

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

(21) **PI0707185-0 A2**

(22) Data de Depósito: 08/01/2007
(43) Data da Publicação: 26/04/2011
(RPI 2103)



(51) Int.Cl.:
C07D 233/54
C07D 401/12
C07D 403/12
C07D 405/12
C07D 417/12
C07D 417/04
A01N 43/50

(54) Título: **IMIDAZÓIS SUBSTITUÍDOS E SUA UTILIZAÇÃO COMO PESTICIDAS**

(30) Prioridade Unionista: 19/01/2006 US 60/760.765

(73) Titular(es): PFIZER LIMITED

(72) Inventor(es): Christelle Lauret, Jerome Sebastien Dauvergne, Mark Roger Cox, Nathan Anthony Logan Chubb, Richard Andrew Ewin

(74) Procurador(es): Nellie Anne Daniel Shores

(86) Pedido Internacional: PCT IB2007000071 de 08/01/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/083207 de 26/07/2007

(57) Resumo: IMIDAZÓIS SUBSTITUÍDOS E SUA UTILIZAÇÃO COMO PESTICIDAS. Esta invenção está relacionada a uma faixa de compostos 2-benzil imidazóis alfa-substituídos e seus sais e solvatos desses mencionados, para composições compreendendo tais compostos, processos para a sua síntese e a utilização deles como parasitocidas.



"IMIDAZÓIS SUBSTITUÍDOS E SUA UTILIZAÇÃO COMO PESTICIDAS"

Esta invenção está relacionada a imidazóis que possuem propriedades parasiticidas. Os compostos de
5 interesse são imidazóis substituídos e, mais particularmente, a invenção está relacionada a 2-benzil imidazóis alfa-substituídos.

Existe uma necessidade quando a aprimorados agentes antiparasitários para uso com mamíferos, incluindo
10 humanos e animais, e em particular existe uma necessidade quanto a aprimorados inseticidas e acaricidas. Além disso, existe uma necessidade quanto a aprimorados produtos de uso tópico com conveniente administração e os quais contenham um ou mais de tais agentes antiparasitários os quais possam ser
15 usados para tratar respectivamente ectoparasitos, tais como insetos e acarídeos, e particularmente acarídeos tais como acarinos e carrapatos. Tais produtos podem ser particularmente úteis para o tratamento de animais de companhia, tais como gatos, cães e cavalos, e animais de
20 criação, tais como gado. Existe igualmente uma necessidade quanto a agentes para controlar infestações parasíticas em hospedeiros animais outros que mamíferos, incluindo insetos tais como abelhas os quais sejam suscetíveis a parasitas tais como acarídeos.

25 Os compostos atualmente disponíveis para o tratamento inseticida e acaricida de animais de companhia e de criação nem sempre demonstram boa atividade, boa velocidade de ação, ou uma ação de longo prazo. As maiores

dos tratamentos contêm substâncias químicas perigosas que podem ter sérias conseqüências ou quando usadas muito freqüentemente ou quando usadas acima das quantidades recomendadas. Muitos produtos possuem efeitos colaterais tóxicos e alguns são letais a cães quando ingeridos acidentalmente. Eles não são sempre adequados para uso como uma formação tópica ou de uso pontual e algumas formulações tópicas ou de uso pontuais são desvantajosas em vista dos usuais efeitos colaterais em animais e proprietários.

10 Indivíduos que aplicam esses agentes inseticidas e acaricidas são alertados a limitar a sua exposição aos produtos químicos mediante utilizar luvas e evitar a inalação dos vapores químicos. Coleiras e etiquetas para uso em animais de estimação têm sido utilizadas para solucionar

15 alguns problemas, mas estes são suscetíveis à mastigação e, portanto são desvantajosos uma vez que o composto pode ser acidentalmente ingerido de forma oral. Desse modo, os tratamentos atualmente conseguem graus variados de sucesso dependendo de uma variedade de fatores que incluem a

20 toxicidade e o método de administração. Em alguns casos, a toxicidade pode ser atribuída às suas atividades não seletivas nos diversos receptores. Adicionalmente foi recentemente demonstrado que parte dos agentes usuais estão se tornando ineficazes à medida que os parasitos desenvolvem

25 resistência.

A presente invenção supera uma ou mais das diversas desvantagens, ou apresenta melhorias sobre as propriedades dos compostos existentes. Em particular a

presente invenção desenvolve alguns dos novos 2-benzil imidazóis alfa-substituídos os quais demonstram tais propriedades.

