

(11) Número de Publicação: **PT 1358165 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 233/54 (2007.10) **C07D 233/61** (2007.10)
C07D 233/84 (2007.10) **C07D 401/06** (2007.10)
A61K 31/4164 (2007.10) **A61P 25/28**
(2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2002.01.21**

(30) Prioridade(s): **2001.01.29 EP 01101947**

(43) Data de publicação do pedido: **2003.11.05**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.03.23**
078/2009

(73) Titular(es):

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
GRENZACHERSTRASSE 124 4070 BASEL CH

(72) Inventor(es):

ALEXANDER ALANINE FR
EMMANUEL PINARD FR
MARIE-PAULE HEITZ NEIDHART FR
BERND BUETTELmann DE
RENE WYLER CH

(74) Mandatário:

JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO
R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA PT

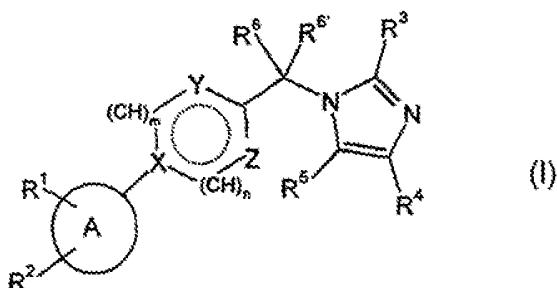
(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE IMIDAZOLE**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

DERIVADOS DE IMIDAZOLE

A presente invenção tem por objecto compostos de fórmula geral (I)



na qual

A representa fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo ou piperidin-1-ilo;

R¹/R² representam, independentemente um do outro, hidrogénio, halogéneo, alquilo inferior, cicloalquilo, alcenilo inferior, trifluorometilo, -O-trifluorometilo, -S-trifluorometilo, S-alquilo inferior, alcoxi inferior, -CHF₂, -C(alquilo inferior)F₂, -OCHF₂, fenilo, nitro, benziloxi, hidroxi ou amino ou representam, em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados em qualquer posição adjacente, -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH=N-, -(CH₂)₃- , -O-CH₂-O-, -O-CF₂-O-, -CH₂-O-CH₂- ou -CH₂CH₂-O-;

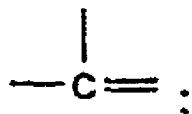
R³ representa hidrogénio, alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo, S-alquilo inferior, amino, (alquil inferior)-amino, -NHC(O)-alquilo inferior ou hidroxi-alquilo inferior;

R⁴/R⁵ representam, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo inferior ou representam, em

conjunto com o átomo de carbono a que estão ligados
- $(CH_2)_4$ -;

R^6/R^6' representam, independentemente um do outro,
hidrogénio ou alquilo inferior;

X representa -N< ou



Y representa =N-, -NH-, -N=CH- ou -CH=;

Z representa -CR⁷=, -N=, -NR⁷ -, -N=CR⁷ -, =CH-
N=C(R⁷) - ou =N-CH=CH-;

R^7 representa hidrogénio, -CH₂OH ou alquilo inferior;

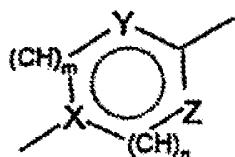
n representa 0, 1 ou 2;

m representa 0 ou 1; e

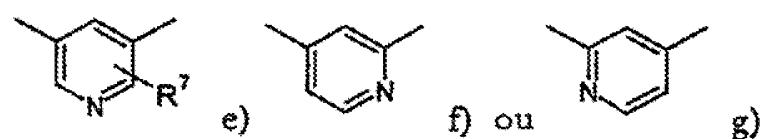
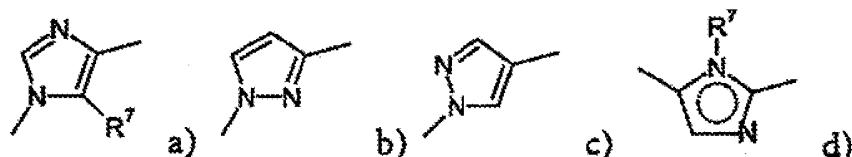
a linha a tracejado pode ser uma ligação;

e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

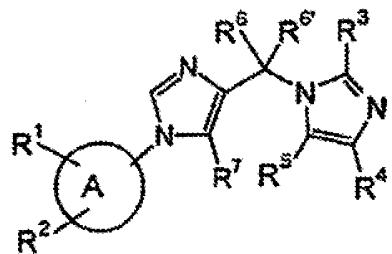
O grupo aromático heterocíclico



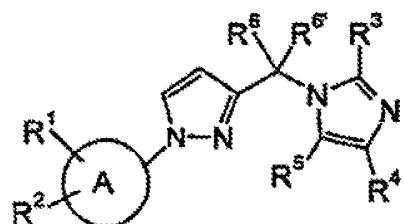
na fórmula I, pode ter a seguinte estrutura:



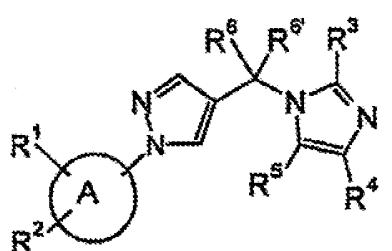
Por isso, os tipos de compostos que se seguem estão englobados pela presente fórmula I:



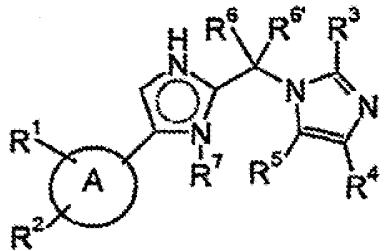
Ia



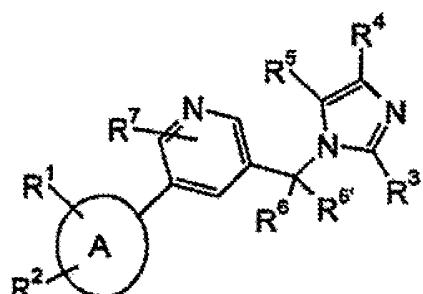
Ib



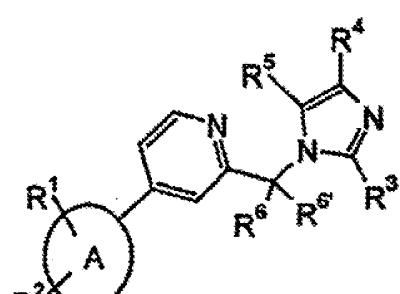
Ic



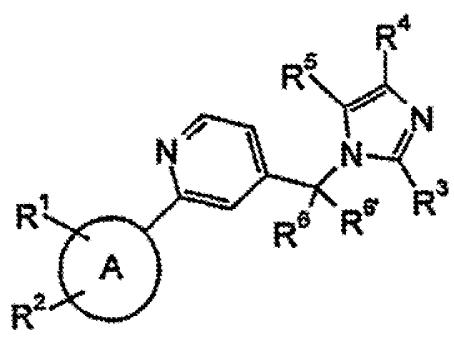
Id



Ie



If



Ig

Os substituintes estão descritos antes.

Os compostos de fórmula e os seus sais distinguem-se pelas propriedades terapêuticas valiosas. Os compostos da presente invenção são bloqueadores selectivos do subtípo do receptor de NMDA (N-metil-D-aspartato), que têm uma função chave na modulação da actividade e da plasticidade neuronal que os torna actores nos processos de mediação subjacentes ao desenvolvimento do SNC assim como para a aprendizagem e a formação da memória.

Em condições patológicas de formas agudas e crónicas de neurodegeneração, a sobre-activação dos receptores de NMDA é um factor chave para provocar a morte das células neuronais. Os receptores de NMDA são compostos por elementos de duas famílias de subunidades nomeadamente NR-1 (8 variantes com combinações diferentes) e NR-2 (A a D) que têm origem em genes diferentes. Os elementos das duas famílias de subunidades mostram uma distribuição distinta em diferentes áreas do cérebro. As combinações heteroméricas dos elementos de NR-1 com diferentes subunidades de NR-2 resultam em receptores de NMDA que exibem propriedades farmacêuticas diferentes. As possíveis indicações terapêuticas para os bloqueadores específicos do subtípo dos receptores de NMDA, NR-2B, incluem formas agudas de neurodegeneração causadas, por exemplo, por acidentes vasculares e traumatismos cranianos e formas crónicas de neurodegeneração tal como doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington, ELA (esclerose lateral amiotrófica) e neurodegeneração associada com infecções bacterianas ou virais e, além disso, depressão e dor aguda e crónica.

Constitui um dos objectos da presente invenção os compostos de fórmula I e os seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, a preparação dos compostos de fórmula I e dos seus sais, medicamentos

contendo um composto de fórmula I ou um dos seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, o fabrico desses medicamentos e a utilização compostos de fórmula I e dos seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico no fabrico de um medicamento para o controlo ou a prevenção de doenças, especialmente de doenças e distúrbios do tipo referido antes.

A presente invenção engloba misturas racémicas e todos os seus enantiómeros correspondentes.

As definições dos termos gerais que se seguem, utilizadas na presente memória descritiva, aplicam-se independentemente dos termos em questão aparecerem isoladamente ou em combinação.

Tal como se utiliza aqui, o termo "alquilo inferior" indica um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada contendo de 1 a 7 átomos de carbono, por exemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo e similares. Os grupos alquilo preferidos contêm de 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se utiliza aqui, o termo "alcenilo inferior" indica um grupo com C₂-C₇ carbonos, com pelo menos uma ligação dupla na cadeia.

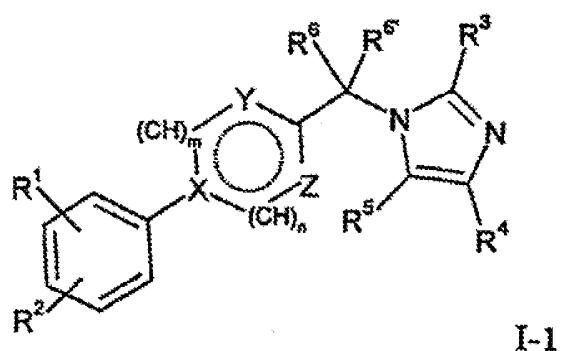
O termo "halogéneo" refere-se a cloro, iodo, flúor e bromo.

O termo "alcoxi inferior" indica um grupo em que o resíduo de alquilo tem os significados definidos antes e o grupo alquilo está ligado por via de um átomo de oxigénio.

O termo "cicloalquilo" indica um anel de carbono com 3 a 6 átomos de carbono, sendo preferido o ciclopropilo.

A expressão "sais de adição de ácidos, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico" engloba sais com ácidos orgânicos e inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfônico, ácido p-tolueno-sulfônico e similares.

Os compostos de fórmula I preferidos são aqueles em que A representa fenilo, por exemplo o grupo de compostos que se seguem:



em que

R^1/R^2 representam, independentemente um do outro, hidrogénio, halogéneo, alquilo inferior, trifluorometilo, S-alquilo inferior, alcoxi inferior, $-OCH_2F$, fenilo, nitro, benziloxi, hidroxi ou amino ou representam, em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados $-(CH_2)_3-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$ ou $-CH_2CH_2-O-$;

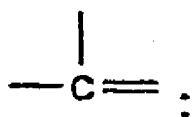
R^3 representa hidrogénio, alquilo inferior, fenilo, S-alquilo inferior, amino, (alquil inferior)-amino,

-NHC(O)-alquilo inferior ou hidroxi-alquilo inferior;

R⁴/R⁵ representam, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo inferior ou representam, em conjunto com o átomo de carbono a que estão ligados -(CH₂)₄-;

R⁶/R^{6'} representam, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo inferior;

X representa -N< ou



Y representa =N-, -NH-, -N=CH- ou -CH=;

Z representa -CR⁷, -N=, -NH-, -N=CR⁷ -, =CH-N=C(R⁷) - ou =N-CH=CH-;

R⁷ representa hidrogénio ou alquilo inferior;

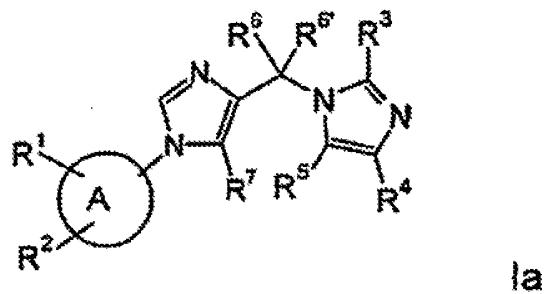
n representa 0, 1 ou 2;

m representa 0 ou 1; e

a linha a tracejado pode ser uma ligação;

e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

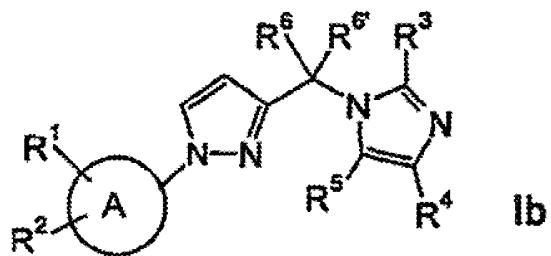
Compostos especialmente preferidos, são os de fórmula



no âmbito da presente fórmula I, que são aqueles em que A representa fenilo, R¹ e R² representam, independentemente um do outro, alquilo inferior, -CHF₂, C(alquilo inferior)F₂, CF₃ ou halogéneo ou representam, em conjunto com os átomos de carbono correspondentes -(CH₂)₃-; R³ representa alquilo inferior ou amino e R⁴, R⁵ e R⁶, R^{6'} representam hidrogénio, por exemplo os compostos que se seguem:

1H-imidazole, 1-[[1-(4-cloro-3-metilfenil)-1H-imidazol-4-il]-metil]-2-etil-,
 1H-imidazole, 1-[[1-(4-cloro-3-metilfenil)-1H-imidazol-4-il]-metil]-2-metil-,
 1H-imidazole, 1-[[1-(2,3-di-hidro-1H-inden-5-il)-1H-imidazol-4-il]metil]-2-metil-,
 1H-imidazole, 1-[[1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]metil]-2-metil-,
 1-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-4-il-metil]-1H-imidazol-2-il-amina,
 1H-imidazole, 1-[[1-[3-(1,1-difluoroetil)fenil]-1H-imidazol-4-il]metil]-2-metil-,
 1H-imidazole, 1-[[1-(3-difluorometil-4-fluorofenil)-1H-imida-zol-4-il]metil]-2-metil-, ou
 1H-imidazole, 1-[[1-[3-(1,1-difluoroetil)-4-fluorofenil]-1H-imidazol-4-il]metil]-2-metil-.

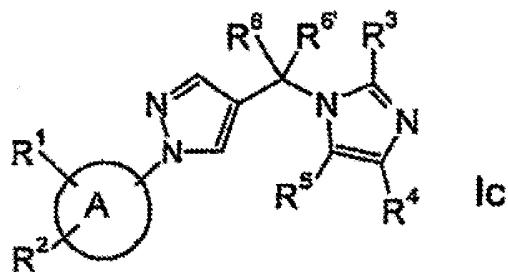
Outros compostos especialmente preferidos de fórmula



no âmbito da presente fórmula I, na qual A representa fenilo, R¹ e R² representam halogéneo, R³ representa alquilo inferior ou hidrogénio e R⁴, R⁵ e R⁶, R^{6'} representam hidrogénio, por exemplo os compostos que se seguem:

1-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-1H-pirazole

Outros compostos preferidos de fórmula



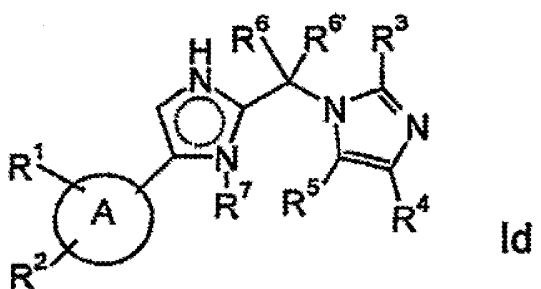
no âmbito da presente fórmula I, na qual A representa fenilo, R¹ e R² representam halogéneo, R³ representa alquilo inferior ou hidrogénio e R⁴, R⁵ e R⁶, R^{6'} representam hidrogénio, por exemplo os compostos que se seguem:

1-(3,4-dicloro-fenil)-4-imidazol-1-il-metil-1H-pirazole

ou

1-(3,4-dicloro-fenil)-4-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-1H-pirazole

Outros compostos preferidos são os de fórmula



no âmbito da presente fórmula I, na qual A representa fenilo, R¹ e R² representam halogéneo, hidrogénio, CF₃ ou alquilo inferior, R³ representa alquilo inferior ou hidrogénio e R⁴, R⁵ e R⁶, R^{6'}, R⁷ representam hidrogénio, por exemplo os compostos que se seguem:

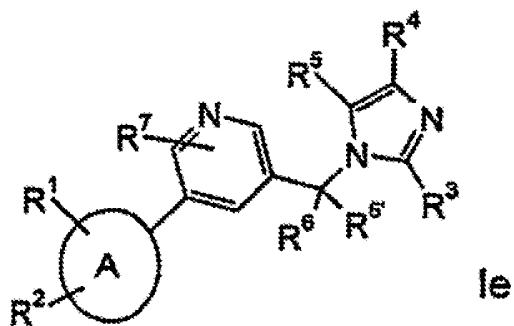
1H-imidazole, 2-metil-1-[[4-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-2-il]metil]-,

1H-imidazole, 1-[[4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il]metil]-2-metil-,

1H-imidazole, 1-[[4-(3,4-difluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-metil]-2-metil- ou

1H-imidazole, 4-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-.

Outros compostos preferidos são os de fórmula



no âmbito da presente fórmula I, na qual A representa fenilo, R¹ e R² representam alquilo inferior, halogéneo ou CF₃, R³ representa alquilo inferior ou hidrogénio e R⁴, R⁵ e R⁶, R^{6'}

representam hidrogénio, por exemplo os compostos que se seguem:

3-(3,4-dimetil-fenil)-5-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-piridina,

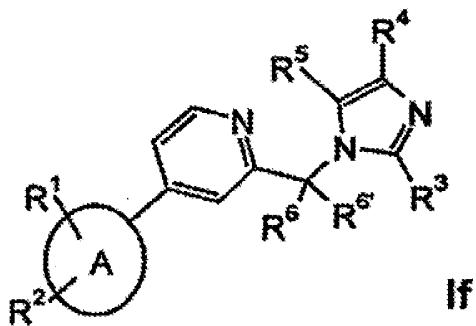
3-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-piridina,

3-(4-cloro-3-metil-fenil)-5-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-piridina,

3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-piridina ou

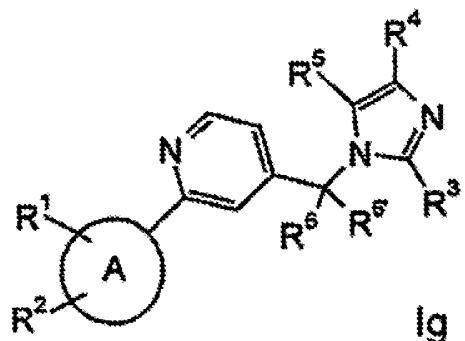
3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-5-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-piridina.

Outros compostos preferidos são os de fórmula



no âmbito da presente fórmula I, na qual A representa fenilo, R¹ e R² representam halogéneo, R³ representa alquilo inferior e R⁴, R⁵ e R⁶, R^{6'} representam hidrogénio, por exemplo os compostos que se seguem: 4-(3,4-dicloro-fenil)-2-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-piridina

Outros compostos preferidos são os de fórmula

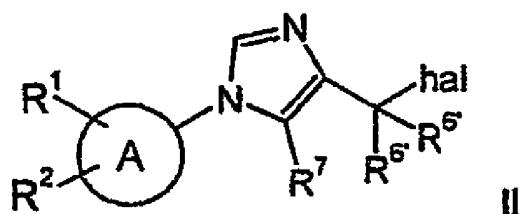


no âmbito da presente fórmula I, na qual A representa fenilo, R¹ e R² representam halogéneo, R³ representa alquilo inferior e R⁴, R⁵ e R⁶, R^{6'} representam hidrogénio, por exemplo os compostos que se seguem: 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-piridina

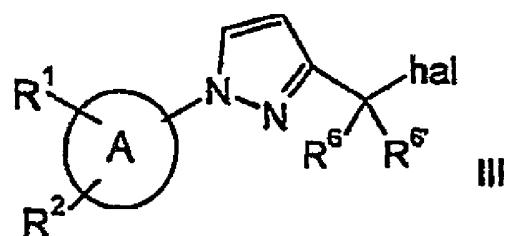
Os compostos de fórmula 1 preferidos são ainda aqueles em que A representa piridin-2- ou 3-ilo ou A representa piperidin-1-ilo.

Os compostos de fórmula I mencionados antes podem ser fabricados de acordo com a presente invenção, por meio da

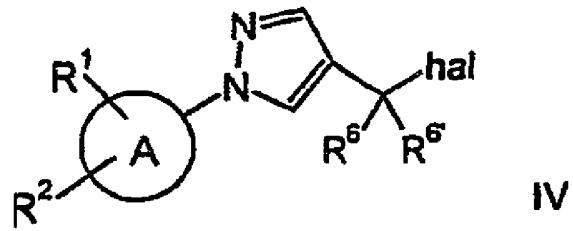
a) a reacção de um composto de fórmula



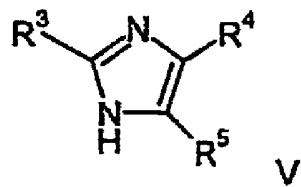
ou



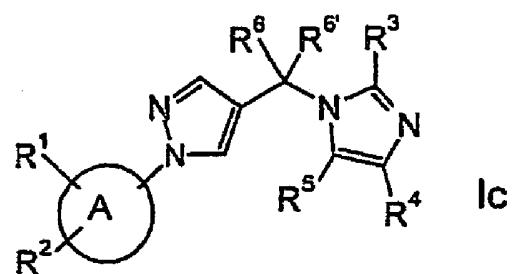
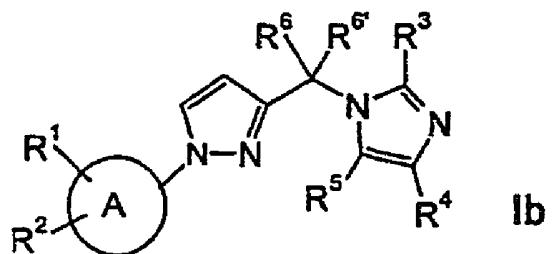
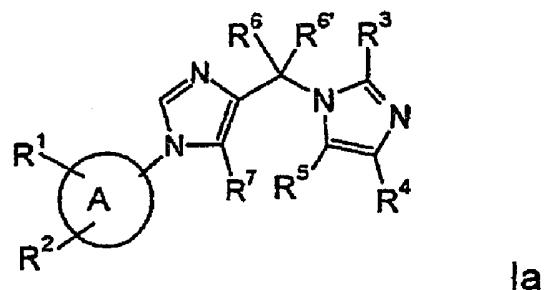
ou



com um composto de fórmula

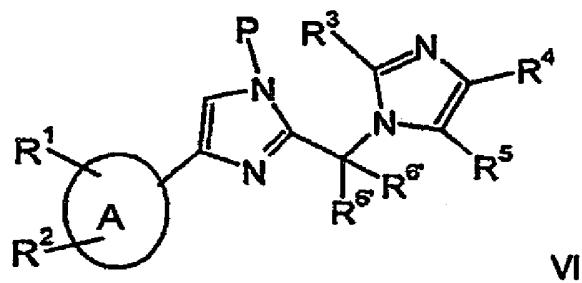


para se obter um composto de fórmula

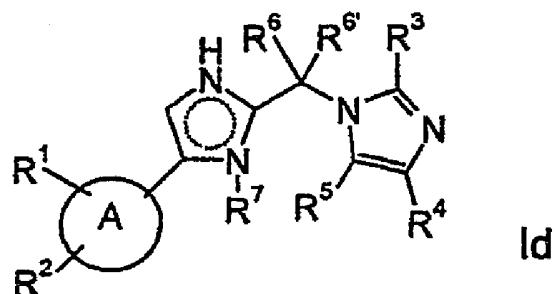


em que A representa fenilo ou piridin-2- ou 3-ilo, R¹-R⁷ têm os significados definidos antes e hal representa Br ou Cl ou

b) a clivagem de um grupo de protecção de N a partir de um composto de fórmula

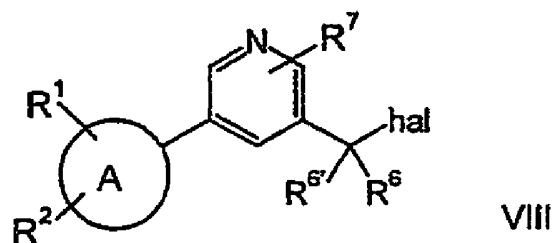


para se obter um composto de fórmula

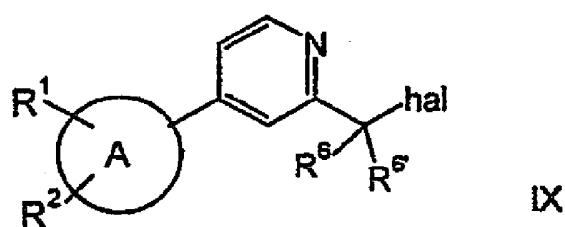


na qual A e $R^7 - R^6$ têm os significados dados antes e P representa um grupo de protecção de N, tal como um grupo 2-(trimetilsilil)-etoximetilo ou

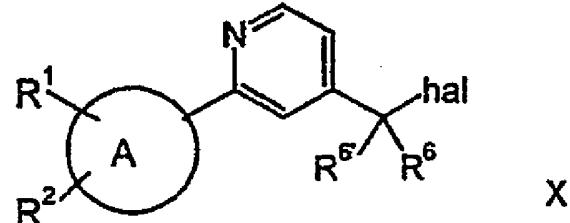
c) a reacção de um composto de fórmula



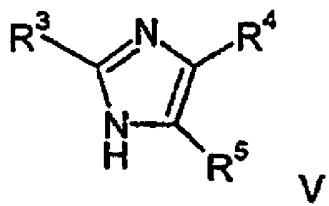
ou



ou

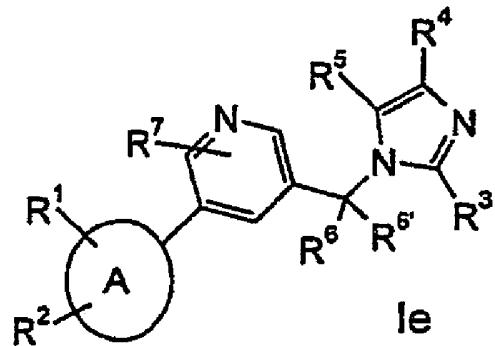


com um composto de fórmula

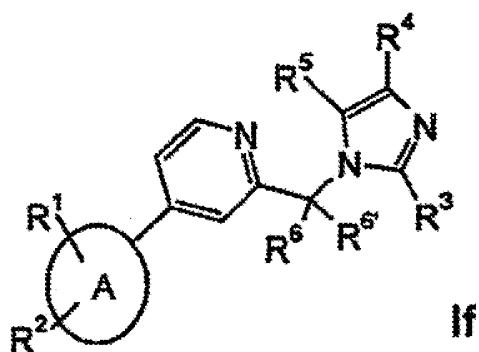


V

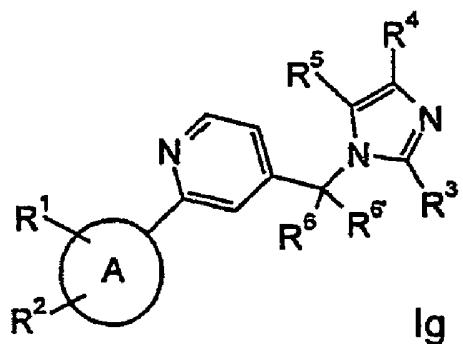
para se obter um composto de fórmula



Ie



If



Ig

em que A representa fenilo ou piridin-2- ou 3-ilo, R¹-R⁶ têm os significados dados antes e hal representa Cl ou Br e, se desejado, a conversão do composto de fórmula I

obtido, num sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

A seguir descreve-se, com mais detalhe, a preparação dos compostos de fórmula I:

De acordo com variantes do processo descrito antes e com os esquemas 1-10, podem preparar-se os compostos de fórmula I por processos conhecidos, por exemplo o que se segue:

De acordo com a etapa a) do processo, adiciona-se hidreto de sódio a uma solução de um composto de imidazole de fórmula V, por exemplo 2-propilimidazole, 2-metilimidazole, imidazole, 4-metilimidazole ou 4,5,6,7-tetra-hidrobenzimidazole, em DMF. Passados 30 min. à temperatura ambiente, arrefece-se a mistura num banho de gelo e adiciona-se um composto de fórmula II, III ou IV, por exemplo 4-clorometil-1-(3,4-dicloro-fenil)-1H-imidazole, 4-clorometil-1-(3,4-dicloro-fenil)-1H-pirazole ou 4-clorometil-1-(3,4-diclorofenil)-3-metil-1H-imidazole. Agita-se a mistura resultante durante 30 min. à temperatura ambiente e, depois da evaporação do dissolvente obtém-se os compostos de fórmulas 1a, 1b e 1c, de uma forma convencional.

Os compostos de fórmula Id podem ser preparados de acordo com a variante b) da reacção. Dissolve-se um composto de fórmula VI, por exemplo 1H-imidazole, 2-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]- ou 1H-imidazole, 4-(4-fluoro-3-metilfenil)-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-1-[[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]-, em EtOH e trata-se com HCl. Depois faz-se o refluxo da mistura reaccional durante a noite,

arrefece-se para a temperatura ambiente, concentra-se e purifica-se.

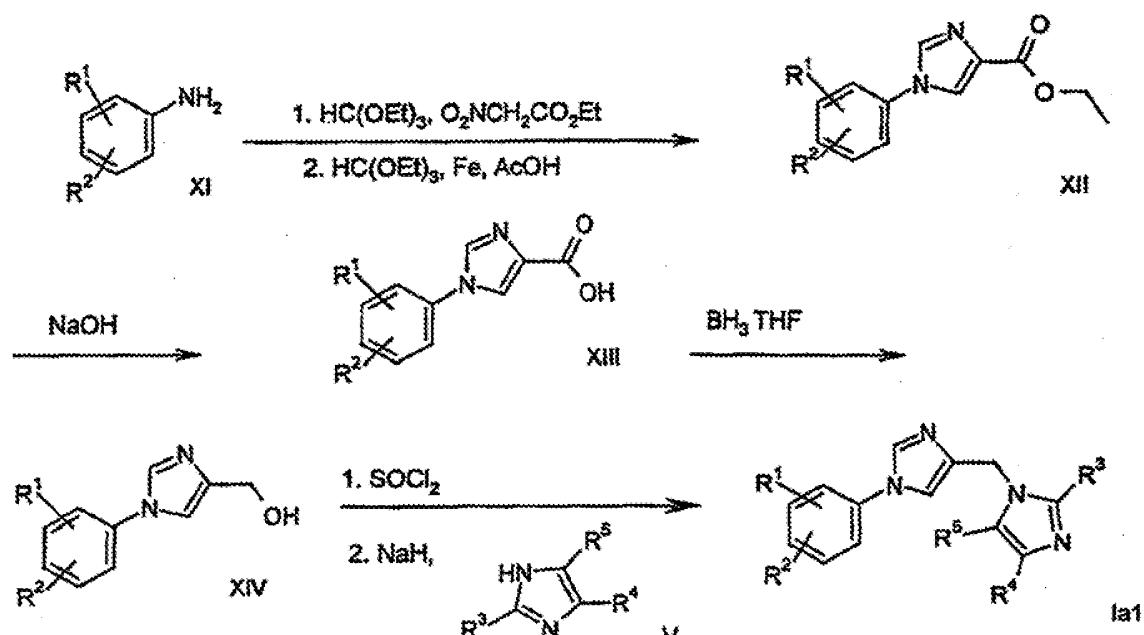
Os compostos de fórmulas If, Ig ou Ih podem ser preparados de acordo com a variante c) da reacção como se segue: A uma suspensão de hidreto de sódio em óleo mineral e DMF, adiciona-se um composto de fórmula V, por exemplo 2-propilimidazole, 2-metilimidazole, imidazole, 4-metil-imidazole. Agita-se esta mistura durante 1,5 horas à temperatura ambiente. Depois adiciona-se um composto de fórmula VIII, IX ou X e trietilamina e aquece-se a mistura até cerca de 100 °C durante 4 horas. Depois do arrefecimento a DMF evapora-se e faz-se uma cromatografia do resíduo directamente.

