzaldeído, carbonato de cézio e iodoetano em analogia ao Exemplo 213b): óleo amarelo; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,21 (3H, t, CH_3), 1,23 (3H, t, CH_3), 1,43 (3H, t, CH_3), 2,86 (2H, q, CH_2), 2,96 (2H, q, CH_2), 4,04 (2H, q, OCH_2), 6,96 (1H, d, ArH), 7,05 (1H, d, ArH), 10,57 (1H, s, CH=O).

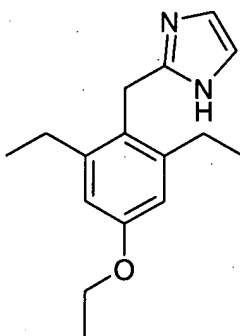
c) Rac-(3-Etóxi-2,6-dietil-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metanol



Rac-(3-etóxi-2,6-dietil-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metanol foi preparado de 3-etóxi-2,6-dietil-benzaldeído e 2-(1-dietoximetil-1H-imidazol-2-il)-lítio em analogia ao Exemplo 191d): óleo amarelo; EM (ISP): 275,5 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%), 257,3 ($[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 77%).

Exemplo 215

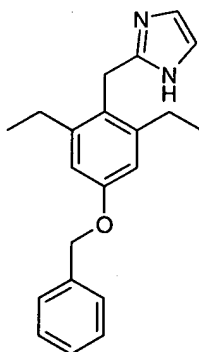
2-(4-Etóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol



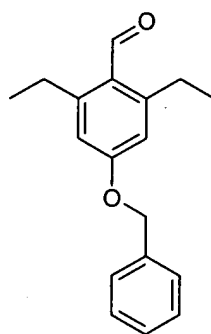
2-(4-Etóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol foi preparado de rac-(4-etóxi-2,6-dietil-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metanol, trietilsilano e ácido trifluoroacético em analogia ao Exemplo 191e): cristais amarelo claro; EM (ISP): 259,4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%).

Exemplo 216

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

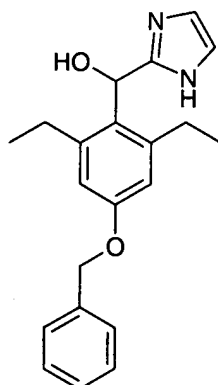


a) 4-Benzilóxi-2,6-dietil-benzaldeído



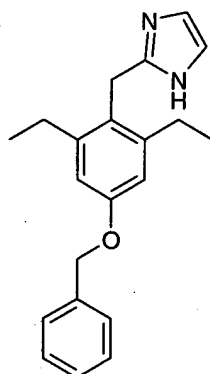
4-Benzilóxi-2,6-dietil-benzaldeído foi preparado de 2,6-dietil-4-hidróxi-benzaldeído, carbonato de cézio e brometo de benzila em analogia ao Exemplo 213b): óleo amarelo; ^1H -RMN (CDCl_3): 1,25 (6H, t, 2 x CH_3), 2,98 (4H, q, 2 x CH_2), 5,12 (2H, s, OCH_2), 6,72 (2H, s, 2 x ArH), 7,33-7,45 (5H, m, Ph), 10,47 (1H, s, $\text{CH}=\text{O}$).

b) Rac-(4-Benzilóxi-2,6-dietil-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metanol



Rac-(4-benzilóxi-2,6-dietil-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metanol foi preparado de 4-benzilóxi-2,6-dietil-benzaldeído e 2-(1-dietoximetil-1H-imidazol-2-il)-lítio em analogia ao Exemplo 191d): óleo amarelo; EM (ISP): 337,5 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%), 319,1 ($[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 95%).

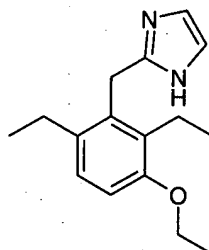
c) 2-(4-Benzilóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol



- 2-(4-Benzilóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol foi preparado de rac-(4-benzilóxi-2,6-dietil-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metanol, trietilsilano e ácido trifluoroacético em analogia ao Exemplo 191e): cristais brancos; EM (ISP):
- 5 321,1 ($[M+H]^+$, 100%).