Os derivados heterocíclicos foram revelados na arte já existente como possuindo atividade inseticida e acaricida contra pragas agrícolas, por exemplo, na publicação do pedido da Patente U.S. No. WO 03/092374.

Revelações genéricas também existem na arte dos derivados heterocíclicos as quais opcionalmente abrangem 2-benzil imidazóis alfa-substituídos. Por exemplo, a publicação do pedido internacional de Patente U.S. No. 2005/007188 descreve uma estrutura genérica, a qual opcionalmente abrange 2-benzil imidazóis alfa-substituídos para a inibição da incubação de ovas de ectoparasitos; a publicação do pedido internacional de Patente U.S. No. WO 2004/103959 descreve uma estrutura genérica que opcionalmente abrange 2-benzil imidazóis alfa-substituídos para uso como agentes antibacterianos; as publicações dos pedidos internacionais de Patentes U.S. Nos. WO 01/00586 e WO 99/28300 descrevem ambas uma estrutura genérica as quais opcionalmente abrangem 2-benzil imidazóis alfa-substituídos e revelam suas atividades adrenérgicas; e a Patente U.S. No. US 6.103.733 descreve uma estrutura genérica que opcionalmente abrangem 2-benzil imidazóis alfa-substituídos para aumentar os níveis de soro e do colesterol HDL no sangue. Todavia, nenhum desses da arte existente exemplifica quaisquer 2-benzil imidazóis alfa-substituídos, nem a arte existente indica que tais compostos poderiam ser úteis

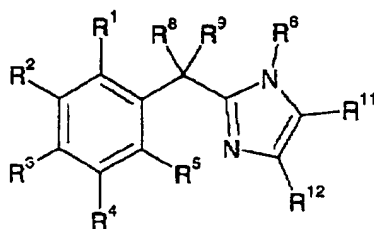
contra um espectro de parasitas de importância para os animais de companhia e de criação ou contra uma faixa de estágios no ciclo de vida dos ectoparasitos.

Desse modo, é um objetivo da presente invenção
5 superar uma ou mais das diversas desvantagens, ou melhorar a propriedades de compostos conhecidos. Em particular é um objetivo da invenção desenvolver alguns dos novos 2-benzilimidazóis alfa-substituídos. É um objetivo adicional que tais novos compostos possuam a mesma ou aprimorada atividade
10 quando comparados com os compostos já existentes contra parasitas. É um outro objetivo da presente invenção desenvolver compostos os quais possuam um perfil de toxicidade similar ou mais reduzido quando comparado com os compostos já existentes na arte. É ainda um outro objetivo
15 desenvolver compostos os quais demonstrem seletividade quanto ao receptor octopaminérgico, um conhecido neurotransmissor de invertebrados, sobre o onipresente receptor adrenérgico animal. Além disso, é um objetivo da invenção reduzir a exposição tanto de humanos e de animais
20 ao tratamento mediante desenvolver compostos os quais possam ser dosados como uma aplicação tópica aplicada mínimas quantidades. Os compostos da presente invenção capacidade especialmente boa para controlar artrópodes como mostrados pelos resultados dos testes que demonstram sua potência e
25 eficácia. Em particular, os compostos da presente invenção são ativos contra carrapatos e eles são capazes de impedir os carrapatos de aderirem ao animal, e de se alimentarem do animal hospedeiro. É ainda um outro objetivo da presente

invenção fornecer compostos que possuem boa velocidade de ação quando comparados com aqueles já existentes e, portanto, apresentem uma aprimorada eficácia contra a transmissão de doenças transmitidas por carrapatos.

5 É também desejável que os compostos da presente invenção tenham um ou mais duração de ação igual ou aprimorada, um aprimorado perfil farmacocinético, aprimorada segurança, aprimorada ação residual, aprimorada solubilidade ou outras aprimoradas propriedades físico-químicas e de
10 formulação tais como bom poder de difusão após a aplicação tópica comparada com aqueles conhecidos na arte.