Os sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico podem fabricar-se de acordo com processos que são conhecidos *per se* e familiares para qualquer especialista na técnica. Os sais de adição de ácidos dos compostos de fórmula I são especialmente bem adaptados para as utilizações farmacêuticas.

Nos esquemas 1-10 que se seguem, estão descritos processos para a preparação de compostos de fórmula I, partindo de compostos conhecidos a partir de produtos comerciais ou a partir de compostos que são preparados de uma forma convencional.

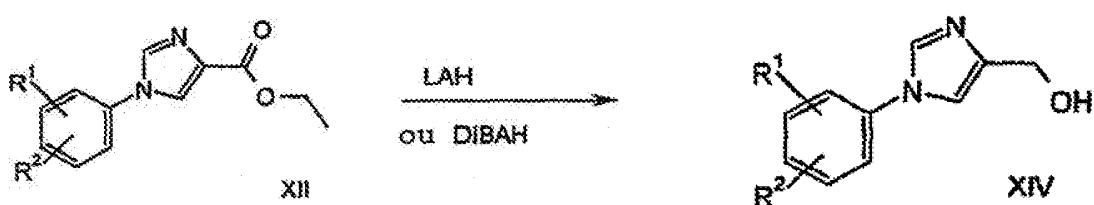
A seguir descreve-se com mais detalhe a preparação dos compostos de fórmula I, através dos exemplos de trabalho 1-233.

Esquema 1



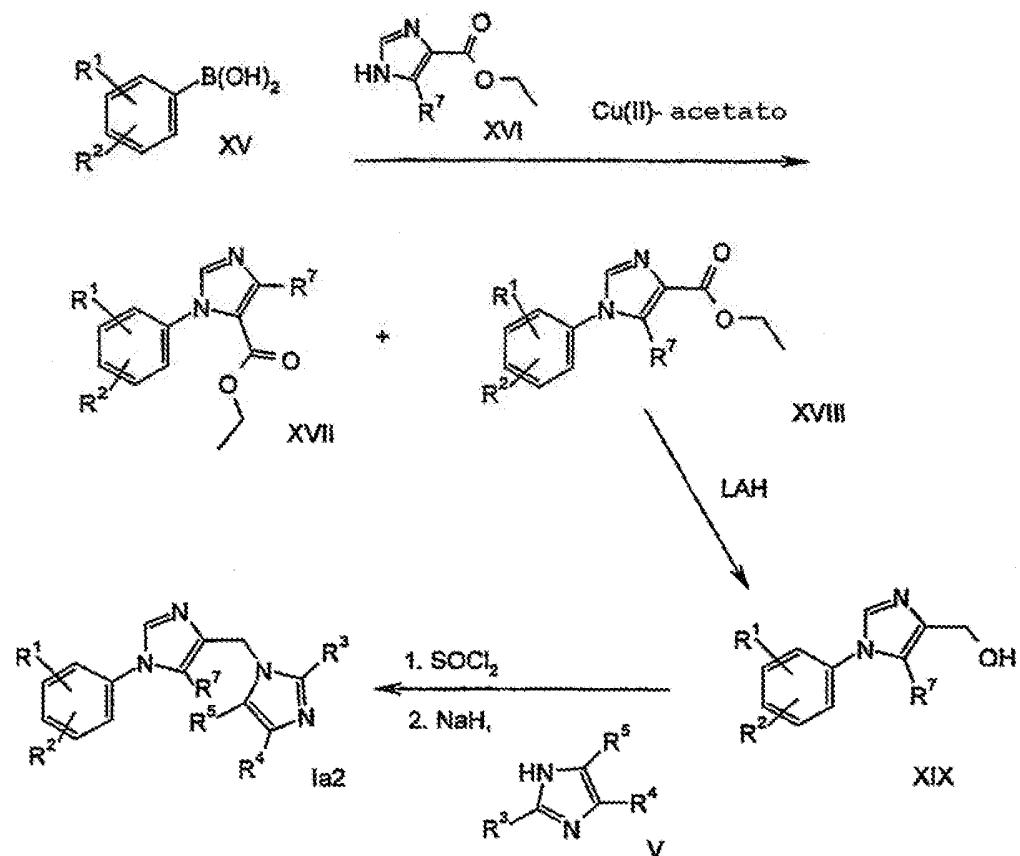
Os substituintes R^1 a R^5 estão descritos antes e THF representa tetra-hidrofuranô. Nos compostos de fórmula XI o grupo fenilo pode ser substituído por grupos de piridin-2- ou 3-ilo para se obter os correspondentes compostos de fórmula Ia.

Ou, alternativamente, os compostos de fórmula XIV podem ser preparados



em que R^1 e R^2 estão descritos antes e DIBAH representa hidreto de di-isobutilalumínio e LAH representa hidreto de alumínio e lítio.

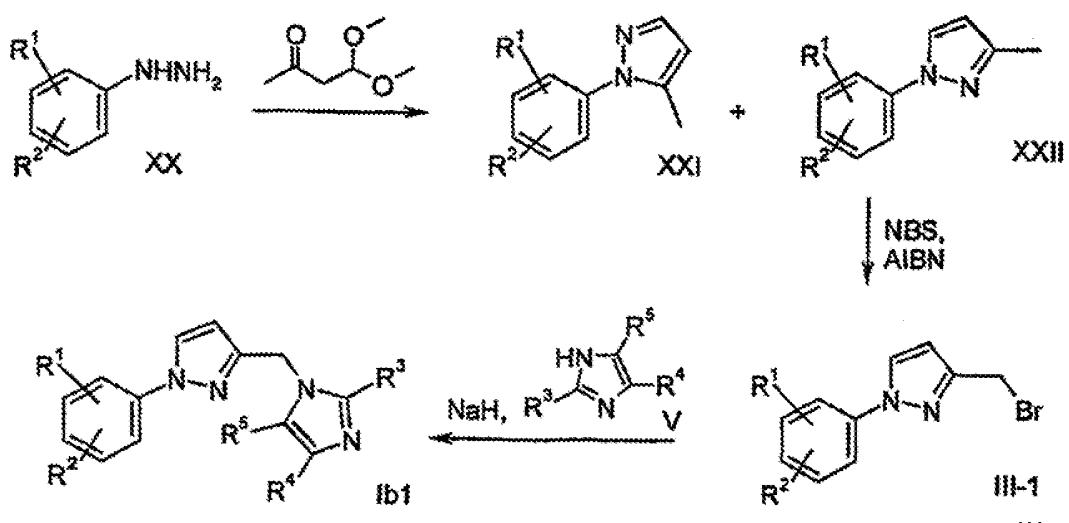
Esquema 2



Os substituintes R^1 a R^5 e R^7 estão descritos antes e LAH representa hidreto de alumínio e lítio.

Nos compostos de fórmula **XV** o grupo fenilo pode ser substituído por grupos de piridin-2- ou 3-ilo para se obter os correspondentes compostos de fórmula **Ia**.

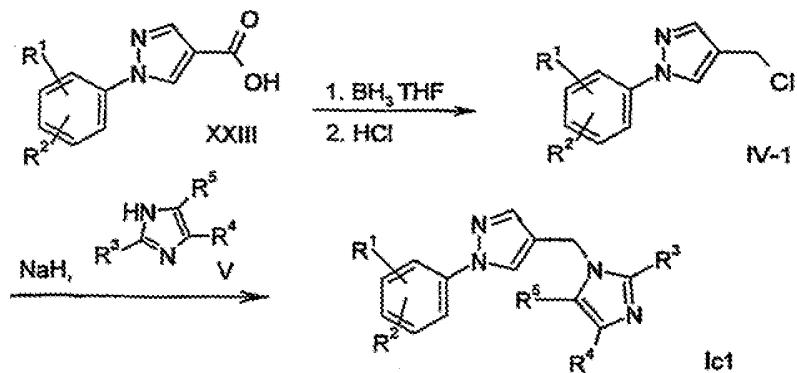
Esquema 3



Os substituintes R¹ a R⁵ estão descritos antes e NBS representa N-bromosuccinimida e AIBN representa azo-bis-isobutironitrilo.

Nos compostos de fórmula XX o grupo fenilo pode ser substituído por grupos de piridin-2- ou 3-ilo para se obter os correspondentes compostos de fórmula Ib.

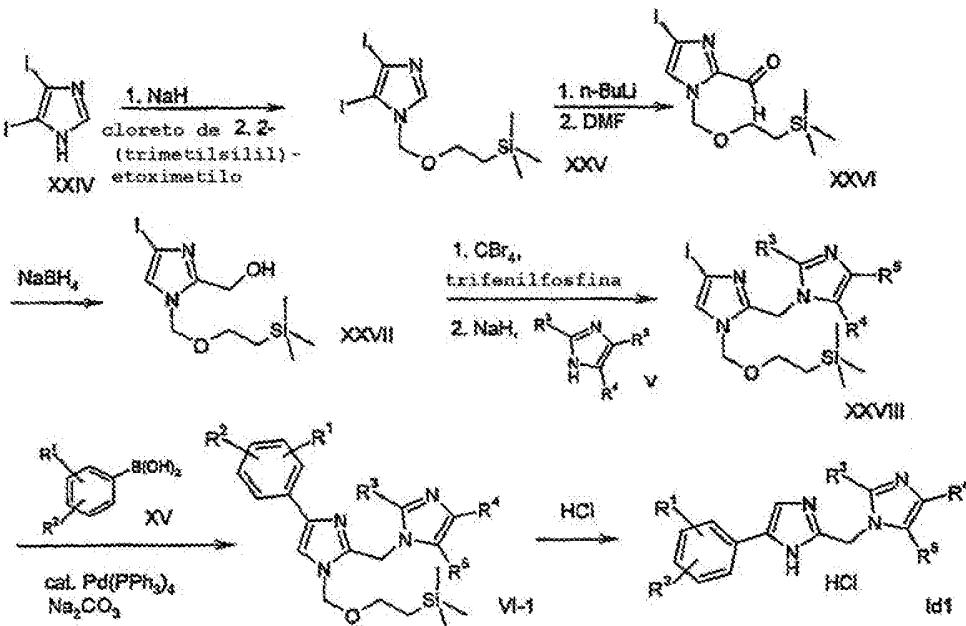
Esquema 4



Os substituintes R¹ a R⁵ estão descritos antes e THF representa tetra-hidrofuranano.

Nos compostos de fórmula XXIII o grupo fenilo pode ser substituído por grupos de piridin-2- ou 3-ilo para se obter os correspondentes compostos de fórmula Ib.

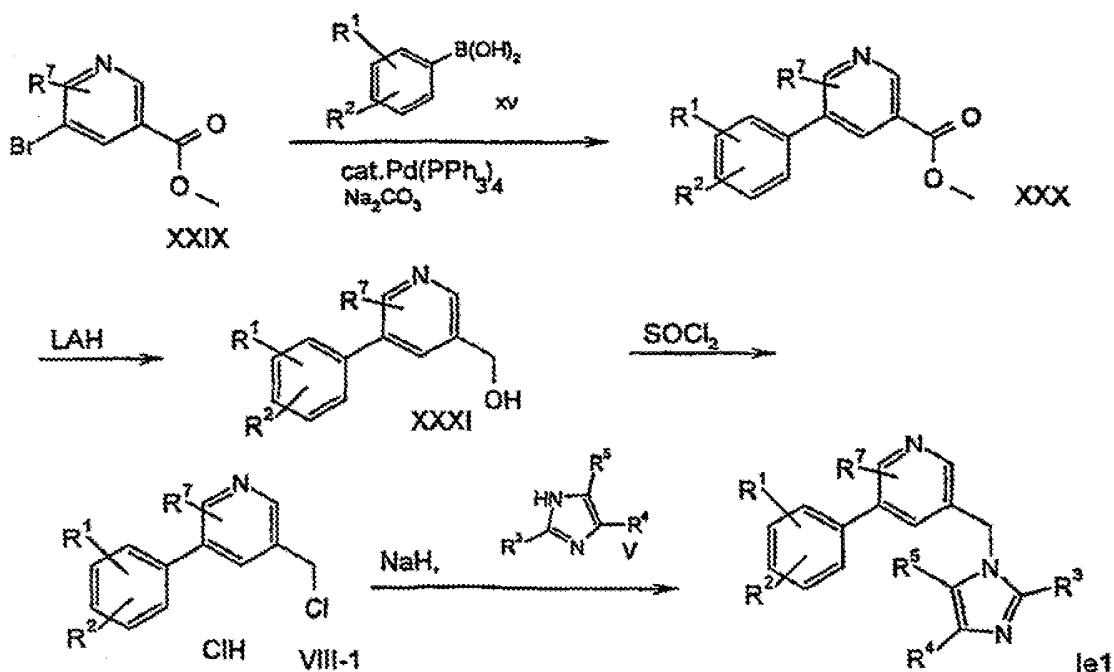
Esquema 5



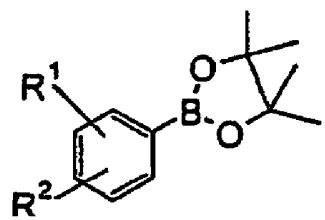
Os substituintes R¹ a R⁵ estão descritos antes e DMF representa N,N-dimetilformamida.

Nos compostos de fórmula XV o grupo fenilo pode ser substituído por grupos de piridin-2- ou 3-ilo para se obter os correspondentes compostos de fórmula Id.

Esquema 6

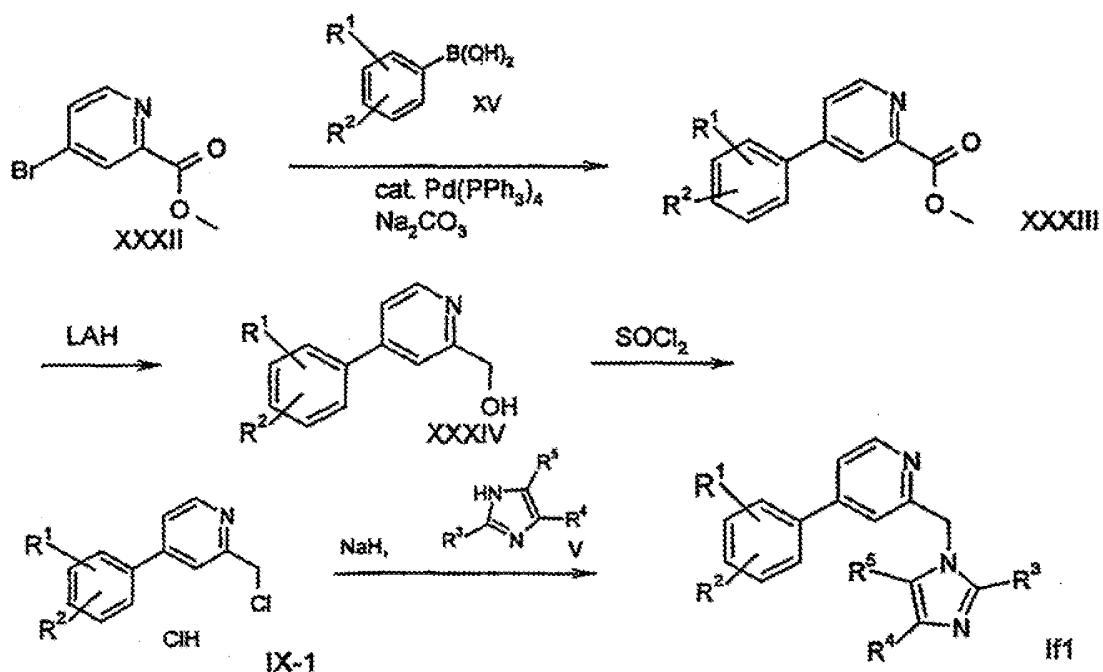


Os substituintes R¹ a R⁵ e R⁷ estão descritos antes e LAH representa hidreto de alumínio e lítio. Alternativamente, o composto de fórmula XV pode ser substituído pelo composto



Nos compostos de fórmula XV o grupo fenilo pode ser substituído por grupos de piridin-2- ou 3-ilo para se obter os correspondentes compostos de fórmula Id.

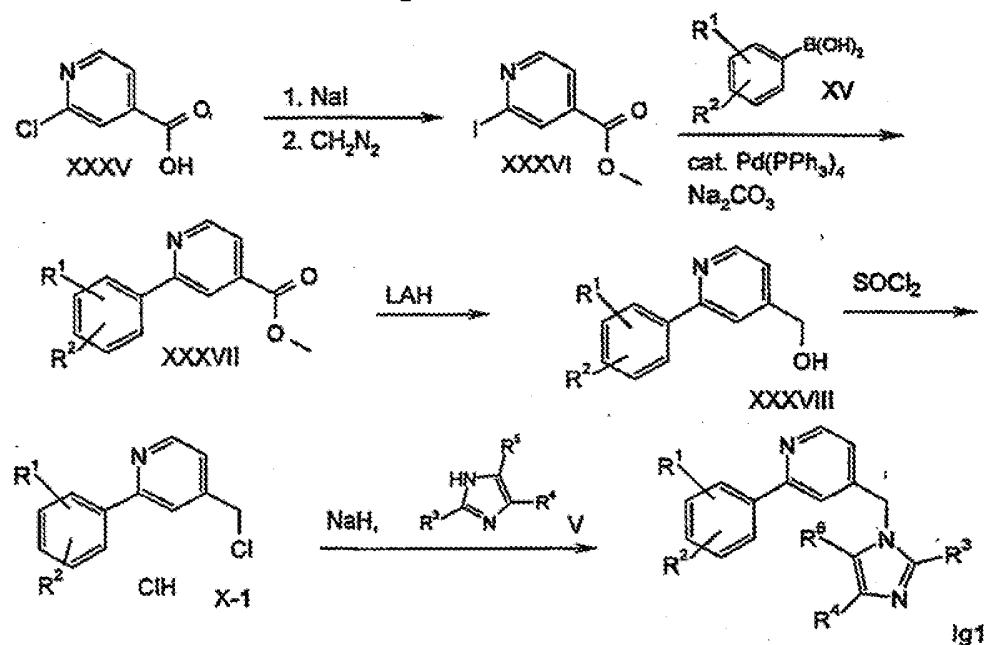
Esquema 7



Os substituintes R¹ a R⁵ estão descritos antes.

Nos compostos de fórmula XV o grupo fenilo pode ser substituído por grupos de piridin-2- ou 3-ilo para se obter os correspondentes compostos de fórmula If.

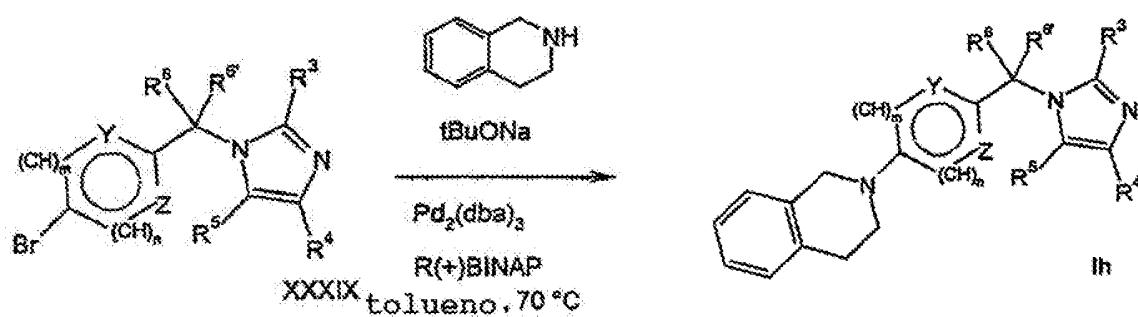
Esquema 8



Os substituintes R¹ a R⁵ estão descritos antes e LAH representa hidreto de alumínio e lítio.

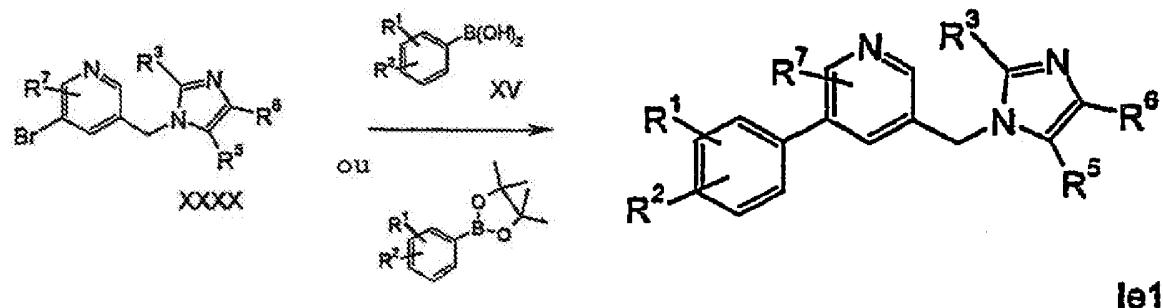
Nos compostos de fórmula XV o grupo fenilo pode estar substituído por grupos de piridin-2- ou 3-ilo para se obter os correspondentes compostos de fórmula Ig.

Esquema 9



Os substituintes estão descritos antes e BINAP representa 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo.

Esquema 10



Nos compostos de fórmula XV ou nos compostos alternativos o grupo fenilo pode ser substituído por grupos de piridin-2- ou 3-ilo.

Como já se mencionou antes, os compostos de fórmula I e os seus sais de adição de ácidos, utilizáveis sob o ponto de vista farmacêutico possuem propriedades farmacodinâmicas

valiosas. São bloqueadores selectivos do subtípico 2B do receptor de NMDA, que têm uma função chave na modulação da actividade e da plasticidade neuronal que os torna actores nos processos de mediação subjacentes ao desenvolvimento do SNC assim como para a aprendizagem e a formação da memória.

Os compostos foram investigados de acordo com o ensaio que se dá a seguir.

Processo de ensaio

Ligaçāo de ^3H -Ro 25-6981 (Ro 25-6981 representa $[\text{R}-(\text{R}^*, \text{S}^*)]-\alpha-(4\text{-hidroxi-fenil})-(3\text{-metil-4-(fenil-metil)}-1\text{-piperidino-propanol})$)

Utilizaram-se ratos machos albinos Füllinsdorf pesando entre 150-200 g. Prepararam-se as membranas por homogeneização de todo o cérebro, à excepção do cerebelo e da medula oblonga, com um Polytron (10.000 rpm, 30 segundos), em 25 volumes de um tampão frio de Tris-HCl 50 mM, EDTA 10 mM, pH 7,1. Centrifugou-se o produto homogeneizado a 48.000 g durante 10 minutos a 4 °C. Fez-se uma nova suspensão dos péletes utilizando o Polytron no mesmo volume de tampão e incubou-se o produto homogeneizado a 37 °C durante 10 minutos. Depois da centrifugação, homogeneizou-se os péletes no mesmo tampão e congelou-se a -80 °C durante pelo menos 16 horas mas não mais do que 10 dias. Para o ensaio de ligação, descongelou-se o produto homogeneizado a 37°C centrifugou-se e lavaram-se, três vezes, os péletes, tal como antes, num tampão frio de Tris-HCl 5 mM, pH 7,4. Fez-se uma nova suspensão da massa final no mesmo tampão e utilizou-se uma concentração final de 200 mg de proteína/ml.

Realizaram-se as experiências de ligação de ^{3}H -Ro 25-6981 utilizando um tampão de Tris-HCl 50 mM, pH 7,4. Para as experiências de deslocação utilizou-se 5 nM de ^{3}H -Ro 25-6981 e mediu-se a ligação não específica utilizando 10 mM de tetra-hidroisoquinolina normalmente numa percentagem de 10% do total. O tempo de incubação foi de 2 horas a 4 °C e parou-se o ensaio por filtração em filtros de fibra de vidro GF/B da Whatmann (Unifilter-96, Packard, Zurique, Suiça). Lavaram-se os filtros 5 vezes com tampão frio. Contou-se a radioactividade no filtro com um contador de cintilação em microplaca Top-count da Packard depois da adição de 40 mL de micro-cintilador 40 (Canberra Packard S.A., Zurique, Suiça).

Mediram-se os efeitos dos compostos utilizando um mínimo de 8 concentrações e repetiu-se pelo menos uma vez. Analisou-se o conjunto dos valores normalizados utilizando um programa de cálculo de regressão não linear que deu a CI_{50} com os seus limites de confiança relativos acima e baixo de 95%.

A CI_{50} (μM) dos compostos de fórmula I preferidos, ensaiados de acordo com os processos mencionados antes, é < 0,1 μM . No quadro a seguir mostram-se os dados da actividade de ligação:

Exemplo	CI_{50}	Exemplo	CI_{50}
1	0,007	151	0,014
2	0,01	152	0,01
3	0,012	153	0,02
4	0,017	154	0,048
6	0,045	155	0,01
10	0,004	156	0,014
11	0,005	157	0,014
12	0,008	158	0,041
13	0,095	159	0,014
16	0,009	160	0,016
17	0,012	161	0,05

Exemplo	CI₅₀	Exemplo	CI₅₀
21	0,043	162	0,016
24	0,016	163	0,017
27	0,027	164	0,03
39	0,043	165	0,046
48	0,061	166	0,02
52	0,078	168	0,038
58	0,093	170	0,039
87	0,017	172	0,024
89	0,048	173	0,028
93	0,02	174	0,063
94	0,021	176	0,032
103	0,043	177	0,0375
105	0,001	178	0,074
109	0,085	180	0,05
111	0,011	181	0,053
119	0,046	183	0,052
130	0,065	186	0,052
136	0,08	189	0,053
139	0,065	192	0,055
140	0,04	194	0,079
141	0,039	199	0,098
143	0,0073	224	0,01
144	0,038	225	0,01
145	0,054	226	0,02
146	0,008	227	0,03
147	0,0092	229	0,012
149	0,0082	230	0,084
150	0,0135	232	0,04

Os compostos de fórmula I e os seus sais, tal como descritos aqui, podem ser incorporados em formas de dosagem farmacêuticas normalizadas, por exemplo, para aplicação oral ou parentérica com os materiais farmacêuticos adjuvantes usuais, por exemplo, materiais veiculares inertes orgânicos ou inorgânicos, tais como, água, gelatina, lactose, amido, estearato de magnésio, talco, óleos vegetais, gomas, polialquilenoglicóis e similares. As preparações farmacêuticas podem ser utilizadas numa forma sólida, por

exemplo, como comprimidos, supositórios, cápsulas ou na forma líquida, por exemplo, como soluções, suspensões ou emulsões. Podem adicionar-se materiais farmacêuticos adjuvantes e incluem conservantes, estabilizantes, agentes de molhagem ou emulsionantes, sais para alterar a pressão osmótica ou para actuarem como tampões. As preparações farmacêuticas podem também conter ainda outras substâncias activas sob o ponto de vista terapêutico.

A dose pode variar dentro de amplos limites e será obviamente ajustada às necessidades individuais em cada caso particular. No caso de administração oral, a dose estará no intervalo de cerca de 0,1 mg por dose a cerca de 1000 mg por dia de um composto de fórmula geral (I), embora o limite superior possa ser excedido quando se mostrar necessário.

Os exemplos que se seguem com mais detalhe. Contudo, não pretendem limitar, de nenhuma forma, o seu âmbito. Todas as temperaturas são dadas em graus Celsius.

Exemplo 1

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[1-(3,4-dichlorofenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-propil- (1:2)

Adicionou-se, lentamente hidreto de sódio (0,44 g de uma dispersão a 55 % em óleo mineral, 10 mmole) a uma solução de 2-propilimidazole (0,55 g, 5 mmole) em DMF. Passados 30 min a 20°C arrefeceu-se a mistura num banho de gelo e adicionou-se, numa só porção, 4-clorometil-1-(3,4-dicloro-fenil)-1*H*-imidazole (1,0 g, 4 mmole). Agitou-se a mistura resultante durante 30 min a 20 °C. Depois da evaporação dissolveu-se o resíduo em AcOEt, lavou-se com H₂O, secou-se (Na₂SO₄) e fez-se uma cromatografia [sílica, eluição com um gradiente de CH₂Cl₂

até (CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH aq.= 90:10:1) a 50 %]. Obteve-se a base livre do composto do título sob a forma de um óleo acastanhado (1,12 g, 84 %). Depois do tratamento com uma solução de HCl em MeOH seguido da adição de Et_2O isolou-se o composto do título sob a forma de um material cristalino. Pf. 241-243 °C (MeOH / Et_2O), EM: m/e = 334 (M^+).

Os exemplos 2 a 9 foram preparados de acordo com o processo geral descrito no exemplo 1.

Exemplo 2

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[1-(3,4-diclorofenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-metil- (1:2)

A reacção de 2-metilimidazole com hidreto de sódio seguida do tratamento com 4-clorometil-1-(3,4-diclorofenil)-1*H*-imidazole originou, depois do tratamento de extracção e da cromatografia, a base livre do composto do título, que se converteu no seu sal de cloridrato branco. Pf. > 250 °C (MeOH / Et_2O), EM: m/e = 306 (M^+).

Exemplo 3

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[1-(3,4-diclorofenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]2-etil- (1:2)

A reacção de 2-etilimidazole com hidreto de sódio seguida do tratamento com 4-clorometil-1-(3,4-diclorofenil)-1*H*-imidazole originou, depois do tratamento de extracção e da cromatografia, a base livre do composto do título, que se converteu no seu sal de cloridrato branco. Pf. > 250 °C (MeOH / Et_2O), EM: m/e = 320 (M^+).

Exemplo 4

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[1-(3,4-diclorofenil)-1*H*-imidazol-4-ilmetil]-2-(1-metiletíl)-(1:2)

A reacção de 2-isopropilimidazole com hidreto de sódio seguida do tratamento com 4-clorometil-1-(3,4-diclorofenil)-1*H*-imidazole originou, depois do tratamento de extracção e da cromatografia, a base livre do composto do título, que se converteu no seu sal de cloridrato branco. Pf. 236-238 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 335 (M+H⁺).

Exemplo 5

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-(3,4-diclorofenil)-4-(1*H*-imidazol-1-il-metil)-(1:2)

A reacção de imidazole com hidreto de sódio seguida do tratamento com 4-clorometil-1-(3,4-diclorofenil)-1*H*-imidazole originou, depois do tratamento de extracção e da cromatografia, a base livre do composto do título, que se converteu no seu sal de cloridrato branco. Pf. > 250 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 292 (M⁺).

Exemplo 6

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-(3,4-diclorofenil)-4-[(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)metil]- (1:2) e cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-(3,4-diclorofenil)-4-[(5-metil-1*H*-imidazol-1-il)metil]- (1:2) (relação 3:2)

A reacção de 4-metilimidazole com hidreto de sódio seguida do tratamento com 4-clorometil-1-(3,4-diclorofenil)-1*H*-imidazole originou, depois do tratamento de extracção e da

cromatografia, à mistura dos compostos do título, sob a forma de bases livres, que se converteram nos seus sais de cloridrato brancos. EM: m/e = 306 (M^+) .

Exemplo 7

Cloridrato de 1-[1-(3,4-dichlorofenil)-1H-imidazol-4-il]-metil]-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-benzoimidazole-, (1:2)

A reacção de 4,5,6,7-tetra-hidrobenzimidazole com hidreto de sódio seguida do tratamento com 4-clorometil-1-(3,4-diclorofenil)-1H-imidazole originou, depois do tratamento de extracção e da cromatografia, a base livre do composto do título, que se converteu no seu sal de cloridrato branco. Pf. > 250 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 346 (M^+) .

Exemplo 8

Cloridrato de 1H-imidazole, 1-[[1-(3,4-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il]metil]-4,5-dimetil-, (1:2)

A reacção de 4,5-dimetilimidazole com hidreto de sódio seguida do tratamento com 4-clorometil-1-(3,4-diclorofenil)-1H-imidazole originou, depois do tratamento de extracção e da cromatografia, a base livre do composto do título, que se converteu no seu sal de cloridrato branco. Pf. > 250 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 320 (M^+) .