Exemplo 217

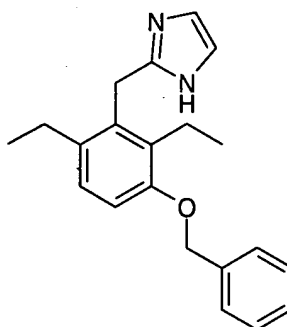
2-(3-Etóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol



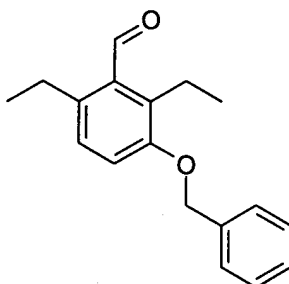
- 2-(3-Etóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol foi preparado de rac-(3-etóxi-2,6-dietil-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metanol, trietilsilano e ácido trifluoroacético em analogia ao Exemplo 191e): cristais amarelo claro; EM (ISP):
- 10 259,3 ($[M+H]^+$, 100%).

Exemplo 218

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

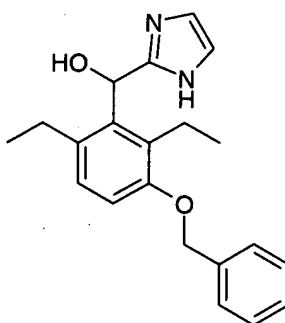


a) 3-Benzilóxi-2,6-dietil-benzaldeído



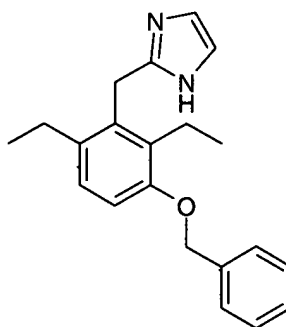
3-Benzilóxi-2,6-dietil-benzaldeído foi preparado de 2,6-dietil-3-hidróxi-benzaldeído, carbonato de cézio e brometo de benzila em analogia ao Exemplo 213b): óleo amarelo; ^1H -RMN (CDCl_3): 1,20 (3H, t, CH_3), 1,21 (3H, t, CH_3), 2,87 (2H, q, CH_2), 3,03 (2H, q, CH_2), 5,09 (2H, s, OCH_2), 7,04 (2H, ABq, 2 x ArH), 7,33-7,45 (5H, m, Ph), 10,58 (1H, s, $\text{CH}=\text{O}$).

b) Rac-(3-Benzilóxi-2,6-dietil-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metanol



Rac-(3-benzilóxi-2,6-dietil-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metanol foi preparado de 3-benzilóxi-2,6-dietil-benzaldeído e 2-(1-dietoximetil-1H-imidazol-2-il)-lítio em analogia ao Exemplo 191d): óleo amarelo; EM (ISP): 337,5 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%), 319,1 ($[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 36%).

c) 2-(3-Benzilóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol

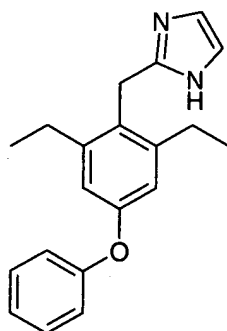


2-(3-Benzilóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol foi preparado de rac-(3-benzilóxi-2,6-dietil-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metanol, trietilsilano e ácido

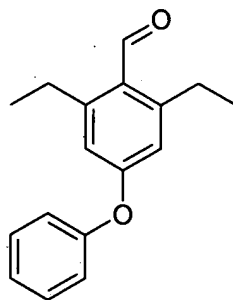
trifluoroacético em analogia ao Exemplo 191e): cristais esbranquiçados; EM (ISP): 321,0 ($[M+H]^+$, 100%).

Exemplo 219

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

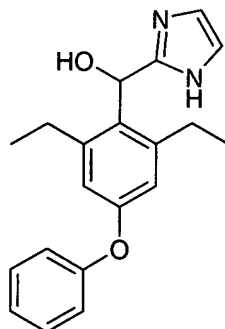


5 a) 2,6-Dietil-4-fenóxi-benzaldeído



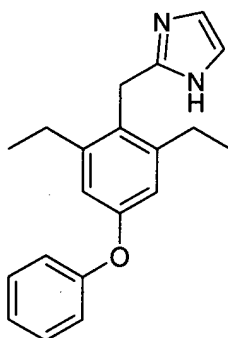
O composto foi preparado utilizando metodologia descrita em *Tetrahedron Lett* **1998**, 39, 2937-2940. A uma solução de 1,50 g (8,42 mmols) de 2,6-dietil-4-hidróxi-benzaldeído em 60 ml de diclorometano foram adicionados 1,64 g (13,5 mmols) de ácido fenilborônico, 2,29 g (12,6 mmols) de acetato de cobre(II), 30 g de peneirar moleculares 4Å e 4,06 ml (50,5 mmols) de piridina. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 72 horas e em seguida filtrada através de celita. O filtrado foi extraído com ácido clorídrico a 1 N aquoso, as fases foram separadas, e a fase orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, gradiente de acetato de etila/heptano) para fornecer 1,64 g (77%) do composto do título como um óleo amarelo. ^1H -RMN (CDCl_3): 1,22 (6H, t, CH_3), 2,95 (4H, q, CH_2), 6,69 (2H, s, ArH), 7,08 (2H, d, ArH), 7,20 (1H, t, ArH), 7,39 (2H, dd, ArH), 10,5 (1H, s, CHO).