Desse modo, de acordo com a presente invenção, é provido um composto de fórmula (I):



Fórmula (I)

onde:

15 R¹, R², R³, R⁴, R⁵ são independentemente selecionados a partir do grupo que compreende hidrogênio, ciano, nitro, halo, hidroxila, alquila C₁₋₄ opcionalmente substituída com um ou mais grupos hidroxila, cicloalquila C₃₋₆ opcionalmente substituída com um ou mais grupos alquila
20 C₁₋₄ ou halo, alcoxila C₁₋₄, haloalquila C₁₋₄, haloalcoxila C₁₋₄, fenila, amino, NR^xR^y, e S(O)_nR¹⁰;

R⁶ é selecionado a partir do grupo que compreende hidrogênio, -C₀₋₂alquileno-R⁷, -C₁₋₂alquileno-OR⁷, -C₀₋₂

alquilenos- $C(O)R^7$, $-C_{1-2}$ alquilenos- $O-C(O)R^7$, $-C_{1-2}$ alquilenos- $O-C(O)-OR^7$, $-C_{0-2}$ alquilenos- $C(O)-OR^7$, $-C_{1-2}$ alquilenos- $N(H)C(O)R^7$,
 $-C_{1-2}$ alquilenos- $N(R^7)C(O)R^7$ - C_{0-2} alquilenos- $C(O)NHR^7$, $-C_{0-2}$
alquilenos- $C(O)NR^{15}R^{16}$, $-C_{1-2}$ alquilenos- $NHC(O)NR^{15}R^{16}$, $-C_{1-2}$
5 alquilenos- $NR^7C(O)NR^{15}R^{16}$, $-C_{1-2}$ alquilenos- $O-C(O)NHR^7$, $-C_{1-2}$
alquilenos- $O-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-C_{0-2}$ alquilenos- $CH=N(R^7)$, $-C_{1-2}$
alquilenos- $P(=O)(NR^{15}R^{16})(NR^{15}R^{16})$, $-C_{0-2}$ alquilenos- $Si(R^7)_3$, e
 $-C_{0-2}$ alquilenos- $S(O)_nR^{10}$;

onde o alquilenos C_{0-2} ou alquilenos C_{1-2} de R^6 podem,
10 onde quimicamente possível, estar opcionalmente substituídos
com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo
que compreende alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-5} , $-C_{1-4}$
alquilenos(C_{3-6} cicloalquila), alquilenofenila C_{0-6} , cujos
substituintes alquilenos C_{0-2} ou alquilenos C_{0-2} podem por sua
15 vez estarem também opcionalmente substituídos, onde
quimicamente possível, com um ou mais substituintes
selecionados a partir do grupo que compreende hidrogênio,
ciano, nitro, halo, formila, oxo, hidroxila, $C(O)OH$, alquila
 C_{1-4} , C_{1-4} alquilenos- C_{3-6} cicloalquila, alcóxila C_{1-4} , C_{1-4}
20 alquilenos- C_{1-4} alquiloóxila, $-C(O)O$ -alquila C_{1-4} , haloalquila
 C_{1-4} , C_{1-4} haloalcoxila, amino, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino
 C_{1-4} , e $S(O)_nR^{10}$;

onde cada R^7 , R^{15} e R^{16} , onde quimicamente possível,
é independentemente selecionado a partir do grupo que
25 compreende hidrogênio, alquila C_{1-6} , alquênila C_{2-6} , alquênila
 C_{2-6} , cicloalquila C_{3-8} , C_{1-4} alquilenos(C_{3-6} cicloalquila), C_{1-4}
alquilenos- C_{1-4} alcóxila, haloalquila C_{1-6} , alquilenofenila
 C_{0-6} , alquilenonaftila C_{0-6} , C_{0-6} alquilenos(tetraidronaftil), e

C₀₋₂ alquilenos(Het), onde Het é selecionado de oxetanila, tetraidropiranila, piperidinila, morfolinila, furila, piridil, benzofuranila, benzotiazolila, indolila, 2,3-benzodioxolila, 2,3-diidro-1,4-benzodioxinila, indolila e
 5 1,5-naftiridinila;

ou R¹⁵ e R¹⁶ juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados podem formar um anel heterocíclico saturado ou insaturado de três a sete membros opcionalmente contendo um ou mais átomos de N, O ou S ou grupos SO₂
 10 adicionais;

onde cada um dos grupos R⁷, R¹⁵ ou R¹⁶ acima pode independentemente incluir um ou mais substituintes opcionais onde quimicamente possível selecionados de hidrogênio, ciano, nitro, halo, formila, oxo, hidroxila, C(O)OH, alquila
 15 C₁₋₄, alquenila C₂₋₄, alquinila C₂₋₄, cicloalquila C₃₋₆, C₁₋₄ alquilenos-C₃₋₆ cicloalquila, alcoxila C₁₋₄, C₁₋₄ alquilenos-C₁₋₄ alquiloila, C₁₋₄ alcoxila-C₁₋₄ alcoxila, alcanoil C₁₋₄, -C(O)O-C₁₋₄ alquila, haloalquila C₁₋₄, halocicloalquila C₃₋₆, haloalcoxila C₁₋₄, haloalcanoil C₁₋₄, -C(O)O-haloalquila C₁₋₄,
 20 fenila, 4-halofenila, 4-alcoxifenila, 2-cianofenila, fenoxi, 4-halofenoxi, benziloxi, 4-halobenziloxi, benzoil, pirazolila, triazolila, 2-halo-4-pirimidinila, 2-feniletila, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄, C(O)N(C₁₋₄ alquil)₂, N(alquilenos C₁₋₄)C(O)(alquil C₁₋₄) e S(O)_nR¹⁰;