Exemplo 9

Cloridrato de 1H-imidazole, 1-[[1-(3,4-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il]metil]-2-fenil-, (1:2)

A reacção de 2-fenilimidazole com hidreto de sódio seguida do tratamento com 4-clorometil-1-(3,4-diclorofenil)-1*H*-imidazole originou, depois do tratamento de extracção e da cromatografia, a base livre do composto do título, que se converteu no seu sal de cloridrato branco. Pf. 197-198 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 369 (M+H⁺).

Exemplo 10

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[1-(4-cloro3-metilfenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-etil- (1:2)

Tratou-se [1-(4-cloro-3-metil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol com cloreto de tionilo e utilizou-se directamente o 4-clorometil-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-1*H*-imidazole obtido numa reacção seguinte, sob a forma do seu sal de cloridrato.

Tal como descrito para o exemplo 1, a reacção de 2-etilimidazole com hidreto de sódio seguida do tratamento com cloridrato de 4-clorometil-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-1*H*-imidazole originou, depois do tratamento de extracção e da cromatografia, a base livre do composto do título, que se converteu no seu sal de cloridrato branco. Pf. 186-187 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 300 (M⁺).

Os exemplos 11 a 103 foram preparados de acordo com o processo geral descrito no exemplo 10.

Exemplo 11

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[1-(4-cloro3-metilfenil)-1*H*-imidazol-4-ilmetil]-2-metil- (1:2)

Tratou-se [1-(4-cloro-3-metil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reacional de hidreto de sódio e 2-metilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 218-220 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 286 (M⁺).

Exemplo 12

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-(4-cloro-3-metilfenil)-4-(1*H*-imidazol-1-il-metil)- (1:2)

Tratou-se [1-(4-cloro-3-metil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reacional de hidreto de sódio e imidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 206-207 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 272 (M⁺).

Exemplo 13

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[1-(4-cloro-3-metilfenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-4,5-dimetil- (1:2)

Tratou-se [1-(4-cloro-3-metil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reacional de hidreto de sódio e 4,5-metilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. > 250 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/z = 300 (M⁺).

Exemplo 14

Cloridrato de 1-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-metil]-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-benzimidazole- (1:2)

Tratou-se [1-(4-cloro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 4,5,6,7-tetra-hidrobenzimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. > 250 °C (MeOH/Et₂O), EM: m/e = 326 (M⁺) .

Exemplo 15

Cloridrato de 1H-imidazole, 1-[[1-(4-cloro-3-metilfenil)-1H-imidazol-4-il]metil]-2-(metiltio)- (1:2)

Tratou-se [1-(4-cloro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-metiltioimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 202-204 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 319 (M+H⁺) .

Exemplo 16

Cloridrato de 1H-imidazole, 1-[[1-(2,3-di-hidro-1H-inden-5-il)-1H-imidazol-4-il]metil]-2-metil- (1:2)

Tratou-se [1-(inden-5-il-1H-imidazol-4-il)-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-metilimidazole. Depois da operação de

extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 242-243 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 278 (M⁺).

Exemplo 17

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[1-(2,3-di-hidro-1*H*-inden-5-il)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-etil- (1:2)

Tratou-se [1-(indan-5-il-1*H*-imidazol-4-il)-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-etilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 240-241 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 292 (M⁺).

Exemplo 18

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[1-(2,3-di-hidro-1*H*-inden-5-il)-4-(1*H*-imidazol-1-il-metil)-2-etil- (1:2)

Tratou-se [1-(indan-5-il-1*H*-imidazol-4-il)-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e imidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 214-216 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 264 (M⁺).

Exemplo 19

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[(3,4-dimetilfenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-etil- (1:2)

Tratou-se [1-(3,4-dimetil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-etilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. > 250 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 280 (M⁺).

Exemplo 20

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[(1-(3,4-dimetilfenil)-1*H*-imidazol-4-il)metil]-2-metil- (1:2)

Tratou-se [1-(3,4-dimetil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-metilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 249-251 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 266 (M⁺).

Exemplo 21

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-(3,4-dimetilfenil)-4-(1*H*-imidazol-1-il-metil)- (1:2)

Tratou-se [1-(3,4-dimetil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e imidazole. Depois da

operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 218-219 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 252 (M⁺).

Exemplo 22

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 2-metil-1-[[1-4-metilfenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]- (1:2)

Tratou-se 1-*p*-tolil-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-metilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. > 250 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 252 (M⁺).

Exemplo 23

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 4-(1*H*-imidazol-1-metil)-1-(4-metil-fenil)- (1:2)

Tratou-se (1-*p*-tolil-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e imidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 228-229 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 238 (M⁺).

Exemplo 24

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[1-(4-fluoro3-metilfenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]2-metil- (1:2)

Tratou-se [1-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-metilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 210-212 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 270 (M⁺).

Exemplo 25

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 2-etil-1-[[1-(4-fluoro3-metilfenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]- (1:2)

Tratou-se [1-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-etilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 210-212 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 284 (M⁺).

Exemplo 26

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-(1*H*-imidazol-1-il-metil)- (1:2)

Tratou-se [1-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e imidazole. Depois da

operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 242-243 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 256 (M⁺).

Exemplo 27

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 2-metil-1-[1-4-(metiltio)-fenil]-1*H*-imidazol-4-il]metil] - (1:2)

Tratou-se [1-(4-metilsulfanil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reacional de hidreto de sódio e 2-metilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 242-243 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 284 (M⁺).

Exemplo 28

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 2-etil-1-[1-4-(metiltio)fenil]-1*H*-imidazol-4-il]metil] - (1:2)

Tratou-se [1-(4-metilsulfanil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reacional de hidreto de sódio e 2-etilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato amarelo claro. Pf. 161-162 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 298 (M⁺).

Exemplo 29

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 4-(1*H*-imidazol-1-il-metil)-1-[4-(metiltio)-fenil]- (1:2)

Tratou-se [1-(4-metilsulfanil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e imidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato amarelo claro. Pf. 233-234 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 270 (M⁺).

Exemplo 30

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 2-metil-1-[1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1*H*-imidazol-4-il]metil]- (1:2)

Tratou-se [1-(3-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-metilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 218-220 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 306 (M⁺).

Exemplo 31

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 2-etil-1-[1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1*H*-imidazol-4-il]metil]- (1:2)

Tratou-se [1-(3-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-etilimidazole. Depois da

operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 216-218 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 320 (M⁺).

Exemplo 32

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 4-(1*H*-imidazol-1-metil)-1-(3-trifluorometilfenil)- (1:2)

Tratou-se [1-(3-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e imidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 224-226 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e 292 (M⁺).

Exemplo 33

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 2-etil-1-[1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenil]-1*H*-imidazol-4-il]metil]- (1:2)

Tratou-se [1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-etilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato amarelo claro. Pf. > 238 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 338 (M⁺).

Exemplo 34

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[1-[4-fluoro-3-trifluorometil]-fenil)-1*H*-imidazol-4-ilmetil]-2-metil- (1:2)

Tratou-se [1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-metilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato amarelo claro. Pf. > 231 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 324 (M⁺).

Exemplo 35

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenil]-4-(1*H*-imidazol-1-il-metil)- (1:2)

Tratou-se [1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e imidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato amarelo claro. Pf. > 246 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 310 (M⁺).

Exemplo 36

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil]-4-(1*H*-imidazol-1-il-metil)- (1:2)

Tratou-se [1-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e imidazole. Depois

da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 232-234 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 311 (M+H⁺).

Exemplo 37

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[1-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil]-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-metil- (1:2)

Tratou-se [1-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-metilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 238-239 °C (MeOH/Et₂O), EM: m/e = 325 (M+H⁺).

Exemplo 38

cloridrato de 1*H*-imidazole, 2-etil-1-[[1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil]-1*H*-imidazol-4-il]metil]- (1:2)

Tratou-se [1-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-etilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 222-224 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/z = 339 (M+H⁺).

Exemplo 39

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 2-metil-1-[[1-[4-metil-3-(trifluorometil)-fenil]-1*H*-imidazol-4-il]metil]- (1:2)

Tratou-se [1-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-metilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco sujo. Pf. > 235 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 320 (M⁺).

Exemplo 40

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 2-etil-1-[[1-[4-metiltio-3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-imidazol-4-il]metil]- (1:2)

Tratou-se [1-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-etilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco sujo. Pf. > 250 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 334 (M⁺).

Exemplo 41

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 4-(1*H*-imidazol-1-metil)-1-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]- (1:2)

Tratou-se [1-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e imidazole.

Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco sujo. Pf. > 250 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 306 (M⁺).

Exemplo 42

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[1-(4-cloro-3-metoxifenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-etil- (1:2)

Tratou-se [1-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reacional de hidreto de sódio e 2-etilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco sujo. Pf. 244-246 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 316 (M⁺).

Exemplo 43

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[1-(4-cloro-3-metoxifenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-metil- (1:2)

Tratou-se [1-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reacional de hidreto de sódio e 2-metilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco sujo. Pf. > 250 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 302 (M⁺).

Exemplo 44

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-(4-cloro-3-metoxifenil)-4-(1*H*-imidazol-1-il-metil)- (1:2)

Tratou-se [1-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e imidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 221-222 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/z = 288 (M⁺).

Exemplo 45

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 2-etil-1-[[1-(4-(fluoro-3-metoxifenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]- (1:2)

Tratou-se [1-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-etilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco sujo. Pf. > 250 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 300 (M⁺).

Exemplo 46

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-metil- (1:2)

Tratou-se [[1-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-metilimidazole.

Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco sujo. Pf. > 220 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 286 (M⁺).

Exemplo 47

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-(1*H*-imidazol-1-il-metil)- (1:2)

Tratou-se [[1-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reacional de hidreto de sódio e imidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco sujo. Pf. 174-178 °C (MeOH / Et₂O), EM m/e = 272 (M⁺).

Exemplo 48

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[1-(4-clorofenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-metil- (1:2)

Tratou-se [1-(4-cloro-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reacional de hidreto de sódio e 2-metilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre no seu sal de cloridrato amarelo claro. Mp. 243-244 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 272 (M⁺).

Exemplo 49

Cloridrato de 1H-Imidazole, 1-[[1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il]metil]-2-etil-, (1:2)

Tratou-se [1-(4-cloro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-etilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre no seu sal de cloridrato branco. Mp. 200-201 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 286 (M⁺).

Exemplo 50

Cloridrato de 1H-Imidazole, 1-(4-clorofenil)-4-(1H-imidazol-1-il-metil)- (1:2)

Tratou-se [1-(4-cloro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e imidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 228-229 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 258 (M⁺).

Exemplo 51

Cloridrato de 1H-imidazole, 1-[[1-(1,3-benzodioxol-5-il)-1H-imidazol-4-il]metil]-2-etil- (1:2)

Tratou-se (1-benzo[1,3]-dioxo-5-il)-1H-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-etilimidazole. Depois da

operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. > 250 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 296 (M⁺).

Exemplo 52

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[1-(1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-metil- (1:2)

Tratou-se (1-benzo[1,3]-dioxol-5-il-1*H*-imidazol-4-il)-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reacional de hidreto de sódio e 2-metilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre no seu sal de cloridrato branco. Mp. > 250 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 282 (M⁺).

Exemplo 53

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1*H*-imidazol-1-il-metil)- (1:2)

Tratou-se (1-benzo[1,3]-dioxo-5-il-1*H*-imidazol-4-il)-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reacional de hidreto de sódio e imidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 197-198 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 268 (M⁺).

Exemplo 54

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[1-(3-fluoro-4-metilfenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-metil- (1:2)

Tratou-se [1-(3-fluoro-4-metil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-metilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. > 250 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 270 (M⁺).

Exemplo 55

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 2-etil-1-[[1-(3-fluoro-4-metilfenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]- (1:2)

Tratou-se [1-(3-fluoro-4-metil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-etilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. > 250 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/z = 284 (M⁺).

Exemplo 56

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-(3-fluoro-4-metilfenil)-4-(1*H*-imidazol-1-il-metil)- (1:2)

Tratou-se [1-(3-fluoro-4-metil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e imidazole. Depois da

operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 223-224 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 256 (M⁺).

Exemplo 57

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[1-(3-cloro-4-metoxifenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-metil- (1:2)

Tratou-se [1-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reacional de hidreto de sódio e 2-metilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 240-241 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 302 (M⁺).

Exemplo 58

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[1-(3-cloro-4-metoxifenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-etil- (1:2)

Tratou-se [1-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reacional de hidreto de sódio e 2-etilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 220-221 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/z = 316 (M⁺).

Exemplo 59

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-(1*H*-imidazol-1-il-metil) - (1:2)

Tratou-se [1-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e imidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 245-246 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 288 (M⁺).

Exemplo 60

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-metil - (1:2)

Tratou-se [1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-metilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 235-236 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 290 (M⁺).

Exemplo 61

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-etil - (1:2)

Tratou-se [1-(4-cloro-2-fluorol-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-etilimidazole.

Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 248-249 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 304 (M⁺).

Exemplo 62

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-(1*H*-imidazol-1-il-metil)- (1:2)

Tratou-se [1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reacional de hidreto de sódio e imidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. > 212 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/z = 276 (M⁺).

Exemplo 63

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[1-(4-bromofenil)-1*H*-imidazol-4-il]-2-etil- (1:2)

Tratou-se [1-(4-bromo-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reacional de hidreto de sódio e 2-etilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. > 250 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 330 (M⁺).

Exemplo 64

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[1-(4-bromofenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-metil- (1:2)

Tratou-se [1-(4-bromo-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-metilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. > 250 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 316 (M⁺).

Exemplo 65

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-(4-bromofenil)-4-(1*H*-imidazol-1-il-metil)- (1:2)

Tratou-se [1-(4-bromo-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e imidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 237-239 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 302 (M⁺).

Exemplo 66

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[1-(4-difluorometoxifenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-etil- (1:2)

Tratou-se [1-(4-difluorometoxi-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-etilimidazole. Depois da

operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 199-200 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 318 (M⁺).

Exemplo 67

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[1-(4-difluorometoxi)fenil]-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-metil- (1:2)

Tratou-se [[1-(4-difluorometoxi-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reacional de hidreto de sódio e 2-metilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 228-229 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 304 (M⁺).

Exemplo 68

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 2-metil-1-[[1-4-(fenilmetoxy)-fenil]-1*H*-imidazol-4-il]metil]- (1:2)

Tratou-se [1-(4-benziloxi-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reacional de hidreto de sódio e 2-metilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 225-2263 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 344 (M⁺).

Exemplo 69

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 2-etil-1-[[1-4-(fenilmethoxi)-fenil]-1*H*-imidazol-4-il]metil] -, (1:2)

Tratou-se [1-(4-benziloxi-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reacional de hidreto de sódio e 2-etilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 222-223 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 358 (M⁺).

Exemplo 70

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 4-(1*H*-imidazol-1-il-metil)-1-[4-(fenilmethoxi)fenil]- (1:2)

Tratou-se [1-(4-benziloxi-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reacional de hidreto de sódio e imidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 224-225 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 330 (M⁺).

Exemplo 71

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 2-etil-1-[[1-(3-metoxi-4-metil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil] -, (1:2)

Tratou-se [1-(3-metoxi-4-metil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reacional de hidreto de sódio e 2-etilimidazole. Depois da

operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. > 250 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 296 (M⁺).

Exemplo 72

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[1-(3-metoxi-3-metilfenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-metil-, (1:2)

Tratou-se [1-(3-metoxi-4-metil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-metilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 232-235 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 282 (M⁺).

Exemplo 73

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 4-(1*H*-imidazol-1-il-metil)1-(3-metoxi-4-metilfenil)-, (1:2)

Tratou-se [1-(3-metoxi-4-metil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e imidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 249-251 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 268 (M⁺).

Exemplo 74

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 2-etil-1-[1-[4-(trifluorometil)-fenil]-1*H*-imidazol-4-1*H*-imidazol-4-il]metil]-, (1:2)

Tratou-se [1-(4-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-etilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 240-242 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 320 (M⁺).

Exemplo 75

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 2-metil-1-[1-[4-(trifluorometil)-fenil]-1*H*-imidazol-4-il]metil]-, (1:2)

Tratou-se [1-(4-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-metilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 246-248 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 306 (M⁺).

Exemplo 76

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 4-(1*H*-imidazol-1-il-metil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-, (1:2)

Tratou-se [1-(4-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e imidazole. Depois da

operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 220-222 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 292 (M⁺).

Exemplo 77

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[1-(1,3-di-hidro-5-idobenzofuranil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-etyl-, (1:2)

Tratou-se [1-(1,3-di-hidro-isobenzofuran-5-il)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-etilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco sujo. Pf. > 108 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 294 (M⁺).

Exemplo 78

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[1-(1,3-di-hidro-5-isobenzofuranil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]2-metil-, (1:2)

Tratou-se [1-(1,3-di-hidro-isobenzofuran-5-il)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-metilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco sujo. Pf. > 250 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 280 (M⁺).

Exemplo 79

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-metil-, (1:2)

Tratou-se [1-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-metilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 238-240 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 286 (M⁺).

Exemplo 80

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 2-etil-1-[[1-[3-(fluoro-4-metoxi-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-, (1:2)

Tratou-se [1-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-etilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 218-220 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 300 (M⁺).

Exemplo 81

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[1-(4-metoxifenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-metil-, (1:2)

Tratou-se [1-(4-metoxi-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-metilimidazole. Depois da

operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. > 250 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 268 (M⁺).

Exemplo 82

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 2-etil-1-[[1-(3-metoxifenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-, (1:2)

Tratou-se [1-(3-metoxifenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reacional de hidreto de sódio e 2-etilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 246-248 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 282 (M⁺).

Exemplo 83

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[1-(3-metoxifenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-metil-, (1:2)

Tratou-se [1-(3-metoxifenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reacional de hidreto de sódio e 2-metilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 242-243 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 268 (M⁺).

Exemplo 84

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 4-(-1*H*-imidazol-1-il)metil]-1-(3-metoxifenil)-, (1:2)

Tratou-se [1-(3-metoxi-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e imidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 219-220 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 254 (M⁺).

Exemplo 85

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[1-[4-etoxi-3-(trifluorometil)-fenil]-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-metil-, (1:2)

Tratou-se [1-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-metilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato castanho claro. Pf. > 222 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 337 (M+H⁺).

Exemplo 86

cloridrato de 1*H*-imidazole, 2-etil-1-[1-[4-metoxi-3-(trifluorometil)-fenil]-1*H*-imidazol-4-il]metil]-, (1:2)

Tratou-se [1-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-etilimidazole.

Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato castanho claro. Pf. > 226 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 351 (M+H⁺).

Exemplo 87

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[1-(3-cloro-4-metilfenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]2-metil-, (1:2)

Tratou-se [1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-metilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 242-243 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 286 (M⁺).

Exemplo 88

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[1-(3-cloro-4-metilfenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-etil-, (1:2)

Tratou-se [1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-etilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 178-179 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 300 (M⁺).

Exemplo 89

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-(3-cloro-4-metilfenil)-4-(1*H*-imidazol-1-il-metil)-, (1:2)

Tratou-se [1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e imidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 218-220 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 272 (M⁺).

Exemplo 90

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[1-(4-cloro-3-trifluorometil)-fenil]-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-etil-, (1:2)

Tratou-se [1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-etilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 179-180 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 354 (M⁺).

Exemplo 91

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[1-(4-cloro-3-trifluorometil)-fenil]fenil-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-metil-, (1:2)

Tratou-se [1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-metilimidazole.

Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. > 250 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/z = 340 (M⁺).

Exemplo 92

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[4-cloro-3-(trifluorometil)-fenil]-4-(1*H*-imidazol-1-il-metil)-, (1:2)

Tratou-se [1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reacional de hidreto de sódio e imidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. > 250 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 326 (M⁺).

Exemplo 93

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-metil-, (1:2)

Tratou-se [1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reacional de hidreto de sódio e 2-metilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 224-225 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 290 (M⁺).

Exemplo 94

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-etyl-, (1:2)

Tratou-se [1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-etilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 248-250 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 304 (M⁺).

Exemplo 95

Cloridrato de 1*H*-imidazole 1-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(1*H*-imidazol-1-il-metil)-, (1:2)

Tratou-se [1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e imidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 210-212 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 276 (M⁺).

Exemplo 96

Cloridrato de 1*H*-imidazole 1-[(1-(1,1'-bifenil)-4-il-1*H*-imidazol-4-il)metil]-2-etyl-, (1:2)

Tratou-se (1-bifenil-4-il-1*H*-imidazol-4-il)-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-etilimidazole. Depois da operação de

extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 248-253 °C (MeOH/Et₂O), EM: m/e = 328 (M⁺).

Exemplo 97

Cloridrato de 1H-imidazole, 1-[(1-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-imidazol-4-il]metil]-2-metil-, (1:2)

Tratou-se (1-bifenil-4-il-1H-imidazol-4-il)-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-metilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato amarelo claro. Pf. 169-175 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 314 (M⁺).

Exemplo 98

Cloridrato de 1H-imidazole 2-etil-1-[[1-3-metil-4-(1-metil-etyl)fenil]-1H-imidazol-4-il]metil]-, (1:2)

Tratou-se [1-(4-isopropil-3-metil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-etilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. > 180 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 308 (M⁺).

Exemplo 99

Cloridrato de 1*H*-imidazole 2-metil-1-[1-[3-metil-4-(1-metil-
etil)fenil]-1*H*-imidazol-4-il]metil]-, (1:2)

Tratou-se [1-(4-isopropil-3-metil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-metilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. > 250 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 294 (M⁺).

Exemplo 100

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 2-metil-1-[1-4-nitrofenil]-1*H*-
imidazol-4-il]metil]-, (1:2)

Tratou-se 1-(4-nitrofenil)-1*H*-imidazol-4-metanol (preparado de acordo com I. Antonini et al., *Synthesis*, 1983, 1, 47-49) primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-metilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato amarelo. Pf. > 250 °C (MeOH/Et₂O), EM: m/e = 283 (M⁺).

Exemplo 101

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 2-etil-1-[1-4-nitrofenil]-1*H*-
imidazol-4-il]metil]-, (1:2)

Tratou-se 1-(4-nitrofenil)-1*H*-imidazol-4-metanol (preparado de acordo com I. Antonini et al., *Synthesis*, 1983, 1,

47-49) primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-etilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato amarelo. Pf. 196-197 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 297 (M⁺).

Exemplo 102

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 4-(1*H*-imidazol-1-il-metil)-1-(4-nitrofenil)-, (1:2)

Tratou-se 1-(4-nitrofenil)-1*H*-imidazol-4-metanol (preparado de acordo com I. Antonini et al., *Synthesis*, 1983, 1983, 1, 47-49) primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e imidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato amarelo. Pf. 245-246 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 269 (M⁺).

Exemplo 103

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-4-[(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)metil]-, (1:2)

Tratou-se [1-(3,4-dicloro-fenil)-5-metil-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo, depois com a mistura reaccional de hidreto de sódio e 2-metilimidazole. Depois da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. > 240 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 320 (M⁺).

Exemplo 104

Cloridrato de 1-[1-(3,4-dicloro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-metil]-1H-imidazol-2-il-amina-, (1:2)

Dissolveu-se 1-[[1-(3,4-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il]-metil]-2-nitro-1H-imidazole (2,1 g, 6,2 mmole) em ácido acético (50 ml), adicionou-se pó de ferro (3,5 g, 62 mmole) e agitou-se a mistura resultante a 60 °C durante 2h. Depois da adição de AcOEt (200 ml), levou-se novamente a mistura quente a refluxo e filtrou-se. Eliminaram-se todos os voláteis *in vacuo* e eliminou-se o ácido residual por co-evaporação com tolueno. Purificou-se o semi-sólido obtido por cromatografia [sílica, eluição com um gradiente de CH₂Cl₂ até 100 % (CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH aq. = 90:10:1)] e isolou-se a base livre do composto do título (1,9 g, 100 %) sob a forma de um sólido branco sujo. Depois do tratamento com uma solução de HCl em MeOH seguido da adição de Et₂O, isolou-se o composto do título sob a forma de um sólido cristalino. Pf. 164-165 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 308 (M+H⁺).

Os exemplos 105 a 107 foram preparados de acordo com o processo geral descrito no exemplo 104.

Exemplo 105

Cloridrato de 1-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-metil]-1H-imidazol-2-il-amina-, (1:2)

Fez-se reagir cloridrato de 1H-imidazole, 1-[[1-(4-cloro-3-metilfenil)-1H-imidazol-4-il]metil]-2-nitro-, com ferro em ácido acético. Depois da filtração, evaporação e da cromatografia, isolou-se o composto do título sob a forma de

uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 230-223 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 288 (M+H⁺).

Exemplo 106

Cloridrato de 1-(-1-p-tolil-1*H*-imidazol-4-il-metil)]-1*H*-imidazol-2-il-amina-, (1:2)

Fez-se reagir 1-[1-(4-metilfenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metil]-2-nitro-1*H*-imidazole com ferro em ácido acético. Depois da filtração, evaporação e da cromatografia, isolou-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 232-233 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 253 (M⁺).

Exemplo 107

Cloridrato de 1-(-1-fenil-1*H*-imidazol-4-il-metil)-1*H*-imidazol-2-il-amina-, (1:2)

Fez-se reagir 2-nitro-1-[1-fenil-1*H*-imidazol-4-il]-metil]-1*H*-imidazole com ferro em ácido acético. Depois da filtração, evaporação e da cromatografia, isolou-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato branco. Pf. 153-155 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 239 (M⁺).

Exemplo 108

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[1-(3,4-diclorofenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2,5-dimetil-, (1:2)

Tratou-se uma suspensão de N-[1-(3,4-dicloro-fenil)-1*H*-imidazol-4-ilmetil]-tioacetamida (0,60 g, 2,0 mmole) em

acetona (10 ml) com K_2CO_3 (0,28 g, 2,0 mmole) e iodometano (0,26 g, 1,8 mmole). Fez-se o refluxo da mistura durante 1 h, evaporou-se e suspendeu-se em EtOH (3 ml). Depois da adição de propargilamina (1,1 g, 20 mmole) fez-se o refluxo durante 9 h. Depois da filtração e da evaporação, fez-se a cromatografia do resíduo [sílica, eluição com um gradiente de CH_2Cl_2 até 30 % (CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH aq. = 90:10:1)] e isolou-se a base livre do composto do título (0,20 g, 28 %) sob a forma de um sólido castanho claro. Depois do tratamento com uma solução de HCl em MeOH seguido da adição de Et_2O isolou-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco. Pf. > 250 °C (MeOH / Et_2O), EM: m/e = 321 ($M+H^+$).

Exemplo 109

{1-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il-metil]-1H-imidazol-2-il}-metanol

Tratou-se uma solução de 1-[1-(3,4-dicloro-fenil)-1H-imidazol-4-ilmetil]-1H-imidazole-2-carbaldeído (0,52 g, 1,6 mmole) em MeOH (16 ml) com boro-hidreto de sódio (0,12 g, 3,2 mmole). Agitou-se a mistura à TA durante 2 h. Depois todos os voláteis se evaporaram e repartiu-se o resíduo (AcOEt/ H_2O). Seca-se a fase orgânica (Na_2SO_4) e concentrou-se até aproximadamente 30 ml. Obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco (0,21 g, 41 %). Pf. 202-203 °C (AcOEt), EM: m/e = 322 (M^+).

Exemplo 110

N-{1-[1-(3,4-dicloro-fenil)-1H-imidazol-4-il-metil]-1H-imidazol-2-il}-acetamida

Tratou-se uma solução de 1-[1-(3,4-dicloro-fenil)-1*H*-imidazol-4-il-metil]-1*H*-imidazole-2-ilamina (1,0 g, 3,2 mmole) em THF (32 ml) com trietilamina (0,33 g, 3,2 mmole) e cloreto de acetilo (0,25 g, 3,2 mmol) à ta. Agitou-se a mistura à ta durante 2h, filtrou-se e a fase orgânica evaporou-se até à secagem. Depois da cromatografia [sílica, eluição com um gradiente de CH₂Cl₂ até 50 % (CH₂Cl₂ /MeOH / NH₄OH aq. = 90:10:1)], isolou-se o composto do título (0,19 g, 17 %) sob a forma de um sólido castanho claro. Pf. > 236 °C dec. (AcOEt), EM: m/e = 350 (M+H⁺).

Exemplo 111

Cloridrato de {1-[1-(3,4-dicloro-fenil)-1*H*-imidazol-4-il-metil]-1*H*-imidazol-2-il-amina (1:2)}

Tratou-se N-{1-[1-(3,4-dicloro-fenil)-1*H*-imidazol-4-il-metil]-1*H*-imidazole-2-il}-acetamida (0,30 g, 0,86 mmole) um complexo de BH₃ e THF 1M (1,6 ml) e fez-se o refluxo durante 2 h. Arrefeceu-se a mistura para 5 °C e adicionou-se, lentamente, MeOH (5 ml). Depois da evaporação de todos os voláteis, recolheu-se o resíduo numa solução de HCl 2N (3 ml) e fez-se o refluxo durante 20 min. Arrefeceu-se a mistura e adicionou-se uma solução de NaOH 2N (3ml). Depois da extracção com AcOEt (50 ml), secou-se a fase orgânica (Na₂SO₄) e evaporou-se até à secagem. A purificação por cromatografia [sílica, eluição com um gradiente de CH₂Cl₂ até 50 % (CH₂Cl₂ /MeOH / NH₄OH aq. = 90:10:1)] originou a base livre do composto do título. Depois do tratamento com uma solução de HCl em MeOH seguido da adição de Et₂O isolou-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco sujo. (0,062 g, 22 %). Pf. > 250 °C (MeOH/Et₂O), EM: m/e = 336 (M+H⁺).

Exemplo 112

Cloridrato de 1-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-1H-pirazole (1:1)

Tratou-se uma solução de 1-(3,4-dicloro-fenil)-3-metil-1H-pirazole (1,4 g, 6,1 mmole) em tetracloreto de carbono com N-bromossuccinimida (1,2 g, 6,8 mmole) e uma quantidade catalítica de 2,2'azobis-(isobutironitrilo). Fez-se o refluxo da mistura durante 2 h, arrefeceu-se, filtrou-se e evaporou-se. Dissolveu-se o resíduo oleoso em DMF (10 ml) e adicionou-se a uma solução de hidreto de sódio (0,32 g, 7,3 mmole, ver exemplo 1), 2-metilimidazole desprotonado (0,60 g, 7,3 mmole) em DMF (10 ml). Depois de se agitar durante 12 h à ta, eliminaram-se todos os voláteis *in vacuo* e dissolveu-se o resíduo obtido em AcOEt. Lava-se a fase orgânica com H₂O (3X), seca-se (Na₂SO₄) e concentra-se. A purificação por cromatografia [sílica, eluição com um gradiente de CH₂Cl₂ até 60 % (CH₂Cl₂ /MeOH / NH₄OH aq. = 90:10:1)] originou a base livre do composto do título (0,98 g, 52 %) sob a forma de um óleo castanho claro. Depois do tratamento com uma solução de HCl em MeOH seguido da adição de Et₂O isolou-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco. Pf. > 204-205 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 306 (M⁺).

Exemplo 113

1-(3,4-Dicloro-fenil)-4-imidazol-1-il-metil)-1H-pirazole

Adicionou-se lentamente hidreto de sódio (0,24 g de uma dispersão a 55 % em óleo mineral, 5,5 mmole) a uma solução de imidazole (0,19 g, 2,8 mmole) em DMF (15 ml). Passados 30 min a 60 °C arrefeceu-se a mistura num banho de gelo e adicionou-se, numa só porção, 4-clorometil-1-(3,4-dicloro-fenil)-1H-

pirazole (0,50 g, 1,9 mmole). Agitou-se a mistura resultante durante 1 h a 20 °C. Depois da evaporação do dissolvente, dissolveu-se o resíduo em AcOEt, lavou-se com H₂O, secou-se (Na₂SO₄) e fez-se uma cromatografia [sílica, eluição com um gradiente de CH₂Cl₂ até 30 % (CH₂Cl₂ /MeOH/ NH₄OH aq. = 90:10:1)] para se obter 0,23 g (41 %) do composto do título. Pf 103-104 °C (iPr₂O), EM: m/e = 293 (M+H⁺).