20 b) Rac-(2,6-Dietil-4-fenóxi-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metanol



Rac-(2,6-Dietil-4-fenóxi-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metanol foi preparado de 2,6-dietil-4-fenóxi-benzaldeído e 2-(1-dietoximetil-1H-imidazol-2-il)-lítio em analogia ao Exemplo 191d): óleo amarelo; EM (ISP): 323,3 ($[M+H]^+$, 100%), 305,1 ($[M+H-H_2O]^+$, 77%).

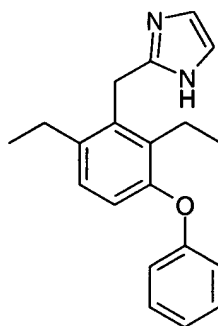
5 c) 2-(2,6-Dietil-4-fenóxi-benzil)-1H-imidazol



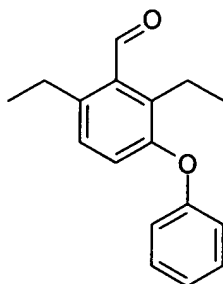
2-(2,6-Dietil-4-fenóxi-benzil)-1H-imidazol foi preparado de rac-(2,6-dietil-4-fenóxi-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metanol, trietilsilano e ácido trifluoroacético em analogia ao Exemplo 191e): cristais brancos; EM (ISP): 307,4 ($[M+H]^+$, 100%).

10 Exemplo 220

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

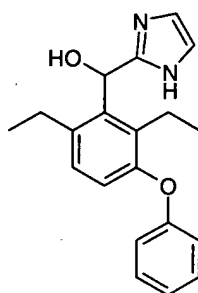


a) 2,6-Dietil-3-fenóxi-benzaldeído



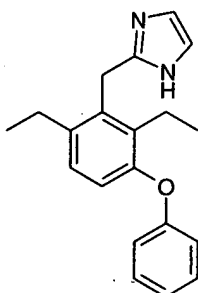
2,6-Dietil-3-fenóxi-benzaldeído foi preparado de 2,6-dietil-3-hidróxi-benzaldeído e ácido fenilborônico em analogia ao Exemplo 219a): óleo amarelo; ^1H -RMN (CDCl_3): 1,20 (3H, t, CH_3), 1,25 (3H, t, CH_3), 2,93 (2H, q, CH_2), 2,98 (2H, q, CH_2), 6,91 (2H, d, 2 x ArH), 7,00-7,10 (3H, m, 3 x ArH), 7,28-7,38 (2H, m, 2 x ArH), 10,6 (1H, s, CHO).

b) Rac-(2,6-Dietil-3-fenóxi-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metanol

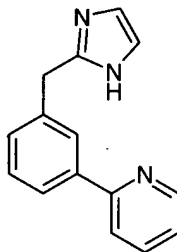
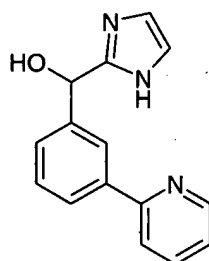


Rac-(2,6-Dietil-3-fenóxi-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metanol foi preparado de 2,6-dietil-3-fenóxi-benzaldeído e 2-(1-dietoximetil-1H-imidazol-2-il)-lítio em analogia ao Exemplo 191d): óleo amarelo; EM (ISP): 323,4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%), 305,1 ($[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 41%).

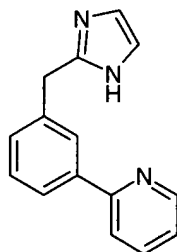
c) 2-(2,6-Dietil-3-fenóxi-benzil)-1H-imidazol



2-(2,6-Dietil-3-fenóxi-benzil)-1H-imidazol foi preparado de rac-(2,6-dietil-3-fenóxi-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metanol, trietilsilano e ácido trifluoroacético em analogia ao Exemplo 191e): cristais brancos; EM (ISP): 307,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%).