25 R⁸ e R⁹ são independentemente selecionados a partir do grupo que compreende hidrogênio, alquila C₁₋₄, alcoxila C₁₋₄, haloalquila C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ e alquilenofenil C₀₋₄ mas com a condição de que R⁸ e R⁹ não sejam ambos

hidrogênio;

onde cada um de R^8 e R^9 pode independentemente incluir um ou mais substituintes opcionais onde quimicamente possível selecionados de hidrogênio, ciano, halo, hidroxila, 5 alquila C_{1-4} , cicloalquila C_{3-6} , alcoxila C_{1-4} , $-C(O)O$ -alquila C_{1-4} , haloalquila C_{1-4} , haloalcoxila C_{1-4} , e $S(O)_nR^{10}$;

ou R^8 e R^9 juntamente com o carbono ao qual eles estão ligados podem formar um anel carbocíclico saturado de três a seis membros, cujo anel está opcionalmente 10 substituído com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que compreende halo, alquila C_{1-2} , alcoxila C_{1-2} , haloalquila C_{1-2} , haloalcoxila C_{1-2} ;

R^{11} e R^{12} são independentemente selecionados a partir do grupo que compreende hidrogênio, halo, ciano, 15 alquila C_{1-4} , alcoxila C_{1-4} , haloalquila C_{1-4} , e haloalcoxila C_{1-4} ;

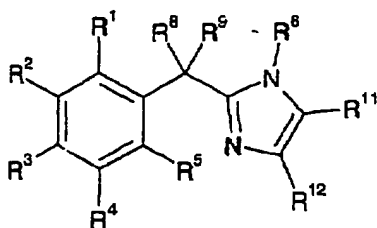
onde R^x e R^y são independentemente selecionados de hidrogênio, alquila C_{1-4} , haloalquila C_{1-4} , e $S(O)_nR^{10}$;

cada n é independentemente 0, 1 ou 2;

20 e cada R^{10} é independentemente hidrogênio, hidroxila, C_{1-4} alquila, haloalquila C_{1-4} , 4-halofenila, amino, alquilamino C_{1-6} e di-alquilamino C_{1-6} ;

ou um sal ou prodroga farmaceuticamente aceitável desses mencionados.

25 Em particular, é provido um composto de fórmula (I):



Fórmula (I)

onde:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 são independentemente selecionados a partir do grupo que compreende hidrogênio, ciano, nitro, halo, hidroxila, alquila C_{1-4} , cicloalquila C_{3-6} , alcoxila C_{1-4} , C_{1-4} haloalquila, haloalcoxila C_{1-4} , amino, NR^xR^y , e $S(O)_nR^{10}$;

R^6 é selecionado a partir do grupo que compreende hidrogênio, $-C_{0-2}$ alquilenos- R^7 , $-C_{1-2}$ alquilenos- OR^7 , $-C_{0-2}$ alquilenos- $C(O)R^7$, $-C_{1-2}$ alquilenos- $O-C(O)R^7$, $-C_{1-2}$ alquilenos- $O-C(O)-OR^7$, $-C_{0-2}$ alquilenos- $C(O)-OR^7$, $-C_{1-2}$ alquilenos- $N(H)C(O)R^7$, $-C_{1-2}$ alquilenos- $N(R^7)C(O)R^7$, $-C_{0-2}$ alquilenos- $C(O)NHR^7$, $-C_{0-2}$ alquilenos- $C(O)NR^{15}R^{16}$, $-C_{1-2}$ alquilenos- $NHC(O)NR^{15}R^{16}$, $-C_{1-2}$ alquilenos- $NR^7C(O)NR^{15}R^{16}$, $-C_{1-2}$ alquilenos- $OC(O)NHR^7$, $-C_{1-2}$ alquilenos- $O-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-C_{0-2}$ alquilenos- $CH=N(R^7)$, $-C_{1-2}$ alquilenos- $P(=O)(NR^{15}R^{16})(NR^{15}R^{16})$, $-C_{0-2}$ alquilenos- $Si(R^7)_3$, e $-C_{0-2}$ alquilenos- $S(O)_nR^{10}$;