O exemplo 114 foi preparado de acordo com o processo geral descrito no exemplo 113.

Exemplo 114

1-(3,4-Dicloro-fenil)-4-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-1H-pirazole

Desprotonou-se 2-metilimidazole com hidreto de sódio e depois tratou-se com 4-clorometil-1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazole. O trabalho de extracção e a cromatografia originaram o composto do título sob a forma de um sólido cristalino branco. Pf. 176-177 °C (AcOEt), EM: m/e = 307 (M+H⁺).

Exemplo 115

1-(3,4-Diclorofenil)-4-[1-(1H-imidazol-1-il)-etil]-1H-imidazole e 1-(3,4-diclorofenil)-3-cloro-4-[1-(1H-imidazol-1-il)-etil]-1H-imidazole

Agitou-se uma mistura de 1-[1-(3,4-dicloro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-etanol (0,2 g, 0,78 mmole) e cloreto de tionilo (3 ml, em excesso), à ta, durante 1,5 h. Eliminou-se o dissolvente por meio de uma ligeira corrente de ar. Adicionou-se então imidazole (3,5 g, em excesso) ao resíduo a

90° C durante 30 min. Depois da adição de H₂O (10 ml), extraiu-se a mistura com CH₂Cl₂. Secou-se a fase orgânica (Na₂SO₄) e o dissolvente evaporou-se. A purificação do resíduo por cromatografia (sílica, eluição com CH₂Cl₂ /MeOH / NH₄OH aq. = 140:10:1) originou 1-(3,4-diclorofenil)-4-(1*H*-imidazol-1-il-metil)-1*H*-imidazole (82 mg, 34 %) sob a forma de um sólido castanho claro [EM: m/e=306,1 (M⁺)] em conjunto com um subproduto (1-(3,4-diclorofenil)-3-cloro-4-[1-(1*H*-imidazol-1-il-metil)-1*H*-imidazole, 102 mg, 38 %) sob a forma de um óleo amarelo claro. EM: m/e = 341.1 (M+H⁺).

O exemplo 116 foi preparado de acordo com o processo geral descrito no exemplo 115.

Exemplo 116

1-[1-[1-(3,4-diclorofenil)-1*H*-imidazol-4-il]etil]-2-metil-1*H*-imidazole

A reacção de 1-[1-(3,4-dicloro-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-etanol com cloreto de tionilo seguida do tratamento com 2-metilmidazole levou, após a operação de extracção e a cromatografia, ao composto do título, sob a forma de um sólido castanho claro. EM: m/e = 320.1 (M⁺).

Exemplo 117

1-(3,4-diclorofenil)-4-[1-(1*H*-imidazol-1-il)-1-metiletíl]-1*H*-imidazole

Agitou-se uma mistura de 2-[1-(3,4-dicloro-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-propan-2-ol (150 mg, 0,55 mmole) e tribrometo de boro (1M em CH₂Cl₂, 3 ml), à ta, durante 2 h. Depois da eliminação do dissolvente por meio de uma ligeira corrente de

ar, secou-se o resíduo durante a noite. Adicionou-se imidazole (226 mg, 33,2 mmole) e agitou-se a mistura a 100° C durante 45 min. Depois da adição de H₂O, extraiu-se a mistura com CH₂Cl₂. Depois de se secar a fase orgânica (Na₂SO₄), evaporou-se e purificou-se o resíduo por cromatografia (sílica, eluição primeiro com AcOEt, depois com CH₂Cl₂/MeOH = 95:5) para se obter o composto do título (15 mg, 8 %) sob a forma de um sólido amarelo claro. EM: m/e = 320.0 (M⁺).

Exemplo 118

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 2-metil-1-[[4-[3-(trifluorometil)-fenil]-1*H*-imidazol-2-il]metil]-, (1:2)

Dissolveu-se 1*H*-imidazole, 2-[(2-metil-1*H*-imidazole-1-il)metil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1[[2-trimetilsilil)-etoxi]metil]-1*H*-imidazole (0,034 g, 0,078 mmole) em EtoH (0,8 ml) e tratou-se com HCl 2N (0,86 ml). Fez-se o refluxo da mistura reaccional durante a noite, arrefece-se para a temperatura ambiente e concentrou-se. Recolheu-se o resíduo impuro em AcOEt e agitou-se à ta durante 30 min. A filtração originou cloridrato de 1*H*-imidazole, 2-metil-1-[[4-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-imidazol-2-il]metil]-, (24 mg, 81 %), sob a forma de um sólido amarelo claro, EM: m/e = 307,2 (M+H⁺).

Os exemplos 119 a 122 foram preparados de acordo com o processo geral descrito no exemplo 118.

Exemplo 119

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1*H*-imidazol-2-il]metil]-2-metil-, (1:2)

Preparou-se o composto do título, EM: m/e = 270,1 (M^+) a partir de 4-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-[(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)metil]-1-[[2-trimetilsilil)etoxi]metil-1*H*-imidazole.

Exemplo 120

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[4-(3,4-difluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]metil]-2-metil-, (1:2)

Preparou-se o composto do título, EM: m/e = 275,2 ($M+H^+$) a partir de 4-(3,4-difluorofenil)-2-[(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)metil]-1-[[2-trimetilsilil)etoxi]metil-1*H*-imidazole.

Exemplo 121

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 2-metil-1-[[4-[4-(metiltio)-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]metil]-, (1:2)

Preparou-se o composto do título, EM: m/e = 285,2 ($M+H^+$) a partir de 1*H*-imidazole 2-[(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)metil]-4-[4-(metiltio)fenil]-1-[[2-trimetilsilil)etoxi]metil].

Exemplo 122

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 4-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il-metil)-, (1:2)

Preparou-se o composto do título, EM: m/e = 257,1 ($M+H^+$) a partir de 1*H*-imidazole, 4-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il-metil]-1-[[2-trimetilsilil)etoxi]metil].

Exemplo 123

Cloridrato de 3-(3,4-dicloro-fenil)-5-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-piridina (1:1)

A uma suspensão de hidreto de sódio (17 mg de uma dispersão a 55 % em óleo mineral, 0,39 mmole) em DMF (5 ml) adicionou-se 2-metilimidazole (32 mg, 0,39 mmole). Agitou-se esta mistura durante 1,5 h a 20 °C. No seguimento disto, adicionou-se cloridrato de 3-clorometil-5-(3,4-dicloro-fenil)-piridina (1:1) (100 mg, 0,32 mmole) e trietilamina (78 mg, 0,78 mmole) e aqueceu-se a mistura para 100°C durante 4 h. Depois do arrefecimento, o DMF evaporou-se e fez-se directamente uma cromatografia do resíduo [sílica, eluição com $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / (\text{NH}_3 \text{ 2M em MeOH}) = 85:15$] para se obter a base livre do composto do título sob a forma de um óleo amarelo. Dissolveu-se este material em MeOH, arrefeceu-se para 4 °C com agitação e tratou-se com HCl/EtOH (1,46 M 1,1 eq) durante 15 min. A evaporação do dissolvente e a secagem em vácuo forte a 50 °C durante 2 h originou o composto do título (71 mg, 62 %) sob a forma de um sólido amarelo claro. EM: m/e = 317,1 (M^+).

Os exemplos 124 a 127 foram preparados de acordo com o processo geral descrito no exemplo 123.

Exemplo 124

Cloridrato de 4-(3,4-dicloro-fenil)-2-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-piridina (1:1)

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 317,0 (M^+) sob a forma de um sólido castanho claro (rendimento de 60 %) por meio da reacção de cloridrato de 2-clorometil-3-(3,4-dicloro-

fenil)-piridina (1:1) com 2-metilimidazole, utilizando hidreto de sódio e trietilamina sob a forma de uma base, seguida da formação do sal de cloridrato.

Exemplo 125

Cloridrato de 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-piridina (1:2)

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 317,0 (M^+) sob a forma de um sólido bege (rendimento de 51 %) por meio da reacção de cloridrato de 4-clorometil-2-(3,4-dicloro-fenil)-piridina (1:1) com 2-metilimidazole, utilizando hidreto de sódio e trietilamina sob a forma de uma base, seguida da formação do sal de cloridrato.

Exemplo 126

Cloridrato de 3-(3,4-dicloro-fenil)-1-il-metil-piridina (1:1)

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 304,1 ($M+H^+$) sob a forma de um sólido (rendimento de 56 %) por meio da reacção de cloridrato de 3-clorometil-5-(3,4-dicloro-fenil)-piridina (1:1) com imidazole, utilizando hidreto de sódio e trietilamina sob a forma de uma base, seguida da formação do sal de cloridrato.

Exemplo 127

Cloridrato de 3-(3,4-dicloro-fenil)-5-(2-etil-imidazol-1-il-metil)-piridina (1:1)

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 332,2 ($M+H^+$) sob a forma de um sólido cor de laranja (rendimento de 49 %)

por meio da reacção de cloridrato de 3-clorometil-5-(3,4-dicloro-fenil)-piridina (1:1) com 2-etilimidazole, utilizando hidreto de sódio e trietilamina sob a forma de uma base, seguida da formação do sal de cloridrato.

Exemplo 128

Cloridrato de 5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-3-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-piridina (1:1)

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 292,2 ($M+H^+$) sob a forma de um sólido bege (rendimento de 77 %) por meio da reacção de cloridrato de 3-clorometil-5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-piridina (1:1) com 2-metilimidazole (5 eq.), utilizando hidreto de sódio (3 eq.) como base, seguida da formação do sal de cloridrato.

Exemplo 129

Cloridrato de 3-(4-cloro-fenil)-5-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-piridina (1:1)

Agitou-se uma mistura de 3-bromo-5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridina (120 mg, 0,48 mmole), cloreto de bis(trifenilfosfina)-paládio (II) (10 mg, 0,01 mmole) e KOAc (140 mg, 0,14 mmole) em dioxano (10 ml) durante 1 h a 20 °C. Adicionou-se então ácido 4-clorofenil-borónico (78 mg, 0,05 mmole) e uma solução de Na_2CO_3 2N (1,2 ml) e aqueceu-se a mistura até 100°C durante 7 - 24 h em atmosfera de argon. Depois do arrefecimento, o dissolvente evaporou-se e adicionou-se NaOH 2N (5 ml) e AcOEt. Agitou-se a mistura e separou-se a fase aquosa e voltou a extraír-se com AcOEt, lavaram-se os extractos orgânicos combinados com salmoura, depois secou-se sobre Na_2SO_4 , filtrou-se e evaporou-se. A

cromatografia do resíduo [sílica, eluição com CH_2Cl_2 até 60 % ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{NH}_3$ 2M em MeOH) = 97:3)]. Dissolveu-se este material em MeOH, arrefeceu-se para 4 °C com agitação e tratou-se com HCl/EtOH (1,46 M 1,1 eq) durante 45 min. A evaporação do dissolvente e a secagem em vácuo forte a 50°C durante 2 h originou o composto do título (98 mg, 64 %) sob a forma de um sólido castanho claro. EM: m/e = 284,2 (M^+).

Os exemplos 130 a 142 foram preparados de acordo com o processo geral descrito no exemplo 129.

Exemplo 130

Cloridrato de 3-(3,4-dimetil-fenil)-5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridina (1:1)

Obteve-se o composto do título, EM: m/e 277 (M^+) sob a forma de uma espuma amarela clara (rendimento de 54 %) por meio da reacção de 3-bromo-5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridina com ácido 3,4-dimetilfenil-borónico

Exemplo 131

Cloridrato de 3-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-piridina (1:1)

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 281,1 (M^+) sob a forma de uma espuma castanha clara (rendimento de 63 %) por meio da reacção de 3-bromo-5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridina com ácido 4-fluoro-3-metil-fenil-borónico.

Exemplo 132Cloridrato de 3-(3,4-difluoro-fenil)-5-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-piridina (1:1)

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 286,2 ($M+H^+$) sob a forma de uma espuma amarela clara (rendimento de 85 %) por meio da reacção de 3-bromo-5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridina com ácido 3,4-difluoro-fenil-borónico

Exemplo 133Cloridrato de 3-(4-fluoro-fenil)-5-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-piridina (1:1)

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 268,3 ($M+H^+$) sob a forma de um sólido amarelo claro (rendimento de 90 %) por meio da reacção de 3-bromo-5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridina com ácido 4-fluoro-fenil-borónico

Exemplo 134Cloridrato de 3-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-5-(3-trifluorometil-fenil)-piridina (1:1)

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 318,3 ($M+H^+$) sob a forma de uma espuma bege (rendimento de 74 %) por meio da reacção de 3-bromo-5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridina com ácido 3-trifluorometil-fenil-borónico

Exemplo 135Cloridrato de 3-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (1:1)

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 318,3 ($M+H^+$) sob a forma de um sólido bege (rendimento de 77 %) por meio da reacção de 3-bromo-5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridina com ácido 4-trifluorometil-fenil-borónico

Exemplo 136

Cloridrato de 3-(3-cloro-4-metil-fenil)-5-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-piridina (1:1)

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 298,3 ($M+H^+$) sob a forma de um sólido bege (rendimento de 78 %) por meio da reacção de 3-bromo-5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridina com 2-(3-cloro-4-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]-dioxaborolano

Exemplo 137

Cloridrato de 3-(4-cloro-3-metil-fenil)-5-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-piridina (1:1)

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 298,3 ($M+H^+$) sob a forma de um sólido branco (rendimento de 73 %) por meio da reacção de 3-bromo-5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridina com 2-(4-cloro-3-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]-dioxaborolano

Exemplo 138

Cloridrato de 3-(2,3-di-hidro-benzofuran-5-il)-5-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-piridina (1:1)

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 292,2 ($M+H^+$) sob a forma de uma espuma amarela clara (rendimento de 18 %)

por meio da reacção de 3-bromo-5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridina com 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-2,3-di-hidro-benzofurano.

Exemplo 139

Cloridrato de 3-indan-5-il-5-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-piridina (1:1)

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 289,1 (M^+) sob a forma de um sólido branco (rendimento de 91 %) por meio da reacção de 3-bromo-5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridina com 2-inda-5-il-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]-dioxaborolano

Exemplo 140

Cloridrato de 3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-piridina (1:1)

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 301,1 ($M+H^+$) sob a forma de um sólido amarelo (rendimento de 53 %) por meio da reacção de 3-bromo-5-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-piridina com ácido 3-cloro-4-fluoro-fenil-borónico

Exemplo 141

Cloridrato de 3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-5-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-piridina (1:1)

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 352,3 ($M+H^+$) sob a forma de uma espuma bege (rendimento de 49 %) por meio da reacção de 3-bromo-5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridina com 2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano.

Exemplo 142

Cloridrato de 3-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-5-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-piridina (1:1)

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 336,3 ($M+H^+$) sob a forma de um sólido branco (rendimento de 60 %) por meio da reacção de 3-bromo-5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridina com 2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano.

Exemplo 143

Cloridrato de 1*H*-imidazole e 2-etil-1-[[1-[3-(trifluorometiltio)-fenil]-1*H*-imidazol-4-il]metil]- (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco por meio da reacção de [1-(3-trifluoromethylsulfanil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-etilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Pf. 234-236 °C (MeOH/Et₂O), EM: m/e = 353 ($M+H^+$).

Exemplo 144

Cloridrato de 1*H*-imidazole e 2-metil-1-[[1-3-(trifluorometiltio)-fenil]-1*H*-imidazol-4-il]metil]-, (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco por meio da reacção de [1-(3-trifluoromethylsulfanil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, pri-

meiro com cloreto de tionilo e depois com 2-metilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Pf. 169-170 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 339 (M+H⁺).

Exemplo 145

Cloridrato de 4-imidazol-1-il-metil-1-(3-metilsulfanil-fenil-1H-imidazole (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco por meio da reacção de [1-(3-trifluorometilsulfanil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com imidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Pf. 213-215 °C (MeOH/Et₂O), EM: m/e = 325 (M+H⁺).

Exemplo 146

Cloridrato de 1H-imidazole e 1-[1-[3-(1,1-difluoroetil)-fenil)-1H-imidazol-4-il]metil]-2-etil-, (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco sujo por meio da reacção de {1-[3-(1,1-difluoro-etyl)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-etilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Pf. 130-134 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/z = 317 (M+H⁺).

Exemplo 147

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[1-[3-(1,1-difluoroetil)-fenil]-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-metil-, (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco sujo por meio da reacção de {1-[3-(1,1-difluoro-etyl)-fenil]-1*H*-imidazol-4-il}-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-metilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Pf. > 200 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 303 (M+H⁺).

Exemplo 148

Cloridrato 1-[3-(1,1-difluoroetil)fenil]-4-imidazol-1-il-metil-1*H*-imidazole (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco sujo por meio da reacção de {1-[3-(1,1-difluoro-etyl)-fenil]-1*H*-imidazol-4-il}-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com imidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Mp. > 200 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 303 (M+H⁺).

Exemplo 149

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[-1-[3-(1,1-difluoroetil)-4-fluorofenil]-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-metil-, (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material

cristalino branco sujo por meio da reacção de {1-[3-(1,1-difluoro-etyl)-4-fluorofenil]-1*H*-imidazol-4-il}-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-metilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Mp. > 200 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 321 (M+H⁺).

Exemplo 150

Cloridrato 1-[3-(1,1-difluoroetyl)-4-fluoro-fenil]-4-imidazol-1-ilmetil-1*H*-imidazole (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco sujo por meio da reacção de {1-[3-(1,1-difluoro-etyl)-4fluorofenil]-1*H*-imidazol-4-il}-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com imidazole seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Pf. > 200 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 307 (M+H⁺).

Exemplo 151

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[1-[3-(1,1-difluoroethyl)-4-fluorofenil]-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-etyl-, (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco sujo por meio da reacção de {1-[3-(1,1-difluoro-etyl)-4-fluorofenil]-1*H*-imidazol-4-il}-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-etylimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Mp. > 200 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 335 (M+H⁺).

Exemplo 152

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[1-(3-isopropilfenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-metil-, (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco sujo por meio da reacção de [1-(3-isopropil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-metilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Mp. > 200 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 281 (M+H⁺).

Exemplo 153

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 2-etil-1-[1-(3-isopropilfenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil-, (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco sujo por meio da reacção de [1-(3-isopropil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-etilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Mp. > 200 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 295 (M+H⁺).

Exemplo 154

Cloridrato de 4-imidazol-1-il-metil-1-(3-isopropil-fenil)-1*H*-imidazole (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco sujo por meio da reacção de [1-(3-isopropil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com imidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Mp. 200-206 °C (MeOH/Et₂O), EM: m/e = 267 (M+H⁺).

Exemplo 155

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 2-metil-1-[1-(naftalen-2-il)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-, (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco por meio da reacção de (1-naftalen-2-il)-1*H*-imidazol-4-il)-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-metilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Pf. 247-248 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 288 (M⁺).

Exemplo 156

Cloridrato de 1*H*-Imidazole, 1-[1-(3-bromo-4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-etil-, (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco por meio da reacção de [1-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-etilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Pf. 238-239 °C (MeOH/Et₂O), EM: m/e = 349 (M+H⁺).

Exemplo 157

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[-1-(3-bromo-4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-4-ilmetil]2-metil-, (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco por meio da reacção de [1-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-metilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Pf. 232-233 °C (MeOH / Et₂O) EM: m/e = 335 (M+H⁺).

Exemplo 158

Cloridrato de 1-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-4-imidazol-1-il-metil-1*H*-imidazole (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco por meio da reacção de [1-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com imidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Mp. 229-230 °C (MeOH/Et₂O), EM: m/e = 321 (M+H⁺).

Exemplo 159

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[(1-(3-etilfenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-metil-, (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco sujo por meio da reacção de [1-(3-etil-

fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-metilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Pf. > 250 °C dec. (MeOH/Et₂O), EM: m/e = 267 (M+H⁺).

Exemplo 160

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 2-etil-1-[1-(3-etilfenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil-, (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco sujo por meio da reacção de [1-(3-etilfenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-etilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Pf. > 200 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 281 (M+H⁺).

Exemplo 161

Cloridrato de 1-(3-etil-fenil)-4-imidazol-1-ilmetil-1*H*-imidazole (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco sujo por meio da reacção de [1-(3-etilfenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com imidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Pf. > 190 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 253 (M+H⁺).

Exemplo 162

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[1-(3-ciclopropilfenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-metil-, (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino castanho claro por meio da reacção de [1-(3-ciclopropil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-metilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização da sal de cloridrato Pf. 174-175 °C (MeOH/Et₂O), EM: m/e = 279 (M+H⁺).

Exemplo 163

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[1-(3-difluorometil-4-fluoro-fenil)-1*H*-imidazol-4-ilmetil]-2-metil-, (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco por meio da reacção de [1-(3-difluorometil-4-fluoro-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-metilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização da sal de cloridrato Pf. 223-225 °C dec. (MeOH/Et₂O), EM: m/e = 306 (M⁺).

Exemplo 164

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[1-(3-difluorometil-4-fluoro-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-etil-, (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material

cristalino por meio da reacção de [1-(3-difluorometil-4-fluoro-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-etilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato. Pf. 229-232 °C (MeOH/Et₂O), EM: m/e = 320 (M⁺).

Exemplo 165

Cloridrato de 1-(3-difluorometil-4-fluoro-fenil)-4-imidazol-1-ilmetil-1*H*-imidazole (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco por meio da reacção de [1-(3-difluorometil-4-fluoro-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com imidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização da sal de cloridrato Pf. 239-241 °C (MeOH/Et₂O), EM: m/e = 292 (M⁺).

Exemplo 166

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 2-etil-1-[1-3-(metiltio)fenil]-1*H*-imidazol-4-ilmetil-, (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco sujo por meio da reacção de [1-(3-metilsulfanil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-etilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Pf. > 200 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 299 (M+H⁺).

Exemplo 167

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 2-metil-1-[1-[3-(metiltio)-fenil]-1*H*-imidazol-4-il]metil-, (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco sujo por meio da reacção de [1-(3-metilsulfanil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-metilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Pf. > 200 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 285 (M+H⁺).

Exemplo 168

Cloridrato de 4-imidazol-1-il-metil-1-(3-metilsulfanil-fenil)-1*H*-imidazole (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco sujo por meio da reacção de [1-(3-metilsulfanil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com imidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Pf. > 200 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/z = 271 (M+H⁺).

Exemplo 169

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 2-etil-1-[1-[3-(trifluorometoxi)-fenil]-1*H*-imidazol-4-ilmetil]-, (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material

cristalino branco por meio da reacção de [1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-etilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização da sal de cloridrato. Pf. 237-239 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 336 (M⁺).

Exemplo 170

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 2-metil-1-[1-[3-(trifluorometoxi)-fenil]-1*H*-imidazol-4-il]metil-, (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco por meio da reacção de [1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-metilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização da sal de cloridrato. Pf. 221-223 °C (MeOH/Et₂O), EM: m/e = 322 (M⁺).

Exemplo 171

Cloridrato de 4-imidazol-1-il-metil-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1*H*-imidazole (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco por meio da reacção de [1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com imidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização da sal de cloridrato. Pf. 233-234 °C (MeOH/Et₂O), EM: m/e = 308 (M⁺).

Exemplo 172

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 2-metil-1-[1-(3-vinilfenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-, (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco por meio da reacção de [1-(3-vinil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-metilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização da sal de cloridrato. Pf. 207-208 °C (MeOH/Et₂O), EM: m/e = 265 (M+H⁺).

Exemplo 173

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[1-(3-clorofenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-metil-, (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco sujo por meio da reacção de [1-(3-clorofenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-metilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato. Pf. > 200 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 273 (M+H⁺).

Exemplo 174

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[1-(3-clorofenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-etil-, (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material

cristalino branco sujo por meio da reacção de [1-(3-clorofenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-etilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato. Pf. > 200 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 287 (M+H⁺).

Exemplo 175

Cloridrato de 1-(3-cloro-fenil)-4-imidazol-1-ilmetil-1*H*-imidazole (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco sujo por meio da reacção de [1-(3-clorofenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com imidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato. Pf. > 200 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 259 (M+H⁺).

Exemplo 176

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[1-(3-iodofenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-metil-, (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco sujo por meio da reacção de [1-(3-iodofenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-metilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato. Pf. > 222 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 365 (M+H⁺).

Exemplo 177

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 2-etil-1-[1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil]-1*H*-imidazol-5-il]metil-, (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco por meio da reacção de [1-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-etilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização da sal de cloridrato. Pf. 243-244 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 338 (M⁺).

Exemplo 178

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-metil-, (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco por meio da reacção de [1-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-metilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização da sal de cloridrato. Pf. > 250 °C (MeOH / Et₂O) EM: m/e = 325 (M+H⁺).

Exemplo 179

Cloridrato de 1-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-4-imidazol-1-ilmetil-1*H*-imidazole (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco por meio da reacção de [1-(3-fluoro-5-

trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com imidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização da sal de cloridrato. Pf. 233-234 °C (MeOH / Et₂O) EM: m/e = 310 (M⁺).

Exemplo 180

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[1-[3-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-metil-, (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco por meio da reacção de [1-(3-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-metilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização da sal de cloridrato. Pf. 246-247 °C (MeOH / Et₂O) EM: m/e = 337 (M+H⁺).

Exemplo 181

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 2-etil-1-[[1-[3-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-1*H*-imidazol-5-il]metil]-, (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco por meio da reacção de [1-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-etilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização da sal de cloridrato. Pf. 245-246 °C (MeOH / Et₂O) EM: m/e = 350 (M⁺).

Exemplo 182

Cloridrato de 4-imidazol-1-il-metil-1-(3-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazole (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco por meio da reacção de [1-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com imidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização da sal de cloridrato. Pf. 244-246 °C (MeOH / Et₂O) EM: m/e = 322 (M⁺).

Exemplo 183

Cloridrato de 1H-imidazole, 1-[1-(3-terc-butilfenil)-1H-imidazol-4-ilmetil]-2-metil,- (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco sujo por meio da reacção de [1-(3-terc-butil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-metilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato. Pf. > 200 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 295 (M+H⁺).

Exemplo 184

Cloridrato de 1H-imidazole, 1-[1-(3-terc-butilfenil)-1H-imidazol-4-il]metil]-2-etil-, (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material

cristalino castanho claro por meio da reacção de [1-(3-terc-butil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-etilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato. Pf. 205 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 309 (M+H⁺).

Exemplo 185

Cloridrato de 1-(3-terc-butil-fenil)-4-imidazol-1-ilmetil-1*H*-imidazole (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco sujo por meio da reacção de [1-(3-terc-butil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com imidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Mp. > 2000 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 281 (M+H⁺).

Exemplo 186

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[1-[3-cloro-4-trifluorometoxi]-fenil]-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-metil-, (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco por meio da reacção de [1-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-metilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Mp. 221-222 °C (MeOH / Et₂O) EM: m/e = 357 (M+H⁺).

Exemplo 187

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[1-(3-cloro-4-trifluorometoxi)-fenil]-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-etyl-, (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco por meio da reacção de [1-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-etylimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Mp. > 250 °C (MeOH / Et₂O) EM: m/e = 370 (M⁺).

Exemplo 188

Cloridrato de 1-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-4-imidazol-1-ilmetil-1*H*-imidazole (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco por meio da reacção de [1-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com imidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato. Mp. 212-213 °C (MeOH / Et₂O) EM: m/e = 342 (M⁺).

Exemplo 189

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[1-[3-(difluorometoxi)fenil]-1*H*-imidazol-2-etyl-, (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco por meio da reacção de [1-(3-

difluorometoxi-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-etilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato, Mp. 216-217 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 319 (M+H⁺).

Exemplo 190

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[1-(3-difluorometoxifenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-metil-, (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco por meio da reacção de [1-(3-difluorometoxi-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-metilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Mp. 220-222 °C (MeOH/Et₂O), EM: m/e = 305 (M+H⁺).

Exemplo 191

Cloridrato de 1-(3-difluorometoxi-fenil)-4-imidazol-1-il-metil-1*H*-imidazole (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco por meio da reacção de [1-(3-difluorometoxi-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com imidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Mp. 205-206 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 291 (M+H⁺).

Exemplo 192

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[1-(3-bromofenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-metil-, (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino castanho claro por meio da reacção de [1-(3-bromofenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-metilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Mp. 205-207 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 317 (M+H⁺).

Exemplo 193

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[1-(3-difluorometil)-fenil]-1*H*-imidazol-4-ilmetil]-2-etil,- (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco por meio da reacção de [1-(3-difluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-etilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Mp. 219-220 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 303 (M+H⁺).

Exemplo 194

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[1-(3-difluorometil)-fenil]-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-metil-, (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco por meio da reacção de [1-(3-difluorometil-

fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-metilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Mp. 195-196 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 289 (M+H⁺).

Exemplo 195

Cloridrato de 1-(3-difluorometil-fenil)-4-imidazol-1-ilmetil-1*H*-imidazole (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco por meio da reacção de [1-(3-difluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com imidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Mp. 216-217 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 275 (M+H⁺).

Exemplo 196

Cloridrato de {1-[1-(3,4-dicloro-fenil)-1*H*-imidazol-4-il-metil]-1*H*-imidazol-2-il}-metil-amina (1:1)

Agitou-se 1-[1-(3,4-dicloro-fenil)-1*H*-imidazol-4-il-metil]-1*H*-imidazole-2-ilamina (0,7 g, 2,3 mmole) em ortoformato de trietilo (10 ml), à temperatura de refluxo durante 2 h. A mistura reacional evaporou-se até à secagem, dissolveu-se em etanol (10 ml) e arrefeceu-se num banho de gelo. Adicionou-se boro-hidreto de sódio (0,091 g, 2,4 mmole) e deixou-se a mistura reacional atingir, lentamente, 20 °C. Passadas 18 h, adicionou-se AcOEt e salmoura e separou-se a fase orgânica, secou-se (Na₂SO₄) e concentrou-se. Depois da cromatografia [sílica, eluição com um gradiente de CH₂Cl₂ até 100 % (CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH aq. = 90:10:1)] obteve-se a base

livre do composto do título. Cristalizou sob a forma de um sal de cloridrato branco sujo (0,25 g, 16 %). Pf. > 250 °C (MeOH/Et₂O), EM: m/e = 322 (M+H⁺).

Exemplo 197

Cloridrato de [3-(3,4-dicloro-fenil)-5-(2-metilamino-imidazol-1-ilmetil)-3H-imidazol-4-il]metanol (1:1)

Agitou-se uma solução de {1-[1-(3,4-dicloro-fenil)-1H-imidazol-4-ilmetil]-1H-imidazole-2-il}-metil-amina (0,60 g, 1,7 mmole) em ácido acético (7 ml) e formaldeído aquoso (2 ml de uma solução a 37 %), a 20 °C durante 96 h. A mistura reaccional evaporou-se até à secagem, e fez-se a cromatografia [sílica, eluição com um gradiente de CH₂Cl₂ até 50 % (CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH aq. = 90:10:1)] para se obter a base livre do composto do título. Cristalizou sob a forma de um sal de cloridrato branco sujo (0,030g, 5 %). Pf. > 180 °C dec. (MeOH/Et₂O), EM: m/e = 352 (M+H⁺).

Exemplo 198

Cloridrato de 1H-imidazole, 1-[[1-(3-bromo-5-fluorofenil)-1H-imidazol-4-ilmetil]-2-metil-, (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco sujo por meio da reacção de [1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-metilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Mp. > 200 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 335 (M+H⁺).

Exemplo 199

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[1-(3-bromo-5-fluorofenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-etyl-, (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco sujo por meio da reacção de [1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-etylimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Mp. > 200 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 349 (M+H⁺).

Exemplo 200

Cloridrato de 1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-4-imidazol-1-il-metil-1*H*-imidazole (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco sujo por meio da reacção de [1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com imidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Mp. > 200 °C dec. (MeOH/Et₂O), EM: m/e = 321 (M+H⁺).