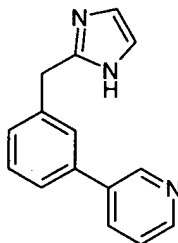
Exemplo 2212-[3-(1H-Imidazol-2-ilmetil)-fenil]-piridinaa) Rac-(1H-Imidazol-2-il)-(3-piridin-2-il-fenil)-metanol

- Rac-(1H-Imidazol-2-il)-(3-piridin-2-il-fenil)-metanol foi preparado de 3-(2-piridil)benzaldeído e 2-(1-dietoximetil-1H-imidazol-2-il)-lítio em analogia ao Exemplo 191d): óleo amarelo; EM (ISP): 252,1 ($[M+H]^+$, 100%), 234,1 ($[M+H-H_2O]^+$, 51%).

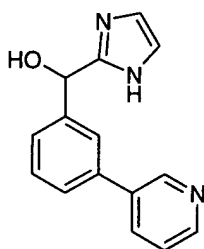
b) 2-[3-(1H-Imidazol-2-ilmetil)-fenil]-piridina

- 2-[3-(1H-Imidazol-2-ilmetil)-fenil]-piridina foi preparada de rac-(1H-imidazol-2-il)-(3-piridin-2-il-fenil)-metanol, trietilsilano e ácido trifluoroacético em analogia ao Exemplo 191e): cristais brancos; EM (ISP): 236,3 ($[M+H]^+$, 100%).

Exemplo 2223-[3-(1H-Imidazol-2-ilmetil)-fenil]-piridina

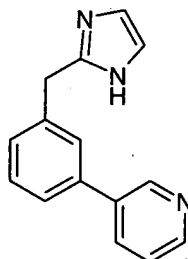


a) Rac-(1H-Imidazol-2-yl)-(3-pyridin-3-yl-phenyl)-metanol



Rac-(1H-Imidazol-2-yl)-(3-pyridin-3-yl-phenyl)-metanol foi preparado de 3-(3-piridil)benzaldeído e 2-(1-dietoximetil-1H-imidazol-2-yl)-lítio em analogia ao Exemplo 191d): óleo amarelo; EM (ISP): 252,4 ($[M+H]^+$, 100%), 234,3 ($[M+H-H_2O]^+$, 57%).

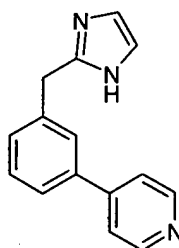
b) 3-[3-(1H-Imidazol-2-ilmetil)-fenil]-piridina



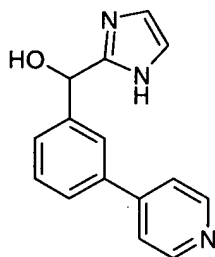
3-[3-(1H-Imidazol-2-ilmetil)-fenil]-piridina foi preparado de rac-(1H-imidazol-2-yl)-(3-pyridin-3-yl-phenyl)-metanol, trietilsilano e ácido trifluoroacético em analogia ao Exemplo 191e): cristais brancos; EM (ISP): 236,4 ($[M+H]^+$, 100%).

Exemplo 223

4-[3-(1H-Imidazol-2-ilmetil)-fenil]-piridina

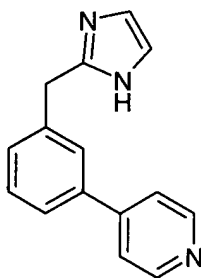


a) Rac-(1H-Imidazol-2-il)-(3-piridin-4-il-fenil)-metanol



Rac-(1H-Imidazol-2-il)-(3-piridin-4-il-fenil)-metanol foi preparado de 3-(4-piridil)benzaldeído e 2-(1-dietoximetil-1H-imidazol-2-il)-lítio em analogia ao Exemplo 191d): óleo amarelo; EM (ISP): 252,3 ($[M+H]^+$, 100%), 234,1 ($[M+H-H_2O]^+$, 55%).

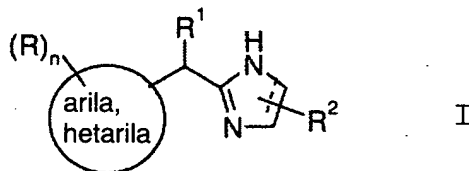
b) 4-[3-(1H-Imidazol-2-ilmetil)-fenil]-piridina



4-[3-(1H-Imidazol-2-ilmetil)-fenil]-piridina foi preparado de rac-(1H-imidazol-2-il)-(3-piridin-4-il-fenil)-metanol, trietilsilano e ácido trifluoroacético em analogia ao Exemplo 191e): cristais brancos; EM (ISP): 236,1 ($[M+H]^+$, 100%).