onde o alquilenos C_{0-2} ou alquilenos C_{1-2} de R^6 podem, onde quimicamente possível, estarem opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que compreende alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-6} , C_{1-4} alquilenos(cicloalquil C_{3-6}), alquilenofenila C_{0-6} , em que o substituinte alquilenos C_{1-2} ou di-alquilenos podem estar por sua vez opcionalmente substituídos, onde quimicamente

possível, com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que compreende hidrogênio, ciano, nitro, halo, formila, oxo, hidroxila, $C(O)OH$, alquila C_{1-4} , C_{1-4} alquilenos- C_{3-6} cicloalquila, alcoxila C_{1-4} , C_{1-4} alquilenos-alcoxila C_{1-4} ,
 5 $-C(O)O-C_{1-4}$ alquila, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} haloalcoxila, amino, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{1-4} , e $S(O)_nR^{10}$;

onde cada R^7 , R^{15} e R_{1-6} , onde quimicamente possível, é independentemente selecionado a partir do grupo que compreende hidrogênio, alquila C_{2-8} , alquenila C_{2-6} ,
 10 alquinila C_{2-6} , cicloalquila C_{3-8} , C_{1-4} alquilenos- $(C_{3-6}$ cicloalquil), C_{1-4} alquilenos- C_{1-4} alcoxila, haloalquila C_{1-6} , alquilenofenil C_{0-6} ;

ou R^{15} e R^{16} juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados podem formar um anel heterocíclico saturado ou insaturado de três a sete membros opcionalmente
 15 contendo um ou mais átomos de N, O ou S adicionais;

onde cada um dos grupos R^7 , R^{15} ou R^{16} acima pode independentemente incluir um ou mais substituintes opcionais onde quimicamente possível selecionados de hidrogênio,
 20 ciano, nitro, halo, formila, oxo, hidroxila, $C(O)OH$, alquila C_{1-4} , alquenila C_{2-4} , alquinila C_{2-4} , cicloalquila C_{3-6} , C_{1-4} alquilenos- C_{3-6} cicloalquila, alcoxila C_{1-4} , C_{1-4} alquilenos-alquiloalquila C_{1-4} , alcanoil C_{1-4} , $-C(O)O$ -alquila C_{1-4} , haloalquila C_{1-4} , halocicloalquila C_{3-6} , haloalcoxila C_{1-4} ,
 25 haloalcanoil C_{1-4} , $-C(O)O$ -haloalquila C_{1-4} , fenila, 4-halofenila, 4-alcoxifenila, amino, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{1-4} , $C(O)N$ (alquil C_{1-4})₂, N (alquilenos C_{1-4}) $C(O)$ (alquil C_{1-4}) e $S(O)_nR^{10}$;

R^8 e R^9 são independentemente selecionados a partir do grupo que compreende hidrogênio, alquila C_{1-4} , alcoxila C_{1-4} , haloalquila C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} e alquilenofenil C_{0-4} mas com a condição de que R^8 e R^9 não sejam ambos
5 hidrogênio;

onde cada um de R^8 e R^9 pode independentemente incluir um ou mais substituintes opcionais onde quimicamente possível selecionados de hidrogênio, ciano, halo, hidroxila, alquila C_{1-4} , cicloalquila C_{3-6} , alcoxila C_{1-4} , $-C(O)O$ -alquila
10 C_{1-4} , C_{1-4} haloalquila, haloalcoxila C_{1-4} , e $S(O)_nR^{10}$;

ou R^8 e R^9 juntamente com o carbono ao qual eles estão ligados podem formar um anel carbocíclico saturado de três a seis membros, anel esse que está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados a
15 partir do grupo que compreende halo, alquila C_{1-2} , alcoxila C_{1-2} , haloalquila C_{1-2} , haloalcoxi C_{1-2} ;

R^{11} e R^{12} são independentemente selecionados a partir do grupo que compreende hidrogênio, halo, ciano, alquila C_{1-4} , alcoxila C_{1-4} , haloalquila C_{1-4} , e haloalcoxi
20 C_{1-4} ;

onde R^x e R^y são independentemente selecionados de hidrogênio, alquila C_{1-4} , haloalquila C_{1-4} , e $S(O)_nR^{10}$;

cada n é independentemente 0, 1 ou 2;

e cada R^{10} é independentemente hidrogênio,
25 hidroxila, alquila C_{1-4} , haloalquila C_{1-4} , amino, C_{1-6} alquilamino e di-alquilamino C_{1-6} ;

ou um sal ou prodroga farmaceuticamente aceitável desses mencionados.