Exemplo 201

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-etyl-, (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco por meio da reacção de [1-(2,2-difluoro-

benzo[1,3]dioxol-5-il)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-etilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Mp. 237-239 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 333 (M+H⁺).

Exemplo 202

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[1-2,2-difluoro-1,3-benzo-dioxol-5-il)-1*H*-imidazol-4-ilmetil]-2-metil-, (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco por meio da reacção de [1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-metilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Mp. > 250 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 319 (M+H⁺).

Exemplo 203

Cloridrato de 1-[[2,2-difluoro-benzo[1,3]-dioxol-5-il)-4-imidazol-1-ilmetil-1*H*-imidazole (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco por meio da reacção de [1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com imidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Mp. 245-246 °C (MeOH/Et₂O), EM: m/e = 319 (M+H⁺).

Exemplo 2042-[4-(2-Metil-imidazol-1-ilmetil)-imidazol-1-il]-quinolina

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco sujo por meio da reacção de (1-quinolin-2-il-1*H*-imidazol-4-il)-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-metilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização da base livre Pf. 160 °C (AcOEt/ hexano), EM: m/e = 290 (M+H⁺).

Exemplo 2052-[4-(2-Etil-imidazol-1-ilmetil)-imidazol-1-il]-quinolina

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco sujo por meio da reacção de (1-quinolin-2-il-1*H*-imidazol-4-il)-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-etilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização da base livre Mp. > 80 °C dec. (AcOEt/ hexano), EM: m/e = 304 (M+H⁺).

Exemplo 2062-(4-Imidazol-1-ilmetil)-imidazol-1-il)-quinolina

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco sujo por meio da reacção de (1-quinolin-2-il-1*H*-imidazol-4-il)-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com imidazole e hidreto de sódio seguido de

cromatografia e cristalização da base livre Pf. > 1500 °C dec. (AcOEt/ hexano), EM: m/e = 276 (M+H⁺).

Exemplo 207

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[1-(3-cloro-4-trifluorometil-tio)-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-etyl,- (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco por meio da reacção de [1-(3-cloro-4-trifluoromethylsulfanil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-etylimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Pf. 214-215 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 387 (M+H⁺).

Exemplo 208

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[1-(3-cloro-4-trifluorometil-tio)-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-metil,- (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco por meio da reacção de [1-(3-cloro-4-trifluoromethylsulfanil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-metilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Pf. 195-198 °C (MeOH / Et₂O) EM: m/e = 373 (M+H⁺).

Exemplo 209

Cloridrato de 1-(3-cloro-4-trifluoromethylsulfanil-fenil)-4-imidazol-1-ilmetil-1H-imidazol (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco por meio da reacção de [1-(3-cloro-4-trifluoromethylsulfanil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com imidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Pf. 244-245 °C (MeOH/Et₂O), EM: m/e = 359 (M+H⁺).

Exemplo 210

3-[4-(2-Etil-imidazol-1-ilmetil)-imidazol-1-il]-quinolina

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco sujo por meio da reacção de (1-quinolin-3-il-1H-imidazol-4-il)-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-etilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização da base livre Pf. 132-136 °C (AcOEt/ hexano), EM: m/e = 304 (M+H⁺).

Exemplo 211

3-[4-(2-Metil-imidazol-1-ilmetil)-imidazol-1-il]-quinolina

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco sujo por meio da reacção de (1-quinolin-3-il-1H-imidazol-4-il)-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-metilimidazole e hidreto de sódio seguido de

cromatografia e cristalização da base livre Pf. 168-172 °C (AcOEt/ hexano), EM: m/e = 290 (M+H⁺).

Exemplo 212

5-Cloro-2-[4-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-imidazol-1-il]-piridina

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco sujo por meio da reacção de [1-(5-cloro-piridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-metilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização da base livre Pf. 192-196 °C (AcOEt/ hexano), EM: m/e = 274 (M+H⁺).

Exemplo 213

5-Cloro-2-[4-(2-etil-imidazol-1-ilmetil)-imidazol-1-il]-piridina

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco sujo por meio da reacção de [1-(5-cloro-piridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-etilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização da base livre, Pfp. 182-185 °C (AcOEt/ hexano), EM: m/e = 288 (M+H⁺).

Exemplo 214

Cloridrato de 3-[4-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-imidazol-1-il]-isoquinolina (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco sujo por meio da reacção de (1-isoquinolin-3-il-1*H*-imidazol-4-il)-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-metilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Pf. > 250 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 290 (M+H⁺).

Exemplo 215

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 2-etil-1-[1-[4-(trifluorometoxi)-fenil]-1*H*-imidazol-4-il]metil-, (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco por meio da reacção de [1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-etilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Pf. 216-218 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 337 (M+H⁺).

Exemplo 216

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 2-metil-1-[1-[4-(trifluorometoxi)-fenil]-1*H*-imidazol-4-il]metil-, (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco por meio da reacção de [1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-metilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do

sal de cloridrato Pf. 231-233 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 323 (M+H⁺).

Exemplo 217

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[1-(1-bifenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-metil-, (1:2)

Tratou-se uma suspensão de 1*H*-imidazole, 1-[[1-(3-iodofenil)-1*H*-imidazole-4-il]metil]-2-metil] (0,20 g, 0,55 mmole) em tolueno (10 ml) (em atmosfera de Ar) com tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0,023 g, 0,03 mmole). Passados 30 min, adicionou-se uma solução de ácido fenilborónico (0,080 g, 0,66 mmole) e K₂CO₃ aquoso 2M (2,0 ml). Fez-se o refluxo da mistura reacional durante 2 h e depois extraiu-se com acetato de etilo e H₂O. Secou-se a fase orgânica (Na₂SO₄), concentrhou-se e fez-se uma cromatografia [sílica, eluição com um gradiente de CH₂Cl₂ até 30 % (CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH aq.= 90:10:1)]. Obteve-se a base livre do composto do título sob a forma de um óleo incolor (0,13 g, 75 %). Cristalizou sob a forma do sal de cloridrato branco. Pf. 241-243 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 315 (M+H⁺).

Exemplo 218

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 2-etil-1-[[1-4-(trifluorometil-tio)-fenil]-1*H*-imidazol-4-il]metil-, (-1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino amarelo claro por meio da reacção de [1-(4-trifluoromethylsulfanil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-etilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do

sal de cloridrato Pf. 183-185 °C (MeOH/Et₂O), EM: m/e = 352 (M⁺).

Exemplo 219

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 2-metil-1-[[1-[4-(trifluorometil-tio)-fenil]-1*H*-imidazol-4-il]metil]-, (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco por meio da reacção de [1-(4-trifluoromethylsulfanil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-metilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização do sal de cloridrato Pf. 249-250 °C (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 339 (M+H⁺).

Exemplo 220

6-[4-(2-Metil-imidazol-1-ilmetil)-imidazol-1-il]-quinolina

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco sujo por meio da reacção de (1-quinolin-6-il-1*H*-imidazol-4-il)-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-metilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização da base livre Pf. > 125 °C dec. (AcOEt/ hexano), EM: m/e = 290 (M+H⁺).

Exemplo 221

6-[4-(2-Etil-imidazol-1-ilmetil)-imidazol-1-il]-quinolina

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco sujo por meio da reacção de (1-quinolin-6-il-1*H*-imidazol-4-il)-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-etilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização da base livre Pf. > 79 °C dec. (AcOEt/ hexano), EM: m/e = 304 (M+H⁺).

Exemplo 222

8-[4-(2-Metil-imidazol-1-ilmetil)-imidazol-1-il]-quinolina

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco sujo por meio da reacção de (1-quinolin-8-il-1*H*-imidazol-4-il)-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-metilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização da base livre Pf. 150-154 °C (AcOEt/ hexano), EM: m/e = 290 (M+H⁺).

Exemplo 223

8-[4-(2-Etil-imidazol-1-ilmetil)-imidazol-1-il]-quinolina

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 10, obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco sujo por meio da reacção de (1-quinolin-8-il-1*H*-imidazol-4-il)-metanol, primeiro com cloreto de tionilo e depois com 2-etilimidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e cristalização da base livre Pf. 78-81 °C (AcOEt/ hexano), EM: m/e = 304 (M+H⁺).

Exemplo 224

Cloridrato de 1-(1-benzo[1,3]-dioxol-5-il-1H-imidazol-4-ilmetil)-1H-imidazol-2-ilamina (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 104, fez-se reagir 1-[1-(1,3-benzodioxol-5-il)-1H-imidazol-4-il]-metil]-2-nitro- com ferro em ácido acético. Depois da filtração, evaporação e da cromatografia, isolou-se o composto do título sob a forma de uma base livre. Converteu-se no seu sal de cloridrato amarelo claro. Pf. > 245 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 284 (M+H⁺).

Exemplo 225

3-(3-Difluorometil-4-fluoro-fenil)-5-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-piridina

Obteve-se o composto do título, de acordo com o exemplo 129 (DMF em vez de dioxano, 4 h, 100 °C) sob a forma de um sólido castanho claro (rendimento de 73 %) por meio da reacção de 2-(3-difluorometil-4-fluoro-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano com (3-bromo-5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridina. EM: m/e = 318,3 (M+H⁺).

Exemplo 226

3-[3-(1,1-Difluoro-etil)-fenil]-5-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-piridina

Obteve-se o composto do título, de acordo com o exemplo 129 (DMF em vez de dioxano, 4 h, 100 °C) sob a forma de um óleo castanho claro (rendimento de 70 %) por meio da reacção de 2-[3-(1,1-difluoro-etil-fenil)-fenil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano com 3-bromo-5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridina. EM: m/e = 314,3 (M+H⁺).

Exemplo 227

3-(3-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-5-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-piridina

Obteve-se o composto do título, de acordo com o exemplo 129 (DMF em vez de dioxano, 4 h, 100 °C) sob a forma de um sólido castanho claro (rendimento de 67%) por meio da reacção de 2-(3-fluoro-5-trifluorometil-4fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano com 3-bromo-5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridina. EM: m/e = 336,3 ($M+H^+$).

Exemplo 228

3-[3-(1,1-Difluoro-etil)-4-fluoro-fenil]-5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridina

Obteve-se o composto do título, de acordo com o exemplo 129 (DMF em vez de dioxano, 4 horas, 100 °C) sob a forma de um óleo castanho claro (rendimento de 73%) por meio da reacção de 2-[3-(1,1-difluoro-etil)-4-fluoro-fenil]-fenil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano com 3-bromo-5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridina. EM: m/e = 332,3 ($M+H^+$).

Exemplo 229

1H-Imidazole, 2-ciclopropil-1-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il]metil]-

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 1, obteve-se o composto do título por meio da reacção de 4-clorometil-1-(3,4-dicloro-fenil)-1H-imidazole com 2-ciclopropil-1H-imidazole e hidreto de sódio seguido de cromatografia e para

se obter o composto do título sob a forma de um óleo amarelo. EM: m/e = 334 ($M+H^+$).

Exemplo 230

Cloridrato de 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-metil-2-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-1H-imidazole (1:1)

Dissolveu-se 5-bromo-1-metil-2-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-1H-imidazole (0,1 g, 0,392 mmole) em tolueno (4 ml) e MeOH (0,8 ml), tratou-se com Na_2CO_3 2N (0,2 ml), ácido 4-fluoro-3-metilfenilborónico (0,078 g, 0,510 mmole) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0,023 g, 0,020 mmole). Fez-se o refluxo da mistura reaccional em árgon durante 12 h, depois arrefeceu-se para a temperatura ambiente e secou-se com Na_2SO_4 . Depois da filtração e evaporação do dissolvente, fez-se uma cromatografia do resíduo (sílica, eluição com CH_2Cl_2 /MeOH = 95:5). Dissolveu-se o produto em MeOH, arrefeceu-se para 0 °C e tratou-se com HCl / éter. A evaporação do dissolvente e a secagem em vácuo forte originou o composto do título (0,11 g, 88 %) sob a forma de um sólido amarelo claro. EM: m/e = 285,2 ($M+H^+$).

Exemplo 231

Cloridrato de 5-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-2-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-1H-imidazole (1:1)

Dissolveu-se 5-bromo-1-metil-2-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-1H-imidazole (0,1 g, 0,392 mmole) em DMF (1,5 ml) tratou-se com K_2CO_3 (0,1 g, 0,784 mmole), 2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (0,148 g, 0,510 mmole) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0,047 g, 0,040 mmole). Aqueceu-se a mistura reaccional a 100

°C em árgon durante 12 h, depois arrefeceu-se para a temperatura ambiente e secou-se com Na_2SO_4 . Depois da filtração e evaporação do dissolvente, fez-se uma cromatografia do resíduo (silica, eluição com CH_2Cl_2 /MeOH = 95:5). Dissolveu-se o produto em MeOH, arrefeceu-se para 0 °C e tratou-se com HCl / éter. A evaporação do dissolvente e a secagem em vácuo forte originou o composto do título (0,089 g, 88 %) sob a forma de um sólido castanho claro. EM: m/e = 339,2 (M^+).

Exemplo 232

Cloridrato de 5-(4-cloro-3-metil-fenil)-1-metil-2-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-1H-imidazole (1:1)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 231, obteve-se o composto do título a partir de 5-bromo-1-metil-2-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-1H-imidazole e 2-(4-cloro-3-metil-fenil)-4,4,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano. EM: m/e = 300,1 (M^+).

Exemplo 233

Cloridrato de 2-[5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina (1:2)

Preparou-se este composto de acordo com um processo descrito na referência seguinte:

S. Wagaw; S. L. Buchwald; J. Org. Chem. 1996, 61, 7240-7241.

Dissolveu-se 3-bromo-5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridina (0,1 g, 0,397 mmole) em tolueno (1 ml) e tratou-se

sucessivamente com 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina (61 μ l, 0,476 mmol), terc.-butóxido de sódio (53 mg, 0.556 mmole), complexo de Pd2(dba)3 e clorofórmio (8,2 mg, 0,0079 mmole) e R(+) -BINAP (10 mg, 0,0159 mmole). Aqueceu-se a mistura reaccional a 70 °C em árgon durante 6 h, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e parou-se a reacção com água. Extraiu-se a camada aquosa 3 vezes com acetato de etilo. Secaram-se os extractos combinados sobre Na_2SO_4 , filtrou-se e eliminou-se o dissolvente *in vacuo*. Fez-se a cromatografia do resíduo (sílica, eluição com $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} = 95 : 05$) Dissolveu-se o produto em MeOH, arrefeceu-se para 0 °C e tratou-se com HCl / éter. A evaporação do dissolvente e a secagem em vácuo forte originou o composto do título (0,09 g, 60 %) sob a forma de uma espuma amarela. EM (ESI $^-$): m/e = 305,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Processos para a preparação de produtos intermédios

Exemplo 234

Ácido 1-(3,4-dicloro-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico

Fez-se o refluxo de uma mistura de 3,4-dicloroanilina (24,3 g, 150 mmole), ortoformato de trietilo (24,0 g, 162 mmole), nitroacetato de etilo (20,0 g, 150 mmole) e ácido acético (1 ml) durante 1 h. Depois da adição de mais ortoformato de trietilo (300 ml, 1,8 mole), pó de ferro (25,1 g, 450 mmole) e ácido acético (300 ml, 5,2 mole), fez-se o refluxo da mistura durante 5h. Durante este tempo, adicionou-se mais pó de ferro (25,1 g, 450 mmole) em 3 porções. Arrefeceu-se a mistura para 60°C e adicionou-se AcOEt (1 L). Depois de um refluxo durante 10 min., filtrou-se o precipitado e concentrou-se o filtrado. O ácido acético residual foi eliminado azeotropicamente por co-evaporação com tolueno (500 ml). Dissolveu-se o resíduo cristalino em

dioxano (300 ml), adicionou-se uma solução 2N de NaOH (300 ml) e carvão (aproximadamente 10 g). Fez-se o refluxo da mistura durante 2 h, filtrou-se e arrefeceu-se 5 °C. Adicionou-se uma solução de HCl (37 %) até a precipitação estar completa. A filtração e a secagem originaram o composto do título (25,8 g, 67 %) sob a forma de um material cristalino castanho claro. Pf. > 235 °C dec. (H₂O), EM: m/e = 255 [(M-H)⁻].

Os exemplos 235 a 262 foram preparados de acordo com o processo geral descrito no exemplo 234.

Exemplo 235

Ácido 1-(4-cloro-3-metil-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico

Obteve-se o composto do título, EM: m/e=236 (M⁺), Pf. 231-236 °C (H₂O/dioxano), sob a forma de um material cristalino branco sujo, por meio da reacção de 4-cloro-3-metilanilina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguida do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina.

Exemplo 236

Ácido 1-indano-5-il-1*H*-imidazole-4-carboxílico

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 227 [(M-H)⁻], Pf. 243-251 °C (H₂O/dioxano), sob a forma de um material cristalino branco sujo, por meio da reacção de 5-aminoindano com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguida do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina.

Exemplo 237Ácido 1-(3,4-dimetil-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 216 (M^+), Pf.> 250 °C (H_2O /dioxano), sob a forma de um material cristalino branco sujo, por meio da reacção de 3,4-dimetilanilina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguida do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina.

Exemplo 238Ácido 1-*p*-tolil-1*H*-imidazole-4-carboxílico

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 202 (M^+), Pf. > 250 °C (DMF), sob a forma de um material cristalino cor-de-rosa, por meio da reacção de *p*-toluidina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguida do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina.

Exemplo 239Ácido 1-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 219 [(M-H)⁻], Pf. 192-198 °C (H_2O /dioxano), sob a forma de um material cristalino branco sujo, por meio da reacção de 4-fluoro-3-metilanilina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguida do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina.

Exemplo 240Ácido 1-(4-metilsulfanil-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 233 [(M-H)⁻], Pf. 233-245 °C (H₂O/dioxano), sob a forma de um material cristalino vermelho, por meio da reacção de 4-(metiltio)anilina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguida do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina.

Exemplo 241Ácido 1-(3-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 256 (M⁺), Pf. 233-245 °C (H₂O/DMF), sob a forma de um material cristalino cor de laranja, por meio da reacção de 3-(trifluorometil)anilina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguida do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina.

Exemplo 242Ácido 1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 274 (M⁺), Pf. 188-193 °C (H₂O/dioxano), sob a forma de um material cristalino branco sujo, por meio da reacção de 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguida do tratamento

com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina.

Exemplo 243

Ácido 1-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazole-4-carboxílico

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 274 (M^+), Pf. > 250 °C ($H_2O/dioxano$), sob a forma de um material cristalino branco sujo, por meio da reacção de 3-fluoro-4-(trifluorometil)anilina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguida do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina.

Exemplo 244

Ácido 1-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazole-4-carboxílico

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 269 [(M-H)⁻], Pf. > 233 °C dec. ($H_2O/dioxano$), sob a forma de um material cristalino branco sujo, por meio da reacção de 4-metil-3-(trifluorometil)anilina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguida do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina.

Exemplo 245

Ácido 1-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-1H-imidazole-4-carboxílico

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 252 (M^+), Pf. 232-236 °C (H_2O /dioxano), sob a forma de um material cristalino vermelho claro, por meio da reacção de 4-cloro-3-metoxi-anilina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguida do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina.

Exemplo 246

Ácido 1-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-1H-imidazole-4-carboxílico

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 236 (M^+), Pf. > 182 °C (H_2O /dioxano), sob a forma de um material cristalino castanho claro, por meio da reacção de 4-fluoro-3-metoxi-anilina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguida do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina.

Exemplo 247

Ácido 1-(4-cloro-fenil)-1H-imidazole-4-carboxílico

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 222 (M^+), Pf.> 250 °C (DMF/ H_2O), sob a forma de um material cristalino cor-de-rosa, por meio da reacção de 4-cloroanilina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguida do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina.

Exemplo 248

Ácido 1-benzo-[1,3]-dioxol-5-il-1H-imidazole-4-carboxílico

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 232 (M^+), Pf.> 250 °C (H_2O /dioxano), sob a forma de um material cristalino cinzento, por meio da reacção de 3,4-metilenodioxianilina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguida do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina.

Exemplo 249

Ácido 1-(3-fluoro-4-metil-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 220 (M^+), Pf.> 250 °C (H_2O /dioxano), sob a forma de um material cristalino branco sujo, por meio da reacção de 3-fluoro-4-metilanilina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguida do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina.

Exemplo 250

Ácido 1-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 252 (M^+), Pf. 224-226 °C (H_2O /dioxano), sob a forma de um material cristalino branco, por meio da reacção de 3-cloro-4-metoxianilina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguida do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina.

Exemplo 251

Ácido 1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 239 [(M-H)⁻], Pf. 234-238 °C (H₂O/dioxano), sob a forma de um material cristalino amarelo claro, por meio da reacção de 4-cloro-2-fluoroanilina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguida do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina.

Exemplo 252

Ácido 1-(4-bromo-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 266 (M⁺), Pf.> 250 °C (H₂O/dioxano), sob a forma de um material cristalino amarelo claro, por meio da reacção de 4-bromoanilina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguida do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina.

Exemplo 253

Ácido 1-(4-difluorometoxi-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 253 [(M-H)⁻], Pf. 218-225 °C (H₂O/dioxano), sob a forma de um material cristalino branco, por meio da reacção de 4-difluorometoxianilina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguida do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina.

Exemplo 254

Ácido 1-(4-benziloxi-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 293 [(M-H)⁻], Pf. 238-243 °C dec. (H₂O/dioxano), sob a forma de um material cristalino branco sujo, por meio da reacção de 4-benziloxianilina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguida do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina.

Exemplo 255

Ácido 1-(3-metoxi-4-metil-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 232 (M⁺), Pf. 226-230 °C (H₂O/dioxano), sob a forma de um material cristalino cor-de-rosa, por meio da reacção de 3-metoxi-4-metilanilina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguida do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina.

Exemplo 256

Ácido 1-(4-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 256 (M⁺), Pf. > 250 °C (H₂O/dioxano), sob a forma de um material cristalino amarelo claro, por meio da reacção de 4-(trifluorometil)-anilina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguida do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina.

Exemplo 257Ácido 1-(1,3-di-hidro-isobenzofuran-5-il)-1*H*-imidazole-4-carboxílico

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 230 (M^+), Pf. 245-247 °C (DMF/H₂O), sob a forma de um material cristalino castanho claro, por meio da reacção de 1,3-di-hidro-5-isobenzofuranamina (preparada de acordo com T.Y. Shen et al., J. Med. Chem., 1978, 21, 965) com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguida do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina.

Exemplo 258Ácido 1-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 236 (M^+), Pf.> 182 °C (H₂O/dioxano), sob a forma de um material cristalino castanho claro, por meio da reacção de 4-fluoro-3-metoxianilina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguida do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina.

Exemplo 259Ácido 1-fenil-1*H*-imidazole-4-carboxílico

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 188 (M^+), Pf. 220-221 °C (DMF/H₂O) sob a forma de um material cristalino branco por meio da reacção de anilina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguida do

tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina.

Exemplo 260

Ácido 1-(4-metoxi-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 218 (M^+), Pf. > 240 °C dec. (H_2O /dioxano), sob a forma de um material cristalino castanho claro, por meio da reacção de *p*-anisidina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguida do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina.

Exemplo 261

Ácido 1-(3-metoxi-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 218 (M^+), Pf. 196-201 °C (H_2O /dioxano), sob a forma de um material cristalino vermelho claro, por meio da reacção de *m*-anisidina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguida do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina.

Exemplo 262

Ácido 1-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 286 (M^+), Pf. > 141 °C dec. (H_2O /dioxano), sob a forma de um material cristalino castanho claro, por meio da reacção de 4-metoxi-3-(trifluorometil)anilina com ortoformato de trietilo,

nitroacetato de etilo e ácido acético, seguida do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina.

Exemplo 263

Éster etílico do ácido 1-(3,4-dicloro-fenil)-5-metil-1H-imidazole-4-carboxílico e éster etílico do ácido 3-(3,4-dicloro-fenil)-5-metil-3H-imidazole-4-carboxílico

Agitou-se, a 20 °C, durante 48 h, uma suspensão de ácido 3,4-diclorofenilborónico (8,22 g, 43,1 mmole), 4-metil-5-imidazolecarboxilato de etilo (6,64 g, 43,1 mmole) e acetato de cobre (II) (7,83 g, 43,1 mmole) em CH_2Cl_2 (86 ml). Filtraram-se todos os sólidos, diluiu-se a fase orgânica com AcOEt (500 ml) e agitou-se com uma solução aquosa saturada de sal de Seignette. Depois da filtração e da evaporação fez-se a cromatografia do resíduo (sílica, eluição com um gradiente de hexano a AcOEt) para se obter 2,8 g (22 %) de éster etílico do ácido 3-(3,4-dicloro-fenil)-5-metil-3H-imidazole-4-carboxílico [Pf. 135-136 °C (AcOEt / hexano), EM: m/e = 298 (M^+)] e 1,0 g (8 %) de éster etílico do ácido 1-(3,4-dicloro-fenil)-5-metil-1H-imidazole-4-carboxílico [PF. 163-164 °C (AcOEt / hexano), EM: m/e = 298 (M^+)].

Exemplo 264

[1-(3,4-Dicloro-fenil)-1H-imidazole-4-il]-metanol

Tratou-se ácido 1-(3,4-dicloro-fenil)-1H-imidazole-4-carboxílico (20,0 g, 77,8 mmole) com um complexo 1M de BH_3 THF (100 ml) e fez-se o refluxo durante 2 h. Arrefeceu-se a mistura para 5 °C e adicionou-se lentamente MeOH (20 ml). Depois da evaporação de todos os voláteis recolheu-se o

resíduo fez-se o refluxo durante 2 h. Depois da filtração, tratou-se, lentamente, a fase aquosa quente com uma solução de NaOH 2N até ao pH 10. Depois de se arrefecer, o composto do título cristaliza sob a forma de um material branco (12,2 g, 65 %). Pf. 146-147 °C (H₂O), EM: m/e = 242 (M⁺).

Os exemplos 265 a 292 foram preparados de acordo com o processo geral descrito no exemplo 264.

Exemplo 265

[1-(4-Cloro-3-metil-fenil)-1*H*-imidazole-4-il]-metanol

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 222 (M⁺), Pf. 126-133 °C (H₂O), sob a forma de um material cristalino castanho claro, por meio da reacção de ácido 1-(4-cloro-3-metil-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico com complexo de BH₃ THF seguido de uma purificação hidrolítica.

Exemplo 266

(1-Indan-5-il-1*H*-imidazole-4-il)-metanol

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 214 (M⁺), Pf. 128-133 °C (H₂O), sob a forma de um material cristalino castanho claro, por meio da reacção de ácido 1-indan-5-il-1*H*-imidazole-4-carboxílico com complexo de BH₃ THF seguido de uma purificação hidrolítica.

Exemplo 267

[1-(3,4-Dimetil-fenil)-1*H*-imidazole-4-il]-metanol

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 202 (M^+), Pf. 110-116 °C (H_2O), sob a forma de um material cristalino branco sujo, por meio da reacção do ácido 1-(3,4-dimetil-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico com complexo de BH_3 THF seguido de uma purificação hidrolítica.

Exemplo 268

(1-*p*-Tolil-1*H*-imidazole-4-il)-metanol

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 188 (M^+), Pf. 101-102°C (H_2O), sob a forma de um material cristalino branco sujo, por meio da reacção de ácido 1-*p*-tolil-1*H*-imidazole-4-carboxílico com complexo de BH_3 THF seguido de uma purificação hidrolítica.

Exemplo 269

[1-(4-Fluoro-3-metil-fenil)-1*H*-imidazole-4-il]-metanol

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 206 (M^+), Pf. 138-144 °C (H_2O), sob a forma de um material cristalino branco sujo, por meio da reacção de ácido 1-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico com complexo de BH_3 THF seguido de uma purificação hidrolítica.

Exemplo 270

[1-(4-Metilsulfanil-fenil)-1*H*-imidazole-4-il]-metanol

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 220 (M^+), Pf. 108-114 °C (H_2O), sob a forma de um material cristalino, castanho claro, por meio da reacção de ácido 1-(4-

metilsulfanil-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico com complexo de BH₃ THF seguido de uma purificação hidrolítica.

Exemplo 271

[1-(3-Trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazole-4-il]-metanol

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 242 (M⁺), Pf. 96-100 °C (H₂O), sob a forma de um material cristalino branco, por meio da reacção de ácido 1-(3-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico com complexo de BH₃ THF seguido de uma purificação hidrolítica.

Exemplo 272

[1-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazole-4-il]-metanol

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 260 (M⁺), Pf. 142-146 °C (H₂O), sob a forma de um material cristalino branco, por meio da reacção de ácido 1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico com complexo de BH₃ THF seguido de uma purificação hidrolítica.

Exemplo 273

[1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazole-4-il]-metanol

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 260 (M⁺), Pf. 142-144 °C (H₂O), sob a forma de um material cristalino branco, por meio da reacção de ácido 1-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico com complexo de BH₃ THF seguido de uma purificação hidrolítica.

Exemplo 274

[1-(4-Metil-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazole-4-il]-metanol

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 257 ($M+H^+$), Pf. 116-119 °C (H_2O), sob a forma de um material cristalino branco, por meio da reacção de ácido 1-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazole-4-carboxílico com complexo de BH_3 THF seguido de uma purificação hidrolítica.

Exemplo 275

[1-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-1H-imidazole-4-il]-metanol

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 238 (M^+), Pf. 116-119 °C (H_2O), sob a forma de um material cristalino branco, por meio da reacção de ácido 1-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-1H-imidazole-4-carboxílico com complexo de BH_3 THF seguido de uma purificação hidrolítica.

Exemplo 276

[1-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-1H-imidazole-4-il]-metanol

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 222 (M^+), Pf. 174-177 °C (H_2O), sob a forma de um material cristalino branco sujo, por meio da reacção de ácido 1-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-1H-imidazole-4-carboxílico com complexo de BH_3 THF seguido de uma purificação hidrolítica.

Exemplo 277

[1-(4-Cloro-fenil)-1H-imidazole-4-il]-metanol

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 208 (M^+), Pf. 115-116 °C (AcOEt), sob a forma de um material cristalino branco, por meio da reacção de ácido 1-(4-cloro-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico com complexo de BH_3 THF seguido de uma purificação hidrolítica.

Exemplo 278

(1-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1*H*-imidazole-4-il)-metanol

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 218 (M^+), Pf. 150-157 °C (H₂O), sob a forma de um material cristalino branco, por meio da reacção de ácido 1-benzo[1,3]-dioxol-5-il-1*H*-imidazole-4-carboxílico com complexo de BH_3 THF seguido de uma purificação hidrolítica.

Exemplo 279

[1-(3-fluoro-4-metil-fenil)-1*H*-imidazole-4-il]-metanol

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 206 (M^+), Pf. 115-122 °C (H₂O), sob a forma de um material cristalino amarelo claro, por meio da reacção de ácido 1-(3-fluoro-4-metil-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico com complexo de BH_3 THF seguido de uma purificação hidrolítica.

Exemplo 280

[1-(3-Cloro-3-metoxi-fenil)-1*H*-imidazole-4-il]-metanol

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 238 (M^+), Pf. 133-138 °C (H₂O), sob a forma de um material cristalino branco sujo, por meio da reacção de ácido 1-(3-cloro-4-

metoxi-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico com complexo de BH₃ THF seguido de uma purificação hidrolítica.

Exemplo 281

[1-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-1*H*-imidazole-4-il]-metanol

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 226 (M⁺), Pf. 120-130 °C (H₂O), sob a forma de um material cristalino branco sujo, por meio da reacção de ácido 1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico com complexo de BH₃ THF seguido de uma purificação hidrolítica.

Exemplo 282

[1-(4-Bromo-fenil)-1*H*-imidazole-4-il]-metanol

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 252 (M⁺), Pf. 132-139 °C (H₂O), sob a forma de um material cristalino amarelo claro, por meio da reacção de ácido 1-(4-bromo-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico com complexo de BH₃ THF seguido de uma purificação hidrolítica.