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de compostos de fórmula I



em que

- 5 R é hidrogênio, trítio, hidróxi, amino, alquila inferior, cicloalquila, alcóxi inferior, halogênio, ciano, alquila inferior substituída por halogênio, alcóxi inferior substituído por halogênio, fenila, O-fenila, -S-fenila, opcionalmente substituído por halogênio, ou é benzila, benzilóxi, NHC(O)-alquila inferior ou piridin-2,3 ou 4-ila;
- 10 R¹ é hidrogênio, hidróxi ou alquila inferior;
- R² é hidrogênio ou alquila inferior;
- arila é um grupo aromático, selecionado de fenila, naftalen-1-ila ou naftalen-2-ila;
- 15 hetarila é um grupo aromático, contendo pelo menos um átomo de anel de O, N ou S, selecionado do grupo consistindo em piridina-3-ila, pirazolila, benzofuran-3-ila, benzofuran-4-ila, benzofuran-5-ila, benzofuran-6-ila, benzofuran-7-ila, tiofen-2-ila, tiofen-3-ila, benzo[b]tiofen-3-ila ou indol-3-ila;
- n é 1, 2, 3, 4 ou 5; quando n é 2, 3, 4 ou 5, R pode ser igual ou não;
- 20 a linha pontilhada pode ser uma ligação ou não;
- 25 e seus sais farmacologicamente ativos, misturas racêmicas, enantiômeros, isômeros óticos e formas tautoméricas de compostos de fórmula I para a preparação de medicamentos para o tratamento de depressão, distúrbios de ansiedade, distúrbio bipolar, distúrbio de hiperatividade por déficit de atenção, distúrbios relacionados com o estresse, distúrbios psicóticos tais como esquizofrenia, doenças neurológicas tais como mal de Parkinson, distúrbios neurodegenerativos tais como mal de Alzheimer,

5 epilepsia, enxaqueca, hipertensão, distúrbios de abuso de substância e metabólicos tais como distúrbios de alimentação, diabetes, complicações diabéticas, obesidade, dislipidemia, distúrbios de consumo de energia e assimilação, distúrbios e malfunção de homeostase de temperatura corporal, distúrbios de sono e ritmo circadiano, e distúrbios cardiovasculares.

2. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que arila é fenila e R é diferente de hidrogênio.

3. Uso de acordo com a reivindicação 2, cujos compostos são

10 2-(2,6-dietil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(2-etil-6-metóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(2-metóxi-6-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(2-etil-6-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(2-etil-6-isopropil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

15 2-(2,3-dicloro-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

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

2-(3-bromo-2,6-dietil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(4-metóxi-2,5-dimetil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(2-bromo-4,5-dimetóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

20 2-(2-etil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(2-cloro-6-metóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(2-ciclopropil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(2-bromo-6-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(3-bromo-5-metóxi-2-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

25 2-(2-cloro-3-trifluorometil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

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

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

2-pentametilfenilmetil-1H-imidazol

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

30 2-(3-bromo-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol

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

2-(4-terc-butil-2,6-dimetil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol, Xilome-

tazolina

2-pentametilfenilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol

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

6-terc-butil-3-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,4-dimetil-fenol,

Oximetazolina

5 2-(2,4,6-trimetil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol, Trimizolina

2-(2,6-dimetil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(2,6-dicloro-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(3,4-dicloro-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(2,3-dimetóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

10 2-(4-metóxi-2,6-dimetil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(2-bromo-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2,6-dicloro-4-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-fenilamina, Nema-

zolina

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

15 rac-2-[1-(4-benzil-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(2-cloro-6-iodo-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(3-cloro-2,6-dietil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(3-cloro-2-etil-6-flúor-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

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

20 2-(2,6-dietil-3-metóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

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

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

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

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

25 2-(2,6-dietil-4-fenóxi-benzil)-1H-imidazol ou

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

4. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que arila é naftila e os outros substituintes são de acordo com a reivindicação 1

5. Uso de acordo com a reivindicação 4, cujos compostos são

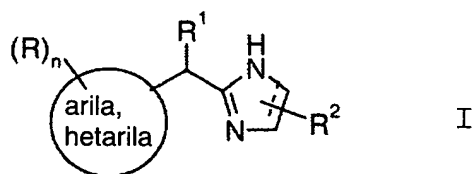
30 2-(4-bromo-naftalen-1-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol

4-trítio-2-naftalen-1-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol

2-naftalen-1-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol, Privina

2-naftalen-2-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol

- 2-(2-metóxi-naftalen-1-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-(2-metil-naftalen-1-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 1-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-naftalen-2-ol ou
 2-(1-bromo-naftalen-2-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol.
- 5 6. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que hetarila é benzofuranila.
7. Uso de acordo com a reivindicação 6, cujos compostos são
 2-(7-metil-benzofuran-6-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-(6-metil-benzofuran-7-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 10 2-benzofuran-7-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-benzofuran-3-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-benzofuran-5-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-benzofuran-4-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol
 2-(4-metóxi-benzofuran-5-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol ou
 15 cloridrato de 2-benzofuran-6-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol.
8. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que hetarila é tiofenila.
9. Uso de acordo com a reivindicação 8, cujos compostos são
 2-(2,4,5-trimetil-tiofen-3-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol
 20 2-(2,4,5-trimetil-tiofen-3-ilmetil)-1H-imidazol
 2-tiofen-2-ilmetil-1H-imidazol
 2-tiofen-2-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol ou
 2-tiofen-3-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol.
10. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que hetarila é benzo[b]tiofenila.
- 25 11. Uso de acordo com a reivindicação 10, cujo composto é
 2-benzo[b]tiofen-3-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol.
12. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que hetarila é indolil-3-ila.
- 30 13. Uso de acordo com a reivindicação 12, cujo composto é
 3-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-1H-indol.
14. Compostos de fórmula I



em que

R é hidrogênio, trítio, hidróxi, amino, alquila inferior, cicloalquila, alcóxi inferior, halogênio, ciano, alquila inferior substituída por halogênio, alcóxi inferior substituído por halogênio, fenila, O-fenila, -S-fenila, opcionalmente substituído por halogênio, ou é benzila, benzilóxi, NHC(O)-alquila inferior ou piridin-2,3 ou 4-ila;

R¹ é hidrogênio, hidróxi ou alquila inferior;

R² é hidrogênio ou alquila inferior;

arila é um grupo aromático, selecionado de fenila, naftalen-1-ila ou naftalen-2-ila;

hetarila é um grupo aromático, contendo pelo menos um átomo de anel de O, N ou S, selecionado do grupo consistindo em piridina-3-ila, pirazolila, benzofuran-3-ila, benzofuran-4-ila, benzofuran-5-ila, benzofuran-6-ila, benzofuran-7-ila, tiofen-2-ila, tiofen-3-ila, benzo[b]tiofen-3-ila ou indol-3-ila;

n é 1, 2, 3, 4 ou 5; quando n é 2, 3, 4 ou 5, R pode ser igual ou não;

a linha pontilhada pode ser uma ligação ou não;

e seus sais farmaceuticamente ativos, com a exceção dos seguintes compostos

2-(4-terc-butil-2,6-dimetil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol, Xilometazolina

2-pentametilfenilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol

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

6-terc-butil-3-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,4-dimetil-fenol,

Oximetazolina

2-(2,4,6-trimetil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol, Trimizolina

2-(2,6-dimetil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(2,6-dicloro-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

	2-(3,4-dicloro-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
	2-(2,3-dimetóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
	2-(4-metóxi-2,6-dimetil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
	2-(2-bromo-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
5	2,6-dicloro-4-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-fenilamina, Nema-
	zolina
	2-(2-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
	2-(2,5-dimetil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
	2-(2-trifluorometil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
10	2-(3-trifluorometil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
	2-benzil-4,5-diidro-1H-imidazol, Priscol, Tolazolina
	rac-2-(1-fenil-etil)-4,5-diidro-1H-imidazol
	rac-2-(1-fenil-propil)-4,5-diidro-1H-imidazol
	rac-2-[1-(2-cloro-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol
15	2-(2,5-dimetóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
	4-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-fenilamina
	2-(2-cloro-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol
	2-(2,4,6-trimetil-benzil)-1H-imidazol
	2-(2,6-dimetil-benzil)-1H-imidazol
20	2-benzil-1H-imidazol
	2-naftalen-1-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol, Privina
	2-naftalen-2-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol
	2-benzofuran-5-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol
	2-benzo[b]tiofen-3-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol
25	2-tiofen-2-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol
	2-tiofen-3-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol
	3-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-1H-indol
	2-(1-fenil-propil)-4,5-diidro-1H-imidazol
	2-(2-metóxi-benzil)-1H-imidazol
30	2-(2-metóxi-naftalen-1-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol
	2-(4-metóxi-naftalen-1-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol
	rac-2-(1-naftalen-1-il-etil)-4,5-diidro-1H-imidazol
	2-bifenil-2-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol

4-metil-2-naftalen-1-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol e
2-(2-metil-naftalen-1-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol.