Exemplo 283

[1-(4-Difluorometoxi-fenil)-1*H*-imidazole-4-il]-metanol

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 240 (M⁺), Pf. 66-72 °C (H₂O), sob a forma de um material cristalino castanho claro, por meio da reacção de ácido 1-(4-difluorometoxi-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico com complexo de BH₃ THF seguido de uma purificação hidrolítica.

Exemplo 284[1-(4-Benziloxi-fenil)-1*H*-imidazole-4-il]-metanol

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 280 (M^+), Pf. 151-152 °C (AcOEt), sob a forma de um material cristalino branco, por meio da reacção de ácido 1-(4-benziloxi-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico com complexo de BH_3 THF seguido de uma purificação hidrolítica.

Exemplo 285[1-(3-Metoxi-4-metoxi-fenil)-1*H*-imidazole-4-il]-metanol

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 218 (M^+), Pf. 141-147°C (H_2O), sob a forma de um material cristalino branco, por meio da reacção de ácido 1-(3-metoxi-4-metil-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico com complexo de BH_3 THF seguido de uma purificação hidrolítica.

Exemplo 286[1-(4-Trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazole-4-il]-metanol

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 242 (M^+), Pf. 153-156 °C (H_2O), sob a forma de um material cristalino branco sujo, por meio da reacção de ácido 1-(4-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico com complexo de BH_3 THF seguido de uma purificação hidrolítica.

Exemplo 2871-(1,3-Di-hidro-isobenzofuran-5-il)-1*H*-imidazole-4-il]metanol

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 216 (M^+), Pf. 161-165 °C (AcOEt), sob a forma de um material cristalino branco sujo, por meio da reacção de ácido 1-(1,3-di-hidro-isobenzofuran-5-il)-1*H*-imidazole-4-carboxílico com complexo de BH_3 THF seguido de uma purificação hidrolítica.

Exemplo 288

[1-(3-Fluoro-4-metoxi-fenil)-1*H*-imidazole-4-il]-metanol

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 222 (M^+), Pf. 112-120 °C (CH₂Cl₂ / iPr₂O), sob a forma de um material cristalino branco, por meio da reacção de ácido 1-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico com complexo de BH_3 THF seguido de uma purificação hidrolítica.

Exemplo 289

[(1-Fenil-1*H*-imidazole-4-il]-metanol

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 174 (M^+), Pf. 116-118 °C (H₂O), sob a forma de um material cristalino branco, por meio da reacção de ácido 1-fenil-1*H*-imidazole-4-carboxílico com complexo de BH_3 THF seguido de uma purificação hidrolítica.

Exemplo 290

[1-(4-Metoxi-fenil)-1*H*-imidazole-4-il]-metanol

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 204 (M^+), Pf. 107-109 °C (AcOEt), sob a forma de um material cristalino branco, por meio da reacção de ácido 1-(4-metoxi-fenil)-1*H*-

imidazole-4-carboxílico com complexo de BH_3 THF seguido de uma purificação hidrolítica.

Exemplo 291

[1-(3-Metoxi-fenil)-1*H*-imidazole-4-il]-metanol

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 204 (M^+), Pf. 80-85 °C (AcOEt/hexano), sob a forma de um material cristalino branco, por meio da reacção de ácido 1-(3-metoxi-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico com complexo de BH_3 THF seguido de uma purificação hidrolítica.

Exemplo 292

[1-(4-Metoxi-3-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazole-4-il]-metanol

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 272 (M^+), Pf. 147-150 °C (H_2O), sob a forma de um material cristalino branco sujo, por meio da reacção de ácido 1-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico com complexo de BH_3 THF seguido de uma purificação hidrolítica.

Exemplo 293

[1-(3-Cloro-4-metil-fenil)-1*H*-imidazole-4-il]-metanol

De acordo com o exemplo 234, fez-se reagir 3-cloro-4-metilanilina (21,5 g, 150 mmole) com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguida do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina. O ácido isolado (10,0 g) foi directamente reduzido de acordo com o exemplo 264, por meio

da reacção com complexo de BH_3 THF seguido de uma purificação hidrolítica e obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido cristalino branco (5,2 g, 16 %). Pf. 126-133 °C (AcOEt / hexano), EM: m/e = 222 (M^+). Os exemplos 294 a 297 foram preparados de acordo com o processo geral descrito no exemplo 293.

Exemplo 294

[1-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazole-4-il]-metanol

Fez-se reagir 3-trifluorometil-4-cloroanilina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguida do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina. O ácido isolado foi directamente reduzido com o complexo de BH_3 THF seguido de uma purificação hidrolítica e obteve-se o composto do título, Pf. 148-153 °C (AcOEt / iPr₂O), EM: m/e = 276 (M^+), sob a forma de um material cristalino branco

Exemplo 295

[1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-1*H*-imidazole-4-il]-metanol

Fez-se reagir 3-cloro-4-fluorocianilina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguida do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina. O ácido isolado foi directamente reduzido com o complexo de BH_3 THF seguido de uma purificação hidrolítica e obteve-se o composto do título, Pf. 130-135 °C (H₂O), EM: m/e = 226 (M^+), sob a forma de um material cristalino branco sujo.

Exemplo 296(1-Bifenil-4-il-1*H*-imidazole-4-il)-metanol

Fez-se reagir 4-fenilanilina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguida do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina. O ácido isolado foi directamente reduzido com o complexo de BH_3 THF seguido de uma purificação hidrolítica e obteve-se o composto do título, Pf. 173-177 °C (CH_2Cl_2 / $i\text{Pr}_2\text{O}$), EM: $m/e = 250$ (M^+), sob a forma de um material cristalino amarelo

Exemplo 297[1-(4-Isopropil-3-metil-fenil)-1*H*-imidazole-4-il]-metanol

Fez-se reagir 4-isopropil-3-metilanilina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguida do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina. O ácido isolado foi directamente reduzido com o complexo de BH_3 THF seguido de uma purificação hidrolítica e obteve-se o composto do título, Pf. 98-102 °C (CH_2Cl_2 / $i\text{Pr}_2\text{O}$), EM: $m/e = 230$ (M^+), sob a forma de um sólido cristalino amarelo

Exemplo 298[1-(3,4-Dicloro-fenil)-5-metil-1*H*-imidazole-4-il]-metanol

A uma solução de éster etílico do ácido 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-imidazole-4-carboxílico (0,82 g, 77,8 mmole) em THF (27 ml) adicionou-se, em porções, hidreto de alumínio e lítio (0,21 g, 5,4 mmole) mantendo $T < 10$ °C.

Agitou-se a mistura num banho de gelo durante 2 h, depois adicionou-se, lentamente 1 ml de uma solução aquosa saturada de Seignette. Depois da diluição com AcOEt (100 mL), filtrou-se a mistura, concentrou-se e fez-se a cromatografia [sílica, eluição com gradiente de CH₂Cl₂ até 80 % (CH₂Cl₂ / MeOH = 9:1)]. Obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido cristalino branco (0,46 g, 66 %). Pf. 174-175 °C (CH₂Cl₂ / iPr₂O), EM: m/e = 256 (M⁺).

Exemplo 299

4-Clorometil-1-(3,4-dicloro-fenil)-1H-imidazole

Num banho de gelo, adicionou-se, lentamente, cloreto de tionilo (39,5 ml, em excesso) a [1-(3,4-diclorofenil)-1H-imidazole-4-il]-metanol (9,6 g, 39,5 mmole). Agitou-se a mistura resultante durante 24 h. Depois da evaporação, tritura-se o resíduo oleoso com éter e obteve-se 10,12 g (86 %) do sal de cloridrato do composto do título, sob a forma de um sólido branco sujo. Para se obter a base livre, o sal foi cuidadosamente neutralizada com NaOH aquoso (2N) e extraiu-se com AcOEt. Secou-se a fase orgânica (Na₂SO₄) e concentrou-se para se obter 8,43 g (95 %) do composto do título sob a forma de um sólido branco sujo. Pf. 146-147 °C dec. (AcOEt / hexano), EM: m/e = 260 (M⁺).

Exemplo 300

1H-Imidazole, 1-[[1-(3,4-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il]-metil]-2-nitro-,

Dissolveu-se 4-clorometil-1-(3,4-dicloro-fenil)-1H-imidazole (2,0 g, 7,5 mmole) em DMF (25 ml), adicionou-se 2-nitroimidazole (1,0 g, 8,8 mmole) e carbonato de césio (1,43

g, 4,4 mmole) e agitou-se a mistura resultante a 70 °C durante 3 h. Depois da evaporação do dissolvente, dissolveu-se o resíduo em AcOEt e lavou-se com H₂O. Secou-se a fase orgânica (Na₂SO₄), concentrhou-se e fez-se uma cromatografia [sílica, eluição com um gradiente de CH₂Cl₂ até 50 % (CH₂Cl₂ / MeOH = 9:1)] para se obter 2,48g (98 %) do composto do título sob a forma de um sólido branco sujo. Pf. 130-131 °C dec. (CH₂Cl₂ / iPr₂O), EM: m/e = 291 [(M-NO₂)⁺].

Exemplo 301

1H-imidazole, 1-[1-(4-cloro-3-metilfenil)-1H-imidazol-4-il]-metil]-2-nitro-,

De acordo com o exemplo 299, fez-se reagir [1-(4-cloro-3-metil-fenil)-1H-imidazole-4-il]-metanol com cloreto de tionilo e o 4-clorometil-1-(4-cloro-3-metilfenil)-1H-imidazole que se obteve reagiu directamente como o seu sal de cloridrato. Assim, tal como descrito para o exemplo 300, a reacção do sal de cloridrato de 4-clorometil-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-1H-imidazole com 2-nitroimidazole originou, depois da evaporação e da operação de extracção, ao produto impuro, foi purificado por cromatografia. Pf. 147-148 °C (CH₂Cl₂ / hexano), EM: m/e = 271 [(M-NO₂)⁺]. Os exemplos 302 e 303 foram preparados de acordo com o processo geral descrito no exemplo 301.

Exemplo 302

1H-imidazole, 1-[1-(4-metilfenil)-1H-imidazol-4-il]metil]-2-nitro-

Tratou-se (1-p-tolil-1H-imidazole-4-il)-metanol com cloreto de tionilo, depois com 2-nitroimidazole e carbonato

de césio. Depois da evaporação, da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido branco. Pf. 147-148 °C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPr}_2\text{O}$), EM m/e = 237 [$(\text{M}-\text{NO}_2)^+$].

Exemplo 303

1H-Imidazole, 2-nitro-1-[(1-fenil-1H-imidazol-4-il)metil]-

Tratou-se [(1-fenil-1H-imidazole-4-il)-metanol com cloreto de tionilo, depois com 2-nitroimidazole e carbonato de césio. Depois da evaporação, da operação de extracção e da cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido branco. Pf. 126-127 °C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPr}_2\text{O}$), EM m/e = 223 [$(\text{M}-\text{NO}_2)^+$].

Exemplo 304

Amida do ácido 1-(3,4-dicloro-fenil)-1H-imidazole-4-carboxílico

Adicionou-se carbonildi-imidazole (0,49 g, 3 mmole) a uma suspensão de ácido 1-(3,4-dicloro-fenil)-1H-imidazole-4-carboxílico (0,64 g, 2,5 mmole) em DMF (10 ml). Passada 1 h a 60 °C, arrefeceu-se a mistura reacional para a ta, adicionou-se amónia aquosa (25 %, 20 ml) e agitou-se continuamente durante 12 h. Depois adicionou-se H_2O (100 ml) e filtrou-se o produto precipitado. A recristalização em EtOH originou o composto do título sob a forma de cristais branco sujo. Pf. 224 -245°C (EtOH), EM: m/e = 255 (M^+).

Exemplo 305

Fumarato de 1-(3,4-dicloro-fenil)-1H-imidazole-4-metanamina (1:1)

Tratou-se amida do ácido 1-(3,4-dicloro-fenil)-1H-imidazole-4-carboxílico (4,32 g, 16,9 mmole) com um complexo 1M de BH_3 THF (100 ml) e fez-se o refluxo durante 6 h. Arrefeceu-se a mistura para 5 °C e adicionou-se lentamente MeOH (50 ml). Depois da evaporação de todos os voláteis recolheu-se o resíduo em HCl 6N (30 ml) e fez-se o refluxo durante 15 min. Filtrou-se a mistura reaccional, tratou-se, lentamente, com NaOH 6N (30 ml) e extraiu-se com ACOEt (3 x 200 ml). Secou-se a fase orgânica (Na_2SO_4), concentrou-se e fez-se a cromatografia do produto impuro obtido [sílica, eluição com CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH aq. = 90:10:1] para se obter a base livre do composto do título sob a forma de uma massa semi-sólida castanha (2,62 g, 64 %). Depois do tratamento com uma quantidade equimolar de ácido fumárico, isolou-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco. Pf. 176-177 °C (MeOH / Et_2O), EM m/e = 241 (M^+) .

Exemplo 306

N-[1-(3,4-Dicloro-fenil)-1H-imidazole-4-il]-acetamida

A uma solução de 1-(3,4-dicloro-fenil)-1H-imidazole-4-metanamina (0,20 g, 0,83 mmole) em THF (30 ml) adicionou-se trietrilamina (0,079 g, 0,78 mmole) e cloreto de acetilo (0,082 mg, 1,0 mmole). Agitou-se a mistura reaccional à ta durante 12 h. Depois da evaporação do dissolvente, dissolveu-se o resíduo em ACOEt e lavou-se com H_2O . Secou-se a fase orgânica (Na_2SO_4), concentrou-se e fez-se a cromatografia do

produto impuro obtido [sílica, eluição com CH_2Cl_2 até 100 % ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9:1$)]. Obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco (0,17 g, 74 %). Pf. 177-180 °C ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), EM: m/e = 284 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Exemplo 307

N-[1-(3,4-Dicloro-fenil)-1H-imidazole-4-il-metil]-tio-acetamida

A uma suspensão de N-[1-(3,4-dicloro-fenil)-1H-imidazol-4-ilmetil]-acetamida (1,1 g, 3,7 mmole) em 1,2 dimetoxietano (11 ml) adicionou-se reagente de Lawesson (0,82 g, 2,0 mmole) e fez-se o refluxo da mistura durante 90 min. Depois da adição de uma solução saturada de NaHCO_3 (50 ml) e extracção com CH_2Cl_2 (3 x 100 ml), secaram-se as fases orgânicas combinadas (Na_2SO_4), concentrhou-se e fez-se a cromatografia do produto impuro obtido [sílica, eluição com um gradiente de CH_2Cl_2 até 100 % ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9:1$)]. Obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino castanho (0,75 g, 68 %). Pf. 166-170 °C ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), EM: m/e = 299 (M^+).

Exemplo 308

1-[1-(3,4-Dicloro-fenil)-1H-imidazole-4-il]-1H-imidazole-2-carbaldeído

Dissolveu-se 4-clorometil-1-(3,4-dicloro-fenil)-1H-imidazole (1,31 g, 7,5 mmole) em DMF (10 ml), adicionou-se 2-imidazolecarbaldeído (0,48 g, 5,0 mmole) e carbonato de célio (0,82 g, 2,5 mmole) e agitou-se a mistura resultante a 60 °C durante 12 h. Depois da evaporação do dissolvente, dissolveu-se o resíduo em AcoEt e lavou-se com H_2O . Secou-se

a fase orgânica (Na_2SO_4), concentrhou-se e fez-se uma cromatografia [sílica, eluição com um gradiente de CH_2Cl_2 até 100 % (CH_2Cl_2 / MeOH = 9:1)] para se obter 0,98 g (61 %) do composto do título sob a forma de um sólido branco sujo. Pf. 130-131 °C (CH_2Cl_2 / iPr₂O), EM: m/e = 320 (M^+).

Exemplo 309

[1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-metil-1H-pirazole e 1-(3,4-dicloro-fenil)-5-metil-1H-pirazole]

Tratou-se uma solução de 3,4-diclorofenil-hidrazina (4,27 g, 20,0 mmole) em EtOH (50 ml) e H₂O (50 ml) com acetal dimetílico de 3-oxobutiraldeído (2,64 g, 20,0 mmole) e fez-se o refluxo durante 1 h. Eliminou-se o álcool *in vacuo* e extraiu-se o resíduo aquoso com AcOEt (2x 150 ml). Secou-se a fase orgânica (Na_2SO_4), filtrou-se e evaporou-se. Fez-se a cromatografia do óleo remanescente (sílica, eluição com gradiente de hexano até 10 (hexano / AcOEt = 1:1)] para se obter 3,01 g (66 %) de 1-(3,4-dicloro-fenil)-3-metil-1H-pirazole [Pf. 57-58 °C (AcOEt / hexano), EM: m/e = 226 (M^+)] sob a forma de cristais branco sujo e 1,32 g (29 %) de 1-(3,4-dicloro-fenil)-5-metil-1H-pirazole [Pf. 46-47 °C (hexano), EM: m/e = 226 (M^+)] sob a forma de cristais brancos.

Exemplo 310

4-Clorometil-1-(3,4-dicloro-fenil)-1H-pirazole

Tratou-se ácido 1-(3,4-dicloro-fenil)-1H-pirazole-4-carboxílico (3,0 g, 12 mmole) (US 5064851) com um complexo 1M de BH₃ THF (50 ml) e fez-se o refluxo durante 90 min. Arrefeceu-se a mistura para 5°C e adicionou-se lentamente

MeOH (50 ml). Depois da evaporação de todos os voláteis recolheu-se o resíduo em HCl a 25 % (50 ml) e fez-se o refluxo durante 15 min. Depois da filtração, arrefeceu-se a fase aquosa num banho de gelo e tratou-se, lentamente, com uma solução de NaOH a 28 % (50 ml). O composto do título cristaliza sob a forma de um material amarelo claro (2,6 g, 86 %). Pf. 66-67 °C (H₂O), EM: m/e = 260 (M⁺).

Exemplo 311

1-(3,4-dicloro-fenil)-1*H*-imidazole-4-carbaldeído

Tratou-se uma solução de [1-(3,4-dicloro-fenil)-1*H*-imidazole-4-il]-metanol (10,8 g, 44,3 mmole) numa mistura de THF (270 ml) e H₂O (30 ml) com óxido de manganês (IV) (5 g, 57,5 mmole) e fez-se o refluxo da mistura durante 4 h. Adicionou-se uma segunda porção de óxido de manganês (IV) (1,5 g) e fez-se o refluxo continuamente durante 1,5 h. Filtrou-se a mistura sobre Celite e lavou-se o resíduo com MeOH. Adicionou-se tolueno ao filtrado e eliminou-se a água azeotropicamente. Recolheu-se o resíduo castanho em CH₂Cl₂ e, após o repouso, formaram-se cristais brancos. A filtração originou 1-(3,4-dicloro-fenil)-1*H*-imidazole-4-carbaldeído (2,5 g, 25 %). EM (ESI⁻): m/e = 240,0 (M⁺).

Exemplo 312

1-[1-(3,4-Dicloro-fenil)-1*H*-imidazole-4-il]-etanol

A uma solução de iodeto de metilo e magnésio em éter (3 M, 13,7 ml, 41,1 mmole) e éter (40 ml), adicionou-se, em porções, 1-(3,4-dicloro-fenil)-1*H*-imidazole-4-carbaldeído (2,58 g, 10,7 mmole). Adicionou-se então lentamente THF (50 ml) e agitou-se continuamente durante 1 h à temperatura de

refluxo. Depois da adição de cloreto aquoso de amónio (saturado, 30 ml) extraiu-se a mistura com AcOEt. Secou-se a fase orgânica (Na_2SO_4) e evaporou-se para se obter 1-[1-(3,4-diclorofeniyl)-1*H*-imidazol-4-il]-etanol (2,56 g, 93 %) sob a forma de um sólido castanho claro. EM (ESI⁻): m/e = 257,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Exemplo 313

Éster metílico do ácido 1-(3,4-dicloro-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico

Fez-se o refluxo, durante 3 h, de uma mistura de ácido 1-(3,4-dicloro-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico (7,0 g, 27 mmole), metanol (150 ml) e ácido sulfúrico conc. (25 ml). Concentrou-se então a mistura até ~80 ml e adicionou-se uma solução de carbonato de sódio (60g) em H_2O a 0 °C (500 ml). A extracção com CH_2Cl_2 , a secagem da fase orgânica e a evaporação do dissolvente, originaram um resíduo castanho que, após trituração em éter originou o composto do título, (6,0 g, 81 %) sob a forma de um sólido castanho claro. EM: m/e = 269.9 (M^+).

Exemplo 314

2-[1-(3,4-Dicloro-fenil)-1*H*-imidazole-4-il]-popan-2-ol

Em analogia com o exemplo 312, tratou-se éster metílico do ácido 1-(3,4-dicloro-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico (1,5 g, 5,53 mmole) com um excesso de iodeto de metilo e magnésio. Depois da purificação por extracção, obteve-se o composto do título (1,3 g, 86 %). EM: m/e = 270,1 (M^+).

Exemplo 315

1H-Imidazole, 2-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-4-[3-(trifluorometil)-fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-

Dissolveu-se 1H-imidazole, 4-iodo-2-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]- (0,080 g, 0,191 mmole) em tolueno (4 ml) e MeOH (0,8 ml) e tratou-se com Na₂CO₃ 2N (0,2 ml), ácido 3-(trifluorometil)-fenilborónico (0,049 g, 0,248 mmole) e tetraquis-(trifenilfosfina)paládio (0,0114 g, 0,0095 mmole). Fez-se o refluxo da mistura reacional em árgon durante 150 h, depois arrefeceu-se para a temperatura ambiente e secou-se (Na₂SO₄). Depois da filtração e evaporação do dissolvente, fez-se uma cromatografia do resíduo (sílica, eluição com CH₂Cl₂/MeOH = 95:5) para se obter o composto do título (0,036 g, 43 %) sob a forma de um óleo castanho. EM: m/e = 437,4 (M+H⁺).

Os exemplos 316 a 319 foram preparados de acordo com o processo geral descrito no exemplo 315.

Exemplo 316

1H-Imidazole, 4-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-

Preparou-se o composto do título, EM: m/e = 400,2 (M⁺) a partir de 1H-Imidazole, 4-iodo-2-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]- e ácido metil-fenilborónico.

Exemplo 317

1H-Imidazole, 4-(3,4-difluorofenil)-2-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-

Preparou-se o composto do título, EM: m/e = 404,2 (M^+) a partir de 1H-imidazole, 4-iodo-2-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]- e ácido difluorofenilborônico.

Exemplo 318

1H-Imidazole, 2-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-4-[(metiltio)-fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-

Preparou-se o composto do título, EM: m/e = 414,2 (M^+) a partir de 1H-imidazole, 4-iodo-2-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]- e ácido metiltiofenilborônico.

Exemplo 319

1H-Imidazole, 4-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-(1H-imidazol-1-il)metil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-

Preparou-se o composto do título, EM: m/e = 387.3 ($M+H^+$) a partir de 1H-imidazole, 2-(1H-imidazol-1-ilmetil)-4-iodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]- e ácido 4-fluoro-3-metilfenilborônico.

Exemplo 320

1H-Imidazole, 4-iodo-2-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-

Dissolveu-se [4-iodo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-imidazole-2-il]-metanol (1,0 g, 2,8 mmole) e tetrabromometano (1,3 g, 4,0 mmole) em THF (10,0 ml) e arrefeceu-se para 0 °C. Adicionou-se, em porções, trifenilfosfina (1,07 g, 3,95 mmole) durante um período de 30 min. Agitou-se a mistura reaccional a 0 °C durante 1 h para se obter uma suspensão branca. Num segundo frasco fez-se uma suspensão de hidreto de sódio (0,615 g, 14,1 mmole, 55 % em óleo mineral) em DMF (20 ml) e arrefeceu-se para 0 °C. Adicionou-se, em porções, 2-metilimidazole (1,16 g, 14,1 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 60 °C durante 30 min., em arrefeceu-se para 0 °C e tratou-se com a suspensão anterior. Passadas 2 h de agitação à ta, parou-se a reacção com NaHCO₃ saturado (50 ml). Extraiu-se a camada aquosa 3 vezes com acetato de etilo. Secaram-se os extractos combinados sobre Na₂SO₄, filtrou-se e eliminou-se o dissolvente *in vacuo*. Fez-se uma cromatografia do resíduo (sílica, eluição com CH₂Cl₂/MeOH = 97:3) para se obter o composto do título (0,835 g, 71 %) sob a forma de um óleo castanho. EM: m/e = 419,0 (M+H⁺).

O exemplo 321 foi preparado de acordo com o processo geral descrito no exemplo 320.

Exemplo 321

1*H*-Imidazole, (2-1*H*-imidazol-1-ilmetil)-4-iodo-1-[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]-

Preparou-se o composto do título, EM: m/e = 405,3 (M+H⁺) a partir de [4-iodo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-imidazol-2-il]-metanol e imidazole.

Exemplo 322

[4-Iodo-1-(2-trimetilsilanil-etoxi-metil)-1H-imidazole-2-il]-metanol

Dissolveu-se [4-iodo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carbaldeído (4,6 g, 13,1 mmole) em etanol (50 ml) em árgon. Adicionou-se boro-hidreto de sódio (0,514 g, 13,1 mmole) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 45 min. Adicionou-se H₂O (200 ml). Extraiu-se a camada aquosa 3 vezes com acetato de etilo. Secaram-se os extractos combinados sobre Na₂SO₄, filtrou-se e eliminou-se o dissolvente *in vacuo*. Recolheu-se o resíduo impuro em hexano e agitou-se à ta. A filtração originou (4-iodo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-metanol (4,0 g, 87 %) sob a forma de um sólido branco. EM: m/e = 354,0 (M⁺).

Exemplo 323

[4-Iodo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carbaldeído

Arrefeceu-se para -78 °C uma solução de 4,5-di-iodo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole (8,86 g, 44,3 mmole) numa mistura de THF anidro (110 ml) em atmosfera de árgon e tratou-se, gota a gota com n-butil-lítio (13,5 ml, 21,65 mmole, 1,6 M em hexano). Passadas 10 minutos de agitação a -78 °C e 30 minutos a -45 °C, arrefeceu-se a mistura reaccional para -78 °C e tratou-se uma vez com DMF (10 mL). Deixou-se a mistura aquecer até à temperatura ambiente e adicionou-se NH₄Cl saturado (150 ml). Extraiu-se a camada aquosa 2 vezes com acetato de etilo. Secaram-se os extractos combinados sobre Na₂SO₄, filtrou-se e eliminou-se o dissolvente *in vacuo*. Fez-se uma cromatografia do resíduo

(sílica, eluição com hexano/AcOEt = 98:2) para se obter o composto do título (5,18 g, 75 %) sob a forma de um óleo amarelo claro. EM: m/e = 352,1 (M^+).

Exemplo 324

[4,5-Di-iodo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole]

Adicionou-se 4,5-di-iodoimidazole (preparado de acordo com D.S. Carver, S.D. Lindell, e E.A. Saville-Stones, Tetrahedron, 1997, 53, 42, 14481-14496) (10,1 g, 31,6 mmole), em porções, a uma suspensão de hidreto de sódio à temperatura ambiente (1,38 g, 31,6 mmole, a 55 % em óleo mineral) em DMF anidro (45 ml). Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 90 min, depois arrefeceu-se para 0 °C e tratou-se lentamente com uma solução de cloreto de 2-(trimetilsilil)-etoximetilo (6,81 ml, 34,7 mmole) em DMF (10 ml). Depois de 2 h de agitação a 0 °C, verteu-se a mistura reaccional numa mistura de H₂O (200 ml) e AcOEt (50 ml). Filtrou-se a mistura e extraiu-se o licor-mãe 3 vezes com AcOEt. Secaram-se os extractos combinados sobre Na₂SO₄, filtrou-se e eliminou-se o dissolvente *in vácuo*. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia (sílica, eluição com hexano/AcOEt = 9:1) para se obter o composto do título (9,44 g, 66,4%) sob a forma de um óleo amarelo claro. EM: m/e = 450,0 (M^+).

Exemplo 325

Cloridrato de 3-clorometil-5-(3,4-dicloro-fenil)-piridina (1:1)

Agitou-se uma solução de [5-(3,4-dicloro-fenil)-piridina-3-il]-metanol (470 mg, 1,9 mmole) em cloreto de tionilo (4,9 ml) a 20 °C durante 15 h. A evaporação do

cloreto de tionilo e a secagem em vácuo forte a 50 °C durante 2 h originou o composto do título (558 mg, 98 %) sob a forma de um sólido amarelo claro. EM: m/e = 271,0 (M^+).

Os exemplos 326-328 foram preparados de acordo com o processo geral descrito no exemplo 325.

Exemplo 326

Cloridrato de 2-clorometil-3-(3,4-dicloro-fenil)-piridina (1:1)

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 271,0 (M^+) sob a forma de uma espuma castanha clara (rendimento de 99 %) por meio da reacção de [4-(3,4-dicloro-fenil)-piridin-2-il]-metanol com cloreto de tionilo a 20 °C durante 15 h.

Exemplo 327

Cloridrato de 4-clorometil-2-(3,4-dicloro-fenil)-piridina (1:1)

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 271,0 (M^+) sob a forma de uma espuma castanha clara (rendimento de 100 %) por meio da reacção de [2-(3,4-dicloro-fenil)-pyridino-4-il]-metanol com cloreto de tionilo a 20 °C durante 1 h.

Exemplo 328

Cloridrato de 3-clorometil-5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-piridina (1:1)

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 245,1 (M^+) sob a forma de um sólido amarelo (rendimento de 98%) por meio da

reacção de [5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-piridin-3-il]-metanol (1:1) com cloreto de tionilo a 20 °C durante 1 h e depois à temperatura de refluxo.

Exemplo 329

[5-(3,4-dicloro-fenil)-piridina-3-il]-metanol

A uma suspensão de LiAlH₄ (161 mg, 4,2 mmole) em THF (20 ml) a 0 °C adicionou-se, gota a gota, éster metílico do ácido 5-(3,4-dicloro-fenil)-nicotínico (2,0 g, 7,0 mmole) em THF (20 ml) e agitou-se durante mais 2 h a esta temperatura. Parou-se a reacção por meio da adição cuidadosa de THF/H₂O (9:1) e depois secou-se directamente com Na₂SO₄, filtrou-se e o dissolvente evaporou-se. A cromatografia do resíduo [sílica, eluição com CH₂Cl₂ / NH₃ 2M (MeOH) = 97:3] para se obter o composto do título (480 mg, 27 %) sob a forma de um sólido cor de laranja. EM: m/z = 254,0 (M+H⁺).

Os exemplos 330-332 foram preparados de acordo com o processo geral descrito no exemplo 329.

Exemplo 330

[2-(3,4-dicloro-fenil)-piridina-4-il]-metanol

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 252,0 ([M-H]⁻) sob a forma de um sólido amarelo (rendimento de 53 %) por meio da reacção de éster metílico do ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)isonicotínico com hidreto de alumínio e lítio em THF a 20 °C durante 1 h seguida de cromatografia [sílica, eluição com CH₂Cl₂ / (NH₃ MeOH 2M) = 19:1].

Exemplo 331

[4-(3,4-dicloro-fenil)-piridina-2-il]-metanol

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 252,0 ($[M-H]^-$) sob a forma de um óleo castanho claro (rendimento de 94%) por meio da reacção de éster metílico do ácido 4-(3,4-dicloro-fenil)piridina-2-carboxílico com uma solução de hidreto de alumínio e lítio 1M/THF a 20 °C durante 1 h seguida de purificação por cromatografia.

Exemplo 332

Cloridrato de [5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-piridin-3-il]-metanol (1:1)

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 227,2 (M^+) sob a forma de um sólido bege (rendimento de 58 %) por meio da reacção de éster metílico do ácido 5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-nicotínico com boro-hidreto de sódio (5 eq.) em EtOH (5 ml) agitando-se durante 23 h a 20 °C seguida de purificação por cromatografia.