15. Compostos de fórmula I de acordo com reivindicação 14, em que arila é fenila e R é diferente de hidrogênio.

5 16. Compostos de fórmula I de acordo com reivindicação 15, cujos compostos são

2-(2,6-dietil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(2-etil-6-metóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(2-metóxi-6-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

10 2-(2-etil-6-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(2-etil-6-isopropil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(2,3-dicloro-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

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

2-(3-bromo-2,6-dietil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

15 2-(4-metóxi-2,5-dimetil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(2-bromo-4,5-dimetóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(2-etil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(2-cloro-6-metóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(2-ciclopropil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

20 2-(2-bromo-6-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(3-bromo-5-metóxi-2-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(2-cloro-3-trifluorometil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

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

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

25 2-pentametilfenilmetil-1H-imidazol

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

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

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

rac-2-[1-(4-benzil-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol

30 2-(2-cloro-6-iodo-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(3-cloro-2,6-dietil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(3-cloro-2-etil-6-flúor-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

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

2-(2,6-dietil-3-metóxi-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol

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

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

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

5 2-(3-benzilóxi-2,6-dietil-benzil)-1H-imidazol

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

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

17. Compostos de fórmula I de acordo com reivindicação 14, em que arila é naftila e as outras definições são como definidas na reivindicação
10 1.

18. Compostos de fórmula I de acordo com reivindicação 17, cujos compostos são

2-(4-bromo-naftalen-1-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol

4-trítio-2-naftalen-1-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol

15 1-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-naftalen-2-ol ou

2-(1-bromo-naftalen-2-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol.

19. Compostos de fórmula I de acordo com reivindicação 14, em que hetarila é benzofuranila.

20. Compostos de fórmula I de acordo com reivindicação 19, cujos compostos são
20

2-(7-metil-benzofuran-6-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(6-metil-benzofuran-7-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2-benzofuran-7-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol

2-benzofuran-3-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol

25 2-benzofuran-4-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(4-metóxi-benzofuran-5-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol ou

2-benzofuran-6-ilmetil-4,5-diidro-1H-imidazol.

21. Compostos de fórmula I de acordo com reivindicação 14, em que hetarila é tiofenila.

22. Compostos de fórmula I de acordo com reivindicação 21, cujos compostos são
30

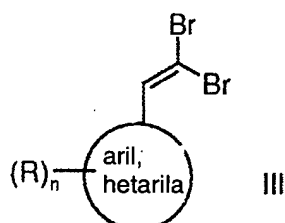
2-(2,4,5-trimetil-tiofen-3-ilmetil)-4,5-diidro-1H-imidazol

2-(2,4,5-trimetil-tiofen-3-ilmetil)-1H-imidazol

2-tiofen-2-ilmetil-1H-imidazol

23. Métodos para preparação de compostos de fórmula I como definidos nas reivindicações 14 a 22, cujos processos compreendem

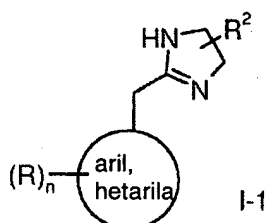
a) reagir um composto de fórmula



5 com etilenodiamina de fórmula

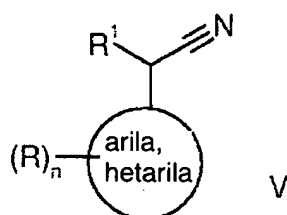


para um composto de fórmula



em que R, R², arila, heterila e n são como definidos na reivindicação 1, ou

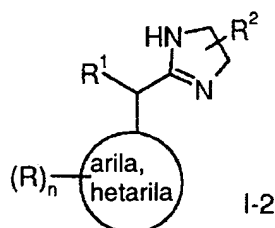
b) reagir um composto de fórmula



10 com etilenodiamina de fórmula

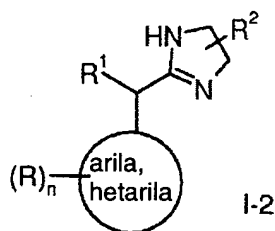


para um composto de fórmula

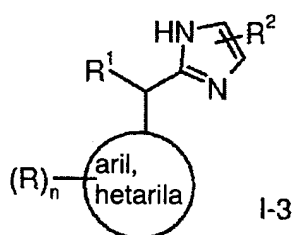


em que os substituintes são como definidos na reivindicação 1, ou

c) reagir uma solução de um composto de fórmula



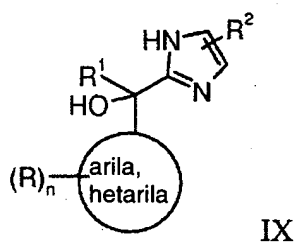
com DMSO e cloreto de oxalila em diclorometano ou permanganato de potássio absorvido em sílica-gel em acetonitrila ou com Pd/C em tolueno para um composto de fórmula