Exemplo 333

Éster metílico do ácido 5-(3,4-dicloro-fenil)-nicotínico

A uma solução de éster metílico do ácido 5-bromopiridina-3-carboxílico (2 g, 9,3 mmole) em tolueno (50 ml) adicionou-se tetraquis-(trifenilfosfina)-paládio (0) (320 mg, 0,28 mmole) seguido de LiCl (785 mg, 18,5 mmole) e agitou-se a mistura 30 min a 20 °C. Depois adicionou-se ácido 3,4-diclorofenil-borónico (50 % em peso em THF/H₂O a 9:1) (3,7 g, 3,3 ml, 9,7 mmole) e K₂CO₃ aq. 2N (11,3 ml, 2,5 eq.)

e a mistura agitada foram aquecidos em atmosfera de árgon a 100 °C durante 23 h. Depois do arrefecimento, adicionou-se H₂O (25 ml) e separou-se a fase aquosa e extraiu-se com AcOEt. Lavaram-se os extractos orgânicos combinados com uma solução saturada de NaCl, secou-se com Na₂SO₄, filtrou-se e o dissolvente evaporou-se e secou-se o produto em vácuo forte a 50 °C durante 2 h para se obter o composto do título (2,48g, 95 %) sob a forma de um sólido bege. EM: m/e = 281,0 (M+H⁺).

Os exemplos 334-336 foram preparados de acordo com o processo geral descrito no exemplo 333.

Exemplo 334

Éster metílico do ácido 4-(3,4-dicloro-fenil)-piridina-2-carboxílico

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 281,0 (M⁺) sob a forma de um sólido amarelo claro (rendimento de 10 %) por meio da reacção de éster metílico do ácido 4-bromo-piridina-2carboxílico com ácido 3,4-diclorofenil-borónico

Exemplo 335

Éster metílico do ácido [2-(3,4-dicloro-fenil)-isonicotínico

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 281,0 (M⁺) sob a forma de um sólido castanho claro (rendimento de 59 %) por meio da reacção de éster metílico do ácido 2-iodo-isonicotínico com ácido 3,4-diclorofenil-borónico.

Exemplo 336

Éster metílico do ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-piridina-2-carboxílico

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 282,0 (M^+) sob a forma de um sólido amarelo claro (rendimento de 7 %) por meio da reacção de éster metílico do ácido 6-bromo-piridina-2carboxílico com ácido 3,4-diclorofenil-borónico.

Exemplo 337

Éster metílico do ácido 2-iodo-isonicotínico

Aqueceu-se, à temperatura de refluxo, uma solução de ácido 2-cloro-piridina-4-carboxílico (5 g, 31,7 mmole) em butan-2-ona (150 ml) com iodeto de sódio durante 6 h para se obter o ácido 2-iodo-isonicotínico (7,3 g, rendimento de 92,4 %) seguindo-se uma purificação extractiva aquosa. Dissolveu-se este material em THF (50 ml) e esterificou-se com uma solução etérea e fresca de diazometano (44 ml, 0,55 mole/l). Depois da evaporação do dissolvente através de uma almofada de gel de sílica [eluição com CH_2Cl_2 / $(\text{NH}_3 \text{ 2M MeOH}) = 19:1$] obteve-se o composto do título (2,3 g, 44 %) sob a forma de um óleo amarelo escuro. EM: m/e = 263,0 (M^+).

Exemplo 338

3-Bromo-5-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-piridina

A uma suspensão agitada de hidreto de sódio (0,54 g, 12,3 mmole) em THF (40 ml) a 20°C adicionou-se 2-metilimidazole em porções durante 45 min. Depois adicionou-se 3-bromo-5-(clorometil)-piridina (1 g, 4,1 mmole) em etanol (8

ml) e aqueceu-se esta mistura à temperatura de refluxo durante 1 h em atmosfera de argônio. Depois do arrefecimento e a evaporação dos dissolventes, fez-se uma suspensão do resíduo em MeOH filtrou-se e adsorveu-se em gel de sílica. A eluição cromatográfica com CH_2Cl_2 / $(\text{NH}_3 \text{ 2M (MeOH)}) = 98:2$ originou o composto do título (0,56 g, 53 %) sob a forma de um óleo amarelo. EM: m/e = 251,0 (M^+).

Exemplo 339

3-Bromo-5-(clorometil)-piridina

A uma solução arrefecida de cloreto de tionilo (41 ml, 344 mmole) a 0 °C adicionou-se, cuidadosamente, (altamente exotérmico) em porções (5-bromo-piridin-3-il)-metanol (10 g, 44,5 mmole). Depois da adição completa, aqueceu-se a mistura à temperatura de refluxo durante 1 h para completar a reacção. Depois do arrefecimento, adicionou-se éter (50 ml) e arrefeceu-se a mistura para 4°C. Filtrou-se o sólido precipitado e lavou-se com éter frio e depois secou-se a 50 °C em vácuo durante 2 h para se obter o composto do título (9,1 g, 84, %) sob a forma de um sólido amarelo claro. EM: m/e = 206,9 (M^+).

Exemplo 340

Cloridrato de (5-bromo-piridin-3-il)-metanol (1:1)

Dissolveu-se éster etílico do ácido 5-bromo nicotínico (25 g, 108 mmole) em etanol (500ml) e tratou-se com boro-hidreto de sódio fresco (25 g, 660 mmole) adicionado em porções ao longo de 30 min. a 20 °C. Continuou-se a agitação durante a noite em atmosfera de argônio. Em seguida adicionou-se, lentamente, HCl 1N (50 ml) (ao longo de 20 min) seguido

de NaOH 2N (25 ml) e H₂O (75 ml) e agitou-se esta mistura durante 2h à temperatura ambiente. Depois da evaporação do álcool, extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (4x150 ml) e lavaram-se os extractos orgânicos combinados com salmoura, depois secou-se com Na₂SO₄, filtrou-se e evaporou-se. Dissolveu-se o óleo amarelo resultantes num pequeno volume de etanol e tratou-se com HCl 0,93 M/EtOH (62 ml, 1,2 eq) a 4 °C durante 1 h para se obter, após a eliminação do dissolvente e a secagem em vácuo forte a 50 °C for 16 h o composto do título (10,9 g, 44 %) sob a forma de um sólido amarelo claro. EM: m/e = 186,9 (M⁺).

Exemplo 341

Éster metílico do ácido 5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-nicotínico

Obtido a partir de tetrafluoroborato de [3-dimetilamino-2-(3,4-dimetil-fenil) alilidina]-dimetilamónio (1:1) por sua vez preparado a partir de ácido 3,4-dimetil-fenil acético (preparado de acordo com A. J. Liepa; Aust. J. Chem., 1981, 34 (12), 2647-55).

Exemplo 342

2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-4,4,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano

Preparou-se este composto numa modificação do processo conhecido da literatura (Y. Masuda, M. Murata, S. Watanabe, J. Org. Chem. 1997, 62, 6458-9). A um frasco contendo KOAc (3,4 g, 34,7 mmole), PdCl₂(PPh₃)₂ (234 mg, 0,34 mmole) e bis(pinacolato)diboro (3,2 g, 12,7 mmole) adicionou-se uma solução de 5-bromo-2-cloro-benzotrifluoreto (3 g, 11,5 mmole)

em dioxano. Aqueceu-se esta mistura a 100 °C em atmosfera de argon durante 3 h. Depois de se arrefecer, adicionou-se AcOEt e depois lavou-se a mistura orgânica com uma solução saturada de NaCl depois secou-se com Na₂SO₄ e o dissolvente evaporou-se. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia (sílica, eluição com hexano/AcOEt = 9:1) para se obter o composto do título (2,35g, 66 %) sob a forma de um sólido castanho claro. EM: m/e = 306,1 (M⁺).

Os exemplos 343 a 347 foram preparados de acordo com o processo geral descrito no exemplo 342.

Exemplo 343

2-(3-Cloro-4-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxa-borolano

Obteve-se o composto do título, EM: m/e 252,1 (M⁺) sob a forma de um semi-sólido amarelo claro (rendimento de 30 %) utilizando como material inicial 2-cloro-4-iodo-tolueno

Exemplo 344

2-(4-Cloro-3-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxa-borolano

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 252,1 (M⁺) sob a forma de um líquido incolor (rendimento de 16 %) utilizando 5-bromo-2-cloro-tolueno.

Exemplo 345

5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]-dioxaborolano-2-il)-2,3-dihidro-benzofurano

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 246,1 (M^+) sob a forma de um óleo amarelo claro (rendimento de 51 %) utilizando 2,3-di-hidro-5-iodo-benzo[b]furano.

Exemplo 346

2-Indan-5-il-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 244,1 (M^+) sob a forma de um óleo amarelo claro (rendimento de 96 %) utilizando éster indan-5-ílico do ácido trifluorometano-sulfónico obtido, por sua vez, a partir de indan-5-ol por tratamento com anidrido trifluoro-metano-sulfónico, DMAP e trietilamina em CH_2Cl_2 a -76 °C até 20°C.

Exemplo 347

2-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano

Obteve-se o composto do título, EM: m/e = 290,1 (M^+) sob a forma de um líquido incolor (rendimento de 76 %) utilizando 5-bromo-2-fluoro-benzotrifluoreto.

Exemplo 348

[1-(3-Trifluoromethylsulfanil-fenil)-1H-imidazol-4-il-metil]-metanol

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 293, fez-se reagir 3-(trifluorometiltio)anilina com ortoformato de etilo e ácido acético, seguido do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina. O ácido isolado foi directamente reduzido de acordo

com o exemplo 264, por meio da reacção com o complexo de BH_3 THF seguido de purificação hidrolítica e obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido cristalino castanho claro Pf. 73-75 °C (H_2O), EM: m/e = 274 (M^+).

Exemplo 349

{1-[3-(1,1-Difluoro-etil)-fenil]-1H-imidazol-4-il}-metanol

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 293, fez-se reagir 3-(1,1-difluoro-etil)anilina [R.O. Neri, J.G. Topliss, Ger. Offen. (1972), DE 2130452 19721221 CAN 78:124310] com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguido do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina. O ácido isolado foi directamente reduzido de acordo com o exemplo 264, por meio da reacção com o complexo de BH_3 THF seguido de purificação hidrolítica e obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido cristalino branco Pf. 104-108 °C (H_2O), EM: m/e = 238 (M^+).

Exemplo 350

{1-[3-(1,1-Difluoro-etil)-4-fluoro-fenil]-1H-imidazol-4-il}-metanol

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 293, fez-se reagir 3-(1,1-difluoro-etil)-4-fluoro-fenilamina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguido do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina. O ácido isolado foi directamente reduzido de acordo com o exemplo 264, por meio da reacção com o complexo de BH_3 THF seguido de purificação hidrolítica e obteve-se o composto do

título sob a forma de um sólido cristalino branco EM: m/e = 257 ($M+H^+$) .

Exemplo 351

3-(1,1-Difluoro-etil)-4-fluoro-fenilamina

A uma solução de 2-(1,1-difluoro-etil)-1-fluoro-4-nitrobenzeno (10,4 g, 50,6 mmole) em metanol (200 ml), adicionou-se paládio em carvão (10 %, 4g) e hidrogenou-se durante 2 h a 20 °C. Depois da filtração do catalisador, o dissolvente evaporou-se para se obter o composto do título sob a forma de uma massa semi-sólida amarela (8,5 g, 96 %). EM: m/e = 175 (M^+) .

Exemplo 352

2-(1,1-Difluoro-etil)-4-fluoro-4-nitro-benzeno

Agitou-se uma solução de 1-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-etanona (10,8 g, 59,0 mmole) em trifluoreto de dietilamino-enxofre (15,5 ml, 118 mmole) a 50 °C durante 6 h. Arrefeceu-se a mistura num banho de gelo e adicionou-se, lentamente, uma solução aquosa de NaOH 2N (100 ml). Depois da extracção com CH_2Cl_2 , secou-se a fase orgânica (Na_2SO_4) e concentrhou-se. Depois da cromatografia (silíca, eluição com AcOEt/hexano = 1:4), obteve-se o composto do título (9,8 g, 81 %) sob a forma de um óleo castanho-escuro. EM: m/e = 205 (M^+) .

Exemplo 353

Ácido 1-(3-isopropil-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 234, fez-se reagir 3-isopropilanilina com ortoformato de etilo e ácido acético, seguido do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina. Obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido cristalino castanho claro, Pf > 122 °C dec. (H_2O /dioxano), EM: m/e = 231 (M^+).

Exemplo 354

[1-(3-Isopropil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 264, fez-se reagir ácido 1-(3-isopropil-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico com um complexo de BH_3 THF seguido da purificação hidrolítica. Obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido cristalino castanho claro, Pf 76-77 °C dec. (H_2O), EM: m/e = 216 (M^+).

Exemplo 355

Éster metílico do ácido 1-naftalen-2-il-1*H*-imidazole-4-carboxílico

Agitou-se, a 20 °C., durante 24 h, uma suspensão de ácido 2-naftilborónico (1,4 g, 8 mmole), éster metílico do ácido 1*H*-imidazole-4-carboxílico (1,0 g, 8 mmole) e acetato cúprico (1,4 g, 8 mmole) em CH_2Cl_2 (20 ml). Adicionou-se AcOEt (100 ml) e solução aquosa saturada de sal de Seignette (50 ml) e agitou-se a mistura resultante durante mais 2 h. Depois da separação, secou-se a fase orgânica (Na_2SO_4), concentrou-se e fez-se a sua cromatografia (sílica, eluição com CH_2Cl_2 / MeOH = 99: Para se obter o composto do título

(0,49 g, 24%) sob a forma de um material cristalino branco. Pf. 143-144 °C (AcOEt), EM: m/e = 252 (M^+).

Exemplo 356

(1-Naftalen-2-il-1*H*-imidazol-4-il)-metanol

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 298, fez-se reagir éster metílico do ácido 1-naftalen-2-il-1*H*-imidazole-4-carboxílico com hidreto de alumínio e lítio seguido da purificação hidrolítica e de cromatografia. Obteve-se o composto do título sob a forma de uma goma castanha. EM: m/e = 225 (M^+).

Exemplo 357

[1-(3-Bromo-4-fluoro-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 293, fez-se reagir 3-(bromo-4-fluoro-anilina (K.S.Y. Lau et al., J. Org. Chem., 1981, 46, 2280-6) com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguido do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina. O ácido isolado foi directamente reduzido de acordo com o exemplo 264, por meio da reacção com o complexo de BH_3 THF seguido de purificação hidrolítica e obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido cristalino branco Pf. 151-152 °C (H_2O), EM: m/e = 270 (M^+).

Exemplo 358

Ácido 1-(3-bromo-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 234, fez-se reagir 3-bromoanilina com ortoformato de etilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguido do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina. Obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido cristalino castanho claro, Pf 205-207 °C dec. ($\text{H}_2\text{O}/\text{dioxano}$), EM: m/e = 267 ($\text{M}-\text{H}^-$)

Exemplo 359

[1-(3-Bromo-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 264, fez-se reagir ácido 1-(3-bromo-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico com um complexo de BH_3 THF seguido da purificação hidrolítica. Obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido branco sujo. EM: m/e = 253 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Exemplo 360

[1-(3-Vinil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol

Em atmosfera de Ar, tratou-se uma solução de [1-(3-bromo-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol (3,0 g, 12 mmole) em DMF (90 ml), sucessivamente, com $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,87 g, 0,1 mmole) e viniltributilestanano (4,1 g, 13 mmole). Aqueceu-se a mistura resultante a 60 °C durante 8 h. Depois da evaporação do dissolvente, agitou-se o resíduo durante 30 min com AcOEt (60 ml) e uma solução aquosa a 10 % de KF. Separaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa, 3 vezes, com EtOAc. Secaram-se as fases orgânicas (Na_2SO_4), concentrhou-se e fez-se uma cromatografia [silíca, eluição com um gradiente de CH_2Cl_2 até 40 % ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} = 9:1$)] para se

obter o composto do título sob a forma de um óleo incolor (1,2 g, 51 %). EM: m/e = 201 ($M+H^+$).

Exemplo 361

[1-(3-Ciclopropil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol

Em atmosfera de Ar, tratou-se uma mistura de [1-(3-vinil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol (0,10 g, 0,5 mmole) em tolueno (20 ml), sucessivamente, com dietil-zinco (3,8 ml, de uma solução 1,1 M em hexano 4,2 mmole) e di-iodometano (6,6 g, 25 mmole). Agitou-se a mistura resultante a 20°C durante 12 h. Filtrou-se o precipitado e agitou-se durante 30 min com AcOEt e uma solução aquosa saturada de NH₄Cl. Separou-se a fase orgânica, secou-se (Na₂SO₄) e concentrou-se para se obter o composto do título sob a forma de um óleo amarelo (0,10 g, 93 %). EM: m/e = 215 ($M+H^+$).

Exemplo 362

2-Difluoro-metil-1-fluoro-4-nitro-benzeno

Tratou-se uma solução de 2-fluoro-5-nitrobenzaldeído (1,7 g, 10 mmole) em CH₂Cl₂ (50 ml) com trifluoreto de dietilamino-enxofre (1,8 ml, 14 mmole) e agitou-se a 20 °C durante 72 h. Depois adicionou-se uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ (200 ml) e agitou-se a mistura durante 1 h. Separou-se a fase orgânica, secou-se (Na₂SO₄) e fez-se a cromatografia [sílica, eluição com um gradiente de hexano até 100 % (hexano / AcOEt = 3:1)] para se obter o composto do título sob a forma de um óleo incolor (1,4g, 74 %). EM: m/e = 191 (M^+).

Exemplo 363Cloridrato de 3-difluoro-metil-4-fluoro-anilina (1:1)

A uma mistura de pó de ferro (88,0 g, 1,58 mole) em ácido acético (500 ml) a 120 °C, adicionou-se, lentamente, 2-difluorometil-1-fluoro-4-nitro-benzeno (25,0 g, 131 mmole). Depois de a adição estar completa, continuou-se a agitação durante 15 min, arrefeceu-se a mistura reaccional para 20°C, filtrou-se e evaporou-se. Agitou-se o resíduo com AcOEt (1 l), filtrou-se, evaporou-se e fez-se uma cromatografia [silica, eluição com um gradiente de hexano até 100 % (hexano/AcOEt = 2:1)] para se obter o composto do título sob a forma de um óleo castanho-escuro (15,11 g, 72 %). Tratou-se uma amostra analítica com HCl e cristalizou sob a forma do sal de cloridrato branco. Pf. > 240 °C dec. (MeOH / Et₂O), EM: m/e = 161 (M⁺).

Exemplo 364Ácido 1-(3-difluorometil-4-fluoro-fenil)-1H-imidazole-4-carboxílico

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 234, fez-se reagir 3-difluorometil-4-fluoroanilina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguido do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina. Obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido cristalino castanho claro, Pf > 247 °C dec. (H₂O /dioxano), EM: m/e = 255 (M-H⁻)

Exemplo 365[1-(3-Difluorometil-4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-metanol

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 264, fez-se reagir ácido 1-(3-difluorometil-4-fluorofenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico com um complexo de BH_3 THF seguido da purificação hidrolítica. Obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido branco sujo. Pf 133-134 °C, EM: m/e = 242 (M^+).

Exemplo 366

Ácido 1-(3-metilsulfanil-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 234, fez-se reagir 3-(metiltio)anilina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguido do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina. Obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido cristalino cinzento, Pf 190-192 °C ($\text{H}_2\text{O}/\text{dioxano}$), EM: m/e = 234 (M^+).

Exemplo 367

[1-(3-Metilsulfanil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 264, fez-se reagir ácido 1-(3-metilsulfanil-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico com um complexo de BH_3 THF seguido da purificação hidrolítica. Obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido branco sujo. Pf > 120 °C, EM: m/e = 221 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Exemplo 368

Ácido 1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 234, fez-se reagir 3-(trifluorometoxi)anilina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguido do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina. Obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido cristalino cinzento, Pf 173-175 °C ($\text{H}_2\text{O}/\text{dioxano}$), EM: m/e = 273 (M^+).

Exemplo 369

[1-(3-Trifluorometoxi-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 264, fez-se reagir ácido 1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico com um complexo de BH_3 THF seguido da purificação hidrolítica. Obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido branco sujo. EM: m/e = 258 (M^+).

Exemplo 370

[1-(3-Cloro-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 293, fez-se reagir 3-cloroanilina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguido do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina. O ácido isolado foi directamente reduzido de acordo com o exemplo 264, por meio da reacção com o complexo de BH_3 THF seguido de purificação hidrolítica e obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido cristalino branco sujo Pf. 78-79 °C (H_2O), EM: m/e = 209 (M^+).

Exemplo 371Ácido 1-(3-iodo-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 234, fez-se reagir 3-iodoanilina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguido do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina. Obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido cristalino cinzento, Pf 229-175 °C ($\text{H}_2\text{O}/\text{dioxano}$), EM: m/e = 313 ($\text{M}-\text{H}^-$)

Exemplo 372[1-(3-Iodo-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 264, fez-se reagir ácido 1-(3-iodo-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico com um complexo de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ seguido da purificação hidrolítica. Obteve-se o composto do título sob a forma de um óleo amarelo. EM: m/e = 301 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Exemplo 373Ácido 1-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 234, fez-se reagir 3-fluoro-5-trifluorometilanilina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguido do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina. Obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido cristalino branco, Pf > 250 °C ($\text{H}_2\text{O}/\text{dioxano}$), EM: m/e = 273 ($\text{M}-\text{H}^-$)

Exemplo 374

[1-(3-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 264, fez-se reagir ácido 1-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico com um complexo de BH_3 THF seguido da purificação hidrolítica. Obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido cristalino branco. Pf 144-145 °C (H_2O), EM: m/e = 261 (M^+).

Exemplo 375

[1-(3-Metoxi-5-trifluorometil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 293, fez-se reagir 3-metoxi-5-trifluorometilanilina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguido do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina. O ácido isolado foi directamente reduzido de acordo com o exemplo 264, por meio da reacção com o complexo de BH_3 THF seguido de purificação hidrolítica e obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido cristalino castanho claro Pf. 133-134 °C (H_2O), EM: m/e = 272 (M^+).

Exemplo 376

[1-(3-Terc-butil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 293, fez-se reagir 3-terc-butilanilina com ortoformato de etilo e ácido acético, seguido do tratamento com ortoformato de

trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina. O ácido isolado foi directamente reduzido de acordo com o exemplo 264, por meio da reacção com o complexo de BH_3 THF seguido de purificação hidrolítica e obteve-se o composto do título sob a forma de um óleo incolor. EM: m/e = 230 (M^+).

Exemplo 377

Ácido 1-(3-cloror-4-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazole-4-carboxílico

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 234, fez-se reagir 3-cloro-5-(trifluorometoxi)anilina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguido do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina. Obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido cristalino castanho claro, Pf 230-2317 °C dec. ($\text{H}_2\text{O}/\text{dioxano}$), EM: m/e = 305 ($\text{M}-\text{H}^-$)

Exemplo 378

[1-(3-Cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-4-il]-metanol

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 264, fez-se reagir ácido 1-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-1H-imidazole-4-carboxílico com um complexo de BH_3 THF seguido da purificação hidrolítica. Obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido cristalino branco, Pf 115-116 °C (H_2O), EM: m/e = 292 (M^+).

Exemplo 379Ácido 1-(3-difluorometoxi-fenil)-1H-imidazole-4-carboxílico

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 234, fez-se reagir 3-(difluorometoxi)anilina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguido do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina. Obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido cristalino castanho claro, Pf 190-191 °C dec. ($H_2O/dioxano$), EM: m/e = 253 ($M-H^-$)

Exemplo 380[1-(3-Difluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-4-il]-metanol

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 264, fez-se reagir ácido 1-(3-difluorometoxi-fenil)-1H-imidazole-4-carboxílico com um complexo de BH_3 THF seguido da purificação hidrolítica. Obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido cristalino branco. EM: m/e = 240 (M^+).

Exemplo 381[1-(3-Difluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-metanol

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 293, fez-se reagir 3-difluorometilanilina (G.E. Wright et al., J. Med. Chem., 1995, 38, 49-57) com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguido do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina. O ácido isolado foi directamente reduzido de acordo com o exemplo 264, por meio da reacção com o complexo de BH_3 THF seguido de purificação

hidrolítica e obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido castanho claro EM: m/e = 225 ($M+H^+$) .

Exemplo 382

[1-(3-Bromo-5-fluoro-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 293, fez-se reagir 3-(bromo-5-fluoro-anilina (K. Yoshiizumi et al., Bioorg. Med. Chem. Lett, 1998, 8, 3397-3402) com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguido do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina. O ácido isolado foi directamente reduzido de acordo com o exemplo 264, por meio da reacção com o complexo de BH_3 THF seguido de purificação hidrolítica e obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido cristalino castanho claro Pf. 134-138 °C (AcOEt/hexano), EM: m/e = 271 ($M+H^+$) .

Exemplo 383

[1-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 293, fez-se reagir 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilamina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguido do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina. O ácido isolado foi directamente reduzido de acordo com o exemplo 264, por meio da reacção com o complexo de BH_3 THF seguido de purificação hidrolítica e obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido castanho claro Pf. 163-164 °C (H_2O), EM: m/e = 254 (M^+) .

Exemplo 384

Éster etílico do ácido 1-quinolin-2-il-1*H*-imidazole-4-carboxílico

Fez-se o refluxo, durante 3 h., de uma mistura de 2-aminoquinolina (10,0 g, 69 mmole), ortoformato de trietilo (140 ml, em excesso), nitroacetato de etilo (9,2 g, 69 mmole) e ácido acético (1 ml). Adicionou-se ácido acético (140 ml) e pó de ferro (11,6 g, 208 mmole) e fez-se o refluxo da mistura durante 5 h. Durante este tempo, adicionaram-se mais 3 porções de pó de ferro (cada uma de 11,6 g, 208 mmole). Arrefeceu-se a mistura para 60°C e adicionou-se AcOEt (500 ml). Depois do refluxo durante 10 min filtrou-se o precipitado e concentrou-se o filtrado. O ácido acético residual foi eliminado azeotropicamente com tolueno (500 ml). Depois da cromatografia (sílica, eluição com um gradiente de hexano para AcOEt) obteve-se o composto do título (12,2 g, 66 %) sob a forma de um material cristalino branco sujo. Pf. 129-130 °C (AcOEt/hexano), EM: m/z = 268 ($M+H^+$).

Exemplo 385

(1-Quinolin-2-il-1*H*-imidazol-4-il)-metanol

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 298, fez-se reagir éster etílico do ácido 1-quinolin-2-il-1*H*-imidazole-4-carboxílico com hidreto de alumínio e lítio seguido da purificação hidrolítica e de cromatografia. Obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco sujo. Pf 136-137 °C (EtOH), EM: m/e = 225 (M^+).

Exemplo 386[1-(3-Cloro-4-trifluorometilsulfanil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-metanol

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 293, fez-se reagir 3-cloro-4-(trifluorometiltio)anilina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguido do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina. O ácido isolado foi directamente reduzido de acordo com o exemplo 264, por meio da reacção com o complexo de BH_3 THF seguido de purificação hidrolítica e obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido cristalino castanho claro Pf. 105-106 °C (H_2O), EM: m/e = 308 (M^+).

Exemplo 387Éster etílico do ácido 1-quinolin-3-il-1H-imidazole-4-carboxílico

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 384, fez-se reagir 2-aminoquinolina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguido do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético. Depois da purificação e da cromatografia obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido cristalino bege. Pf. 170-171 °C (AcOEt/hexano), EM: m/e = 267 (M^+).

Exemplo 388(1-Quinolin-3-il-1H-imidazol-4-il)-metanol

Arrefeceu-se para -78 °C uma suspensão de éster etílico do ácido 1-quinolin-3-il-1*H*-imidazole-4-carboxílico (5,0 g, 18,7 mmole) em tolueno (100 ml). Adicionou-se, gota a gota, hidreto de di-isobutilalumínio (19 ml de uma solução 1M em THF, 19 mmole), mantendo-se T < -70 °C. Agitou-se a mistura a esta temperatura durante 2h, depois deixou-se a mistura reaccional atingir, lentamente, 0 °C. Depois da adição de uma solução aquosa saturada de sal de Seignette (10 ml), continuou-se a agitação durante 1 h. Diluiu-se a mistura com AcOEt (100 ml), filtrou-se, concentrou-se e fez-se a cromatografia [sílica, eluição com um gradiente de CH₂Cl₂ até 80 % (CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH aq. = 90:10:1)]. Obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido cristalino castanho claro, (1,20 g, 28 %). Pf. 142-145 °C (AcOEt), EM: m/e = 226 (M+H⁺).

Exemplo 389

Éster etílico do ácido 1-(5-Cloro-piridin-2-il)-1*H*-imidazole-4-carboxílico

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 384, fez-se reagir 2-amino-5-cloropiridina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguido do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético. Depois da purificação e da cromatografia obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido cristalino bege. Pf. 163-164 °C (AcOEt), EM: m/e = 252 (M+H⁺).

Exemplo 390

[1-(5-Cloro-2-piridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 388, fez-se reagir éster etílico do ácido 1-(5-cloro-piridin-2-il)-1*H*-imidazole-4-carboxílico com hidreto de di-isobutilalumínio. Depois da purificação hidrolítica e da cromatografia obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido cristalino castanho claro. Pf. 82-87 °C (AcOEt/Et₂O), EM: m/z = 210 (M+H⁺).

Exemplo 391

Éster etílico do ácido 1-isoquinolin-3-il-1*H*-imidazole-4-carboxílico

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 384, fez-se reagir 3-aminoquinolina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguido do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético. Depois da purificação e da cromatografia obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido cristalino bege. Pf. 161-162 °C (AcOEt), EM: m/e = 268 (M+H⁺).

Exemplo 392

(1-Isoquinolin-3-il-1*H*-imidazol-4-il)-metanol

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 298, fez-se reagir éster etílico do ácido 1-isoquinolin-3-il-1*H*-imidazole-4-carboxílico com hidreto de alumínio e lítio seguido da purificação hidrolítica e de cromatografia. Obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido ceroso branco sujo. EM: m/e = 226 (M+H⁺).

Exemplo 393[1-(4-Trifluorometoxi-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 293, fez-se reagir 4-(trifluorometoxi)anilina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguido do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina. O ácido isolado foi directamente reduzido de acordo com o exemplo 264, por meio da reacção com o complexo de BH_3 THF seguido de purificação hidrolítica e obteve-se o composto do título sob a forma de um material cristalino branco Pf. 105-106 °C (Et_2O), EM: m/e = 258 (M^+).

Exemplo 394Ácido 1-(4-trifluoromethylsulfanil-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 234, fez-se reagir 4-(trifluoromethylsulfanil)anilina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguido do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina. Obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido cristalino castanho claro, Pf 247-248 °C ($\text{H}_2\text{O}/\text{dioxano}$), EM: m/e = 288 (M^+).

Exemplo 395[1-(4-Trifluoromethylsulfanil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-metanol

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 264, fez-se reagir ácido 1-(4-trifluoromethylsulfanil-fenil)-1*H*-imidazole-4-carboxílico com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético e subsequente hidrólise alcalina.

imidazole-4-carboxílico com um complexo de BH_3 THF seguido da purificação hidrolítica. Obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido cristalino branco sujo, Pf 145-147 °C (H_2O), EM: m/e = 275 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Exemplo 396

Éster etílico do ácido 1-quinolin-6-il-1*H*-imidazole-4-carboxílico

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 384, fez-se reagir 6-aminoquinolina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguido do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético. Depois da purificação e da cromatografia obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido cristalino castanho. Pf. 90-94 °C (AcOEt/hexano), EM: m/e = 268.

Exemplo 397

(1-Quinolin-6-il-1*H*-imidazol-4-il)-metanol

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 388, fez-se reagir éster etílico do ácido 1-quinolin-6-il)-1*H*-imidazole-4-carboxílico com hidreto de di-isobutilalumínio. Depois da purificação hidrolítica e da cromatografia obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido cristalino castanho claro. Pf. 183-187 °C (AcOEt/hexano), EM: m/e = 226 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Exemplo 398

Éster etílico do ácido 1-quinolin-8-il-1*H*-imidazole-4-carboxílico

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 384, fez-se reagir 8-aminoquinolina com ortoformato de trietilo, nitroacetato de etilo e ácido acético, seguido do tratamento com ortoformato de trietilo, ferro e ácido acético. Depois da purificação e da cromatografia obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido cristalino castanho claro. Pf. > 92 °C dec. (AcOEt/hexano), EM: m/e = 267 (M^+).