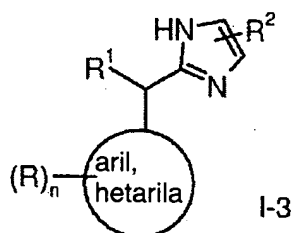
em que os substituintes são como definidos na reivindicação 1, ou

5

d) reduzir um composto de fórmula



para um composto de fórmula



em que R¹ é hidrogênio ou alquila inferior e os outros substituintes são como definidos na reivindicação 1, e

se desejado, converter os compostos obtidos em sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis.

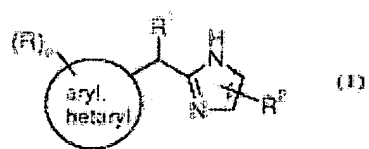
10

24. Medicamento contendo um ou mais compostos como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 22 para o tratamento de depressão, distúrbios de ansiedade, distúrbio bipolar, distúrbio de hiperatividade

de por déficit de atenção, distúrbios relacionados com o estresse, distúrbios psicóticos, esquizofrenia, doenças neurológicas, mal de Parkinson, distúrbios neurodegenerativos, mal de Alzheimer, epilepsia, enxaqueca, hipertensão, abuso de substância e distúrbios metabólicos, distúrbios de alimentação, diabetes, complicações diabéticas, obesidade, dislipidemia, distúrbios de consumo de energia e assimilação, distúrbios e malfunção de homeostase de temperatura corporal, distúrbios de sono e ritmo circadiano, e distúrbios cardiovasculares.

25. Medicamento de acordo com a reivindicação 24 contendo um ou mais compostos como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 22 para o tratamento de depressão, psicose, mal de Parkinson, distúrbio de hiperatividade por ansiedade e déficit de atenção (ADHD)

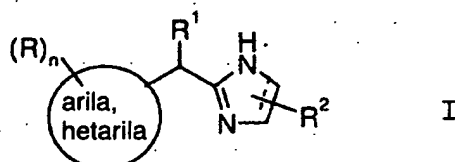
26. Invenção como aqui anteriormente descrito.



RESUMO

Patente de Invenção: "USO DE 2-IMIDAZOL SUBSTITUÍDO DE DERIVADOS DE IMIDAZOLINA".

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



5 em que

R é hidrogênio, trítio, hidróxi, amino, alquila inferior, cicloalquila, alcóxi inferior, halogênio, ciano, alquila inferior substituída por halogênio, alcóxi inferior substituído por halogênio, fenila, O-fenila, -S-fenila, opcionalmente substituído por halogênio, ou é benzila, benzilóxi, NHC(O)-alquila inferior ou piridin-2,3 ou 4-ila;

10

R¹ é hidrogênio, hidróxi ou alquila inferior;

R² é hidrogênio ou alquila inferior;

arila é um grupo aromático, selecionado de fenila, naftalen-1-ila ou naftalen-2-ila;

15

hetarila é um grupo aromático, contendo pelo menos um átomo de anel de O, N ou S, selecionado do grupo consistindo em piridina-3-ila, pirazolila, benzofuran-3-ila, benzofuran-4-ila, benzofuran-5-ila, benzofuran-6-ila, benzofuran-7-ila, tiofen-2-ila, tiofen-3-ila, benzo[b]tiofen-3-ila ou indol-3-ila;

20 n

é 1, 2, 3, 4 ou 5; quando n é 2, 3, 4 ou 5, R pode ser igual ou não;

a linha pontilhada pode ser uma ligação ou não;

e os seus sais farmacologicamente ativos para a preparação de medicamentos para o tratamento de depressão, distúrbios de ansiedade, distúrbio bipolar, distúrbio de hiperatividade por déficit de atenção, distúrbios relacionados com o estresse, distúrbios psicóticos tais como esquizofrenia, doenças neurológicas tais como mal de Parkinson, distúrbios neurodegenerativos tais como mal de Alzheimer, epilepsia, enxaqueca, hipertensão, distúrbios de

25

abuso de substância e metabólicos tais como distúrbios de alimentação, diabetes, complicações diabéticas, obesidade, dislipidemia, distúrbios de consumo de energia e assimilação, distúrbios e malfunção de homeostase de temperatura corporal, distúrbios de sono e ritmo circadiano, e distúrbios cardiovascular

5 diovasculares.