Exemplo 399

(1-Quinolin-8-il-1*H*-imidazol-4-il)-metanol

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 388, fez-se reagir éster etílico do ácido 1-quinolin-8-il)-1*H*-imidazole-4-carboxílico com hidreto de di-isobutilalumínio. Depois da purificação hidrolítica e da cromatografia obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido cristalino castanho claro. Pf. 168-170 °C (Et₂O), EM: m/e = 225 (M^+).

Exemplo 400

Cloridrato de 1*H*-imidazole, 1-[[1-(1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-nitro- (1:2)

Seguindo o processo geral descrito no exemplo 301, tratou-se primeiro (1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1*H*-imidazol-4-il)-metanol com cloreto de tionilo, depois com nitroimidazole e carbonato de céssio. Depois da evaporação, purificação extractiva e cromatografia, obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido cristalino castanho claro. Pf. > 156 °C dec. (CH₂Cl₂ / iPr₂O), EM: m/e = 314 ($M+H^+$).

Exemplo 4012-(3-Difluorometil-4-fluoro-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano

Obteve-se o composto do título de acordo com o exemplo 342 sob a forma de um óleo incolor (rendimento de 54 %) utilizando 4-bromo-2-difluorometil-1-fluoro-benzeno e bis-(pinacolato)diboro como materiais iniciais. EM: m/e = 272 (M^+) .

Exemplo 4022-[3-(1,1-Difluoro-etil)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano

Obteve-se o composto do título de acordo com o exemplo 342 sob a forma de um óleo incolor (rendimento de 60%) utilizando 1-bromo-3-(1,1-difluoro-etil)-benzeno e bis-(pinacolato)diboro sob a forma de materiais iniciais. EM: m/e = 268 (M^+) .

Exemplo 4032-(3-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano

Obteve-se o composto do título de acordo com o exemplo 342 sob a forma de um óleo incolor (rendimento de 48%) utilizando 3-bromo-5-fluorobenzotridluoreto e bis-(pinacolato)-diboro sob a forma de materiais iniciais EM: m/e = 290 (M^+) .

Exemplo 404

2-[3-(1,1-Difluoro-etil-4-fluoro-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

Obteve-se o composto do título de acordo com o exemplo 342 sob a forma de um óleo cor de laranja (rendimento de 28%) utilizando 4-bromo-2-(1,1-difluoro-etil)-1-fluoro-benzeno e bis(pinacolato)diboro sob a forma de materiais iniciais. EM: m/e = 286,2 (M^+) .

Exemplo 405

4-Bromo-2-difluorometil-1-fluoro-benzeno

Dissolveu-se 5-bromo-2-fluorobenzaldeído (2 g, 9,85 mmole) em CH_2Cl_2 (50 ml). Colocou-se a mistura reaccional em atmosfera de árgon e arrefeceu-se para 0°C. Adicionou-se, gota a gota, trifluoreto de dietilamino-enxofre (2,04 ml, 14,78 mmole). Deixou-se a mistura aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se durante a noite. Parou-se então a reacção com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 . Separaram-se as camadas e extraiu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 . Secaram-se as fases orgânicas combinadas com Na_2SO_4 e o dissolvente evaporou-se. Fez-se uma cromatografia do óleo castanho (sílica, eluição com hexano/ AcOEt) para se obter o composto do título (1,55 g, 70 %) sob a forma de um óleo incolor. EM: m/e = 226,0 ($M+\text{H}^+$) .

Exemplo 406

1-Bromo-3-(1,1-difluoro-etil)-benzeno

Obteve-se o composto do título de acordo com o exemplo 405 (trifluoreto de dietilamino-enxofre puro) sob a forma de um óleo incolor (rendimento de 15%) utilizando como material inicial a 3-bromo-2-acetofenona. EM: m/e = 220,0 (M^+).

Exemplo 407

1-(2-Fluoro-5-nitro-fenil)-etanona

Preparou-se o composto do título seguindo o processo da literatura de M. Q. Zhang, A. Haemers, D. Vanden Berghe, S. R. Pattyn, W. Bollaert, J. Heterocyclic Chem., 1991, 28, 673-683, utilizando como material inicial 2'-fluoroacetofenona. A reacção originou um sólido amarelo claro (85%). EM: m/e = 205,0 (M^+).

Exemplo 408

4-Bromo-2-(1,1-difluoro-etil)-1-fluoro-benzeno

Preparou-se o composto do título seguindo o processo da literatura (A. Takahashi, T. Agatsuma, M. Matsuda, T. Ohta, T. Nunozawa, T. Endo, S. Nozoe, Chem. Pharm. Bull., 1992, 40, 3185-3188), utilizando como material inicial 3-(1,1-difluoro-etyl)-4-fluorofenilamina. A reacção originou um líquido vermelho escuro (rendimento de 46 %). RMN do 1H (400 MHz) δ = 1,99 (t, J = 11,75 Hz, 3H), 7,02 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,50-7,55 (m, 1H), 7,65-7,69 (m, 1H).

Exemplo 409

2-Ciclopropil-1*H*-imidazole

A uma solução de éster etílico do ácido ciclopropanocarboximídico (32,9 g, 291 mmole) em MeOH (40 ml) adicionou-se aminoacetaldeídodimetilacetal (34,5 ml, 320 mmole) e agitou-se a mistura reaccional durante 2 dias. Concentrou-se a mistura reaccional, adicionou-se HCl conc. e água e concentrou-se novamente a mistura. Dissolveu-se o resíduo em água e ajustou-se o pH para 8 por adição de Na₂CO₃ e concentrou-se a mistura. Fez-se uma suspensão do resíduo castanho em EtOH e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado para se obter 30,6 g (283 mmole, 97 %) do composto do título. EM: m/e = 107,1 (M-H)

Exemplo 410

Cloridrato de éster etílico do ácido ciclo-propano-carboximídico

Fez-se passar, lentamente, uma corrente estacionária de HCl gasoso através de uma solução de ciclopropanocarbonitrilo (25 g, 373 mmole) em EtOH (17,2 ml). Passadas 15 h arrefeceu-se a mistura reaccional para 0 °C e adicionou-se, gota a gota, éter de dietilo. Filtrou-se o composto do título precipitado e obteve-se sob a forma de um material cristalino incolor (32,9 g, 220 mmole, 59 %). EM: m/e = 112,2 (M-H)

Exemplo 411

5-Bromo-1-metil-2-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-1H-imidazole

Dissolveu-se (5-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)-metanol (1,0 g, 5,24 mmole) e tetrabromometano (2,48 g, 7,33 mmole) em THF (10,0 ml) e arrefeceu-se para 0 °C. Adicionou-se, em porções, trifenilfosfina (1,98 g, 7,33 mmole) durante um período de 30 min. Agitou-se a mistura reaccional a 0 °C

durante 1 h para se obter uma suspensão branca. Num segundo frasco fez-se uma suspensão de NaH (1,05 g, 26,18 mmole, a 60 % em óleo mineral) em DMF (20 ml) e arrefeceu-se para 0 °C. Adicionou-se, em porções, 2-metilimidazole (2,15 g, 26,2 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 60°C durante 30 min, arrefeceu-se para 0 °C e tratou-se com a suspensão anterior. Passadas 2 h de agitação à temperatura ambiente, parou-se a reacção com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ (50 ml). Extraiu-se 3 vezes a camada aquosa com AcOEt. Secaram-se os extractos combinados sobre Na₂SO₄, filtrou-se e eliminou-se o dissolvente *in vacuo*. A cromatografia do resíduo (sílica, eluição com CH₂Cl₂ / MeOH = 95: 5) para se obter o composto do título (0,7 g, 52 %) sob a forma de um sólido castanho. EM: m/e = 255,0 (M⁺).

Exemplos 412

(5-Bromo-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-metanol

Fez-se uma suspensão de 1-metilimidazole-2-metanol (3,15 g, 28 mmole) (R. J. Sundberg; P. V. Nguyen; Med.Chem. Res. 7, 2, 1997, 123-136) em THF (75 ml) a -20 °C e tratou-se lentamente (num prazo de 30 min) com N-bromossuccinimida (4,9 g, 27 mmole). Deixou-se a mistura reaccional aquecer lentamente até à temperatura ambiente e parou-se a reacção com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ (50 ml). Extraiu-se 3 vezes a camada aquosa com AcOEt. Lavaram-se os extractos combinados com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃, secou-se sobre Na₂SO₄, filtrou-se e eliminou-se o dissolvente *in vacuo*. A cromatografia do resíduo (sílica, eluição primeiro com AcOEt / hexano = 1:1, depois com CH₂Cl₂ / MeOH = 95 : 5) para se obter o composto do título (2,11 g, 67 %) sob a forma de um sólido branco. EM: m/e = 191,2 (M⁺).

Exemplo A:

Formulação de comprimidos (Granulação húmida)					
Item	Ingredientes	mg/comprimido			
		5 mg	25 mg	100mg	500mg
1.	Composto de fórmula 1	5	25	100	500
2.	Lactose anidra DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	Celulose microcristalina	30	30	30	150
5.	Estearato de magnésio	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

Processo de fabrico

1. Misturam-se os items 1, 2, 3 e 4 e faz-se a granulação com água purificada.
2. Seca-se o granulado a 50 °C.
3. Passa-se o granulado através de um equipamento de moagem apropriado.
4. Adiciona-se o item 5 e mistura-se durante três minutos; compe-se numa prensa apropriada.

Exemplo B:

Formulação da cápsula

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

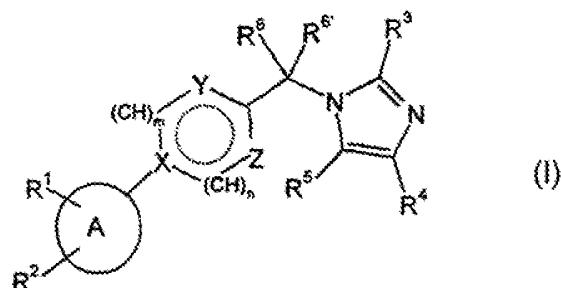
Processo de fabrico

1. Misturam-se os items 1, 2, e 3 num misturador apropriado durante 30 minutos.
2. Adicionam-se os items 4 e 5 e misturam-se durante 3 minutos.
3. Enche-se uma cápsula apropriada.
4. Adiciona-se o item 5 e mistura-se durante três minutos; comprime-se numa prensa apropriada.

Lisboa, 15 de Abril de 2009

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos de fórmula



caracterizados pelo facto de

A representar fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo ou piperidin-1-ilo;

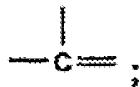
R¹/R² representarem, independentemente um do outro, hidrogénio, halogéneo, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₆, alcenilo C₂₋₇, trifluorometilo, -O-trifluorometile, -S-trifluorometilo, S-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, -CHF₂, -C(alquilo C₁₋₇)F₂, -OCHF₂, fenilo, nitro, benziloxi, hidroxi ou amino ou representarem, em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados em qualquer posição adjacente -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH=N-, -(CH₂)₃- , -O-CH₂-O-, -O-CF₂-O-, -CH₂-O-CH₂- ou -CH₂CH₂-O-;

R³ representar hidrogénio, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, S-alquilo C₁₋₇, amino, (alquil C₁₋₇)-amino, -NHC(O)-alquilo C₁₋₇ ou hidroxi-alquilo C₁₋₇;

R⁴/R⁵ representarem, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo C₁₋₇ ou representarem, em conjunto com o átomo de carbono a que estão ligados -(CH₂)₄-;

R⁶/R^{6'} representarem, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo C₁₋₇;

X representar -N< ou



Y representar =N-, -NH-, -N=CH- ou -CH=;

Z representar -CR⁷=, -N=, -NR⁷ -, -N=CR⁷ -, =CH-N=C(R⁷)- ou =N-CH=CH-;

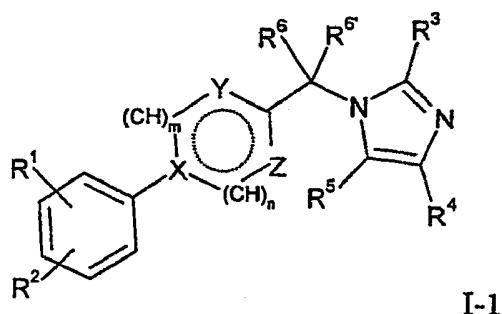
R⁷ representar hidrogénio, -CH₂OH ou alquilo C₁₋₇;

n representar 0, 1 ou 2;

m representar 0 ou 1;

e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

2. Compostos de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo facto de terem a fórmula:

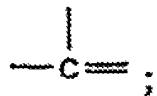


na qual

R¹/R² representam, independentemente um do outro, hidrogénio, halogéneo, alquilo C₁₋₇, trifluorometilo, S-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, -OCHF₂, fenilo, nitro, benziloxi, hidroxi ou amino ou representam, em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados -(CH₂)₃- , -O-CH₂-O-, -CH₂-O-CH₂- ou -CH₂CH₂-O-;

R³ representa hidrogénio, alquilo C₁₋₇, fenilo, S-alquilo C₁₋₇, amino, (alquil C₁₋₇)-amino, -NHC(O)-alquilo C₁₋₇ ou hidroxi-alquilo C₁₋₇;

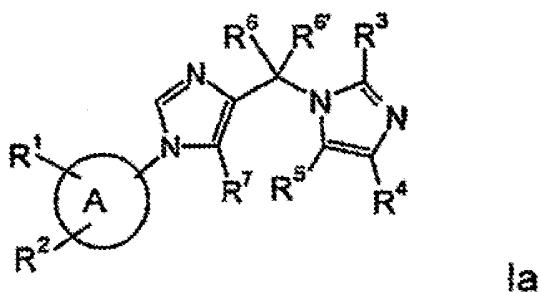
R^4/R^5 representam, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-7} ou representam, em conjunto com o átomo de carbono a que estão ligados, $-(CH_2)_4-$;
 $R^6/R^{6'}$ representam, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-7} ;
X representar $-N<$ ou



Y representa $=N-$, $-NH-$, $-N=CH-$ ou $-CH=$;
Z representa $-CR^7=$, $-N=$, $-NH-$, $-N=CR^7-$, $=CH-N=C(R^7)-$ ou $=N-CH=CH-$;
 R^7 representa hidrogénio ou alquilo C_{1-7} ;
n representa 0, 1 ou 2;
m representa 0 ou 1;

e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

3. Compostos de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizados pelo facto de terem a fórmula:



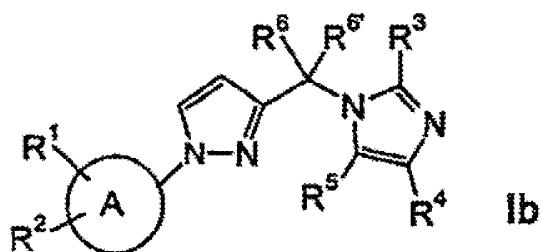
na qual A e R^1 a R^7 têm os significados definidos na reivindicação 1 ou A representa fenilo e R^1 a R^7 têm os significados definidos na reivindicação 2.

4. Compostos de fórmula Ia, de acordo com a reivindicação 3, caracterizados pelo facto de A representar fenilo, R^1 e R^2

representarem, independentemente um do outro, alquilo C₁₋₇, -CHF₂, C(alquilo C₁₋₇)F₂, CF₃ ou halogéneo ou representarem, em conjunto com os átomos de carbono correspondentes -(CH₂)₃- , R³ representar alquilo C₁₋₇ ou amino e R⁴, R⁵ e R⁶, R^{6'} representarem hidrogénio.

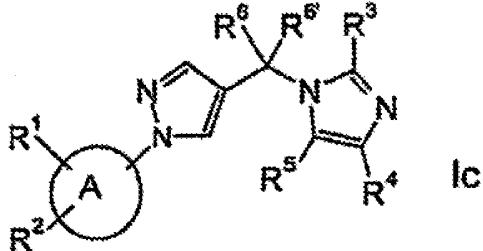
5. Compostos de fórmula Ia de acordo com a reivindicação 4, caracterizados pelo facto de serem representados por
1H-Imidazole, 1-[[1-(4-cloro-3-metilfenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-etyl-,
1H-Imidazole, 1-[[1-(4-cloro-3-metilfenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-metil-,
1H-imidazole, 1-[[1-(2,3-di-hidro-1*H*-inden-5-il)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-metil-,
1H-imidazole, 1-[[1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-metil-,
1-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il-metil]-1*H*-imidazol-2-il-amina,
1H-imidazole, 1-[[1-[3-(1,1-difluoroetil)fenil]-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-metil-,
1H-imidazole, 1-[[1-(3-difluorometil-4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-metil-, ou
1H-imidazole, 1-[[1-[3-(1,1-difluoroetil)-4-fluorofenil]-1*H*-imidazol-4-il]metil]-2-metil-,.

6. Compostos de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizados pelo facto de terem a fórmula:



na qual A e R¹ a R^{6'} têm os significados definidos na reivindicação 1 ou A representa fenilo e R¹ a R^{6'} têm os significados definidos na reivindicação 2.

7. Compostos de fórmula Ib, de acordo com a reivindicação 6, caracterizados pelo facto de A representar fenilo, R¹ e R² representarem halogéneo, R³ representar alquilo C₁₋₇ ou hidrogénio e R⁴, R⁵ e R⁶, R^{6'} representarem hidrogénio.
8. Compostos de fórmula Ib, de acordo com a reivindicação 7, caracterizados pelo facto de serem representados por 1-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-1H-pirazole.
9. Compostos de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizados pelo facto de terem a fórmula:

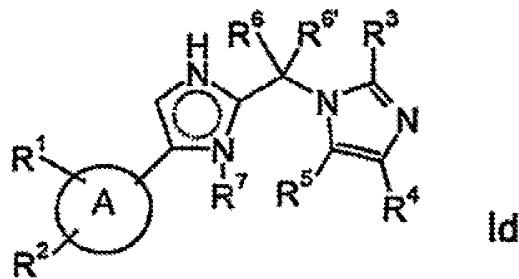


na qual A e R¹ a R^{6'} têm os significados definidos na reivindicação 1 ou A representa fenilo e R¹ a R^{6'} têm os significados definidos na reivindicação 2.

10. Compostos de fórmula Ic, de acordo com a reivindicação 9, caracterizados pelo facto de A representar fenilo, R¹ e R² representarem halogéneo, R³ representar alquilo C₁₋₇ ou hidrogénio e R⁴, R⁵ e R⁶, R^{6'} representarem hidrogénio.
11. Compostos de fórmula Ic, de acordo com a reivindicação 10, caracterizados pelo facto de serem representados por

1-(3,4-dicloro-fenil)-4-imidazol-1-il-metil-1*H*-pirazole ou
1-(3,4-dicloro-fenil)-4-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-1*H*-
pirazole.

12. Compostos de acordo com as reivindicações 1 ou 2,
caracterizados pelo facto de terem a fórmula:

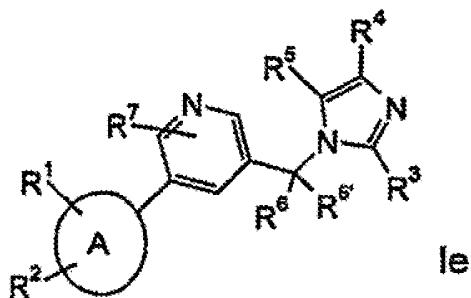


na qual A e R¹ a R⁷ têm os significados definidos na reivindicação 1 ou A representa fenilo e R¹ a R⁷ têm os significados definidos na reivindicação 2.

13. Compostos de fórmula Id, de acordo com a reivindicação 12, caracterizados pelo facto de A representar fenilo, R¹ e R² representarem halogéneo, hidrogénio, CF₃ ou alquilo C₁₋₇, R³ representar alquilo C₁₋₇ ou hidrogénio e R⁴, R⁵ e R⁶, R^{6'} representarem hidrogénio.

14. Compostos de fórmula Id de acordo com a reivindicação 13, caracterizados pelo facto de serem representados por
1*H*-imidazole, 2-metil-1-[4-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-imidazol-2-il]metil]-,
1*H*-imidazole, 1-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1*H*-imidazol-2-il]metil]-2-metil-,
1*H*-imidazole, 1-[4-(3,4-difluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-metil]-2-metil- ou
1*H*-imidazole, 4-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il-metil)-.

15. Compostos de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizados pelo facto de terem a fórmula:



na qual A e R¹ a R⁷ terem os significados definidos na reivindicação 1 ou A representar fenilo e R¹ a R⁷ terem os significados definidos na reivindicação 2.

16. Compostos de fórmula Ie, de acordo com a reivindicação 15, caracterizados pelo facto de A representar fenilo, R¹ e R² representarem alquilo C₁₋₇, halogéneo ou CF₃, R³ representar alquilo C₁₋₇ ou hidrogénio e R⁴, R⁵ e R⁶, R^{6'} representarem hidrogénio.

17. Compostos de fórmula Ie, de acordo com a reivindicação 16, caracterizados pelo facto de serem representados por

3-(3,4-dimetil-fenil)-5-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-piridina,

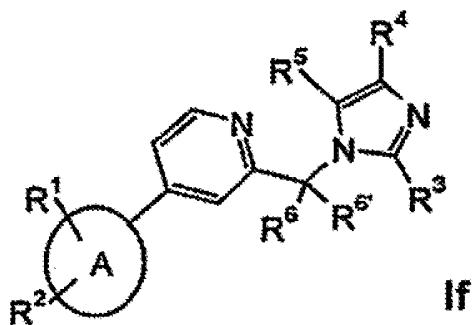
3-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-piridina,

3-(4-cloro-3-metil-fenil)-5-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-piridina,

3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-piridina ou

3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-5-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-piridina.

18. Compostos de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizados pelo facto de terem a fórmula:

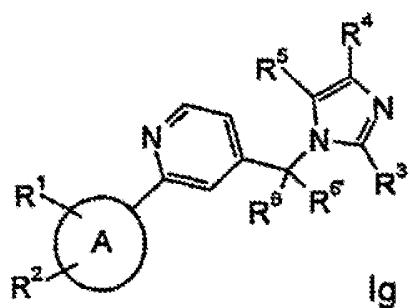


na qual A e R¹ a R^{6'} terem os significados definidos na reivindicação 1 ou A representar fenilo e R¹ a R^{6'} terem os significados definidos na reivindicação 2.

19. Compostos de fórmula If, de acordo com a reivindicação 18, caracterizados pelo facto de A representar fenilo, R¹ e R² representarem halogéneo, R³ representar alquilo C₁₋₇ e R⁴, R⁵ e R^{6'}, R^{6'} representarem hidrogénio.

20. Compostos de fórmula If, de acordo com a reivindicação 19, caracterizados pelo facto de serem representados por 4-(3,4-dicloro-fenil)-2-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-piridina.

21. Compostos de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizados pelo facto de terem a fórmula:

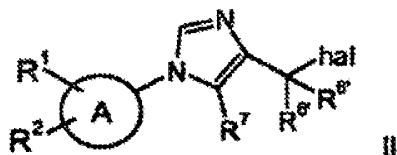


na qual A e R¹ a R^{6'} têm os significados definidos na reivindicação 1 ou A representa fenilo e R¹ a R^{6'} têm os significados definidos na reivindicação 2.

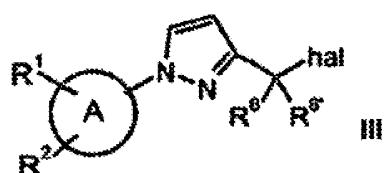
22. Compostos de fórmula Ig, de acordo com a reivindicação 21, caracterizados pelo facto de A representar fenilo, R¹ e R² representarem halogéneo, R³ representar alquilo C₁₋₇ ou hidrogénio e R⁴, R⁵ e R^{6'}, R⁶ representarem hidrogénio.
23. Compostos de fórmula Ig, de acordo com a reivindicação 22, caracterizados pelo facto de serem representados por 2-(3,4-dicloro-fenil)-4-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridina.
24. Medicamento caracterizado por conter um ou mais compostos de fórmula I de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 23 ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e um veículo inerte, para o tratamento de doenças.
25. Medicamento, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo facto de se destinar ao tratamento de doenças com base em indicações terapêuticas para os bloqueadores específicos do subtípo dos receptores de NMDA, que incluem formas agudas de neurodegeneração causadas, por exemplo, por acidentes vasculares e traumatismos cranianos e formas crónicas de neurodegeneração tal como doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington, ELA (esclerose lateral amiotrófica) e neurodegeneração associada com infecções bacterianas ou virais e, além disso, depressão e dor aguda ou crónica.

26. Processo para a preparação de um composto de fórmula (I) tal como se definiu na reivindicação 1, caracterizado pelo facto de compreender

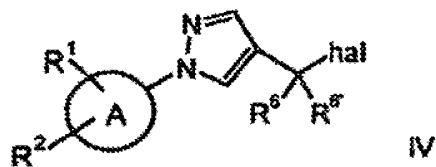
a) a reacção de um composto de fórmula



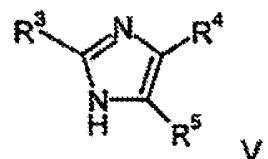
ou



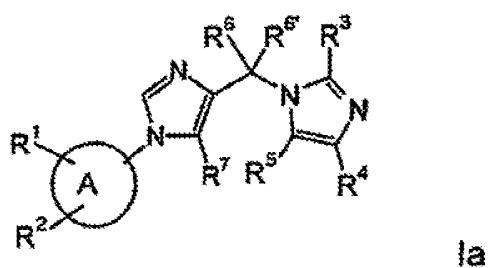
ou

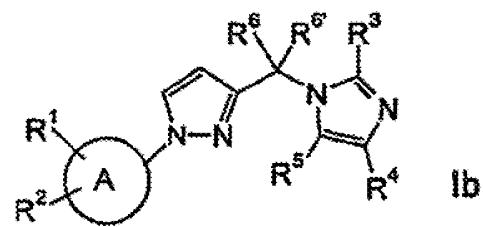


com um composto de fórmula

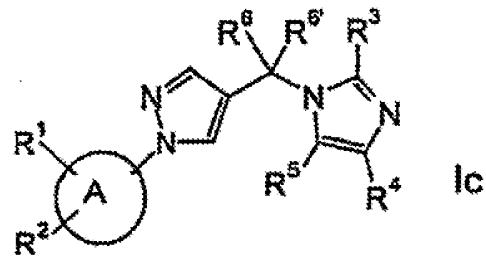


para se obter um composto de fórmula



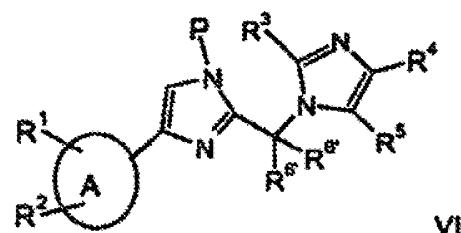


ou

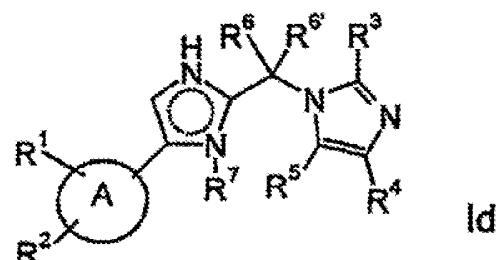


em que A representa fenilo ou piridin-2- ou 3-ilo, R^1-R^7 têm os significados dados antes e hal representa Br ou Cl ou

b) clivagem de um grupo de protecção de N de um composto de fórmula

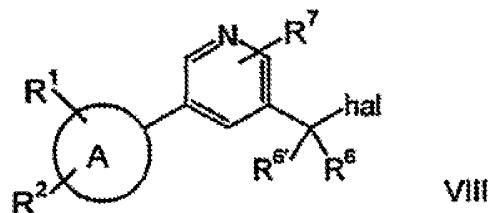


para se obter um composto de fórmula

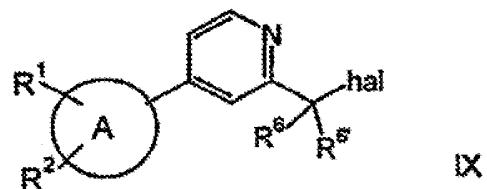


na qual A e R¹ - R⁶ têm os significados dados antes e P representa um grupo de protecção de N, tal como um grupo 2-(trimetilsilil)-etoximetilo ou

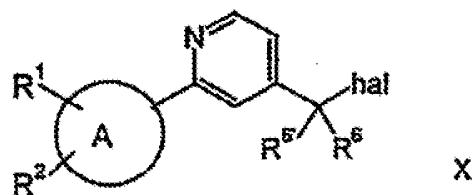
c) a reacção de um composto de fórmula



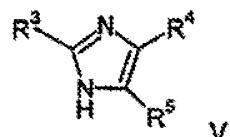
ou



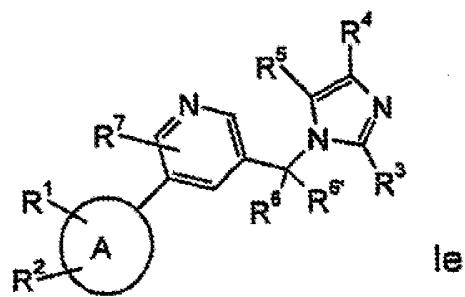
ou



com um composto de fórmula

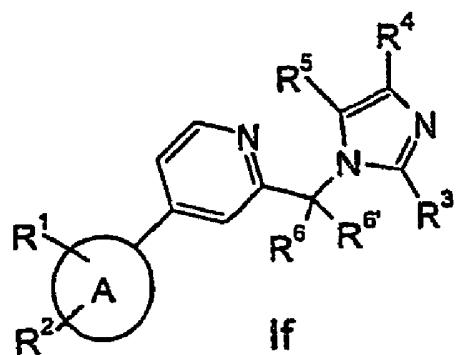


para se obter um composto de fórmula



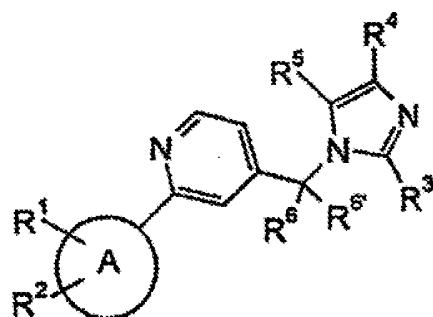
Ie

ou



If

ou



Ig

em que A representa fenilo ou piridin-2- ou 3-ilo, R¹-R⁶ têm os significados dados antes e hal representa Cl ou Br e, se desejado, a conversão do composto de fórmula I obtido, num sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

27. Utilização de um composto de fórmula I, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 - 23, caracterizada pelo facto de se destinar ao fabrico de um medicamento para o tratamento de doenças com base em indicações terapêuticas para os bloqueadores específicos do subtípo dos receptores de NMDA, que incluem formas agudas de neurodegeneração causadas, por exemplo, por acidentes vasculares cerebrais e traumatismos cranianos e formas crónicas de neurodegeneração tal como doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington, ELA (esclerose lateral amiotrófica) e neurodegeneração associada com infecções bacterianas ou virais e, além disso, depressão e dor aguda ou crónica.

Lisboa, 15 de Abril de 2009

RESUMO

DERIVADOS DE IMIDAZOLE

A presente invenção tem por objecto compostos de fórmula geral (I), na qual os substituintes estão definidos na reivindicação 1. Estes compostos têm uma boa afinidade para os bloqueadores selectivos do subtípo do receptor de NMDA (N-metil-D-aspartato), que têm uma função chave na modulação da actividade e plasticidade neuronal que os torna actores principais nos processos de mediação subjacentes ao desenvolvimento do SNC assim como para a aprendizagem e a formação da memória. Estes compostos são por isso apropriados no controlo ou no tratamento de doenças relacionadas com este receptor.