Na definição de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 , "alquila C_{1-4} opcionalmente substituída com um ou mais grupos hidroxila" significa um grupo alquila com entre um e quatro átomos de carbono, que podem estar não substituídos ou podem estar substituídos em qualquer posição disponível com um grupo hidroxila. Por questões de estabilidade química, é preferido que não exista átomo de carbono substituído com mais que um grupo hidroxila. Conseqüentemente, grupos alquila com até quatro substituintes hidroxila são previstos. São preferidos grupos alquila com não mais que dois substituintes hidroxila. Exemplos incluem hidroximetila, 1-hidroxietila, 2-hidroxietila, 1,2-diidroxietila e 2,3-diidroxipropila.

Na definição de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 , "cicloalquila C_{3-6} opcionalmente substituídos com um ou mais grupos alquila C_{1-4} ou halo" significa um grupo cicloalquila com entre três e seis átomos de carbono no anel, que podem estar não substituídos ou substituídos em qualquer posição disponível com um grupo alquila de entre um e quatro átomos de carbono ou um átomo de halogênio. No caso dos substituintes alquila, é preferido que não mais que quatro de tais substituintes estejam presentes, e mais preferido que não mais que dois tais substituintes estejam presentes. Exemplos incluem 1-metilciclopropila, 2,5-dimetilciclopentila e 4-ter-butilcicloexil. No caso de substituintes halo, qualquer grau de substituição até a substituição completa é previsto. No caso de cicloexila, portanto, até onze substituintes halo podem estar presentes. Embora cada grupo halo possa ser independentemente

selecionado, é preferido que os substituintes halo sejam todos iguais. Preferivelmente o halo é cloro ou flúor. A distribuição geminada em qualquer posição metileno pode ser preferida que a mono-substituição. Exemplos incluem 2,2-
 5 diclorociclopropila e perfluorcicloexila. A substituição com ambos os grupos alquila e halo é também prevista. Um exemplo é 2,2-difluor-1-metilciclobutila.

Preferivelmente, cada um de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 são independentemente selecionados de hidrogênio, halo, por
 10 exemplo, cloro ou flúor, alquila C_{1-4} , por exemplo, metila ou etila, cicloalquila C_{3-4} , por exemplo, ciclopropila, alcoxila C_{1-4} , por exemplo, metoxila ou etoxila, haloalquila C_{1-4} , por exemplo, trifluormetila, trifluoretila, haloalcoxi C_{1-4} , por exemplo, trifluormetoxi ou trifluoretoxi, e $S(O)_nR^{10}$ onde n é
 15 0 e R^{10} é preferivelmente selecionado de alquila C_{1-4} tal como metila ou etila ou haloalquila C_{1-4} tal como trifluormetila ou trifluoretila para formar por exemplo trifluormetiltio ou trifluoretiltio. Mais preferivelmente cada um de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 são independentemente
 20 selecionados de hidrogênio, halo, por exemplo, cloro, alquila, por exemplo, metila ou etila, alcoxila C_{1-4} , por exemplo, metoxila ou etoxila, e haloalquila C_{1-4} , por exemplo, trifluormetila, trifluoretil. Muito preferivelmente cada um de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 são independentemente
 25 selecionados de hidrogênio, e alquila C_{1-4} , por exemplo, metila ou etila.

Muito preferivelmente dois de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 são independentemente selecionados de alquila C_{1-4} , por

exemplo, metila ou etila, preferivelmente metila, e três de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 são H. Ainda mais preferivelmente R^1 e R^2 são selecionados de alquila C_1-C_4 , por exemplo, metila ou etila, preferivelmente metila, e R^3 , R^4 e R^5 são H.

5 Compostos adequados adicionais incluem aqueles em que pelo menos um de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 é independentemente selecionado de haloalquila C_{1-4} , por exemplo, trifluormetila, trifluoroetila, preferivelmente trifluormetila, com os outros de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 sendo H. Preferivelmente R^2
 10 é haloalquila C_{1-4} , por exemplo, trifluormetila, trifluoroetila preferivelmente trifluoroetila, com os outros de R^1 , R^3 , R^4 , e R^5 sendo H.

Outros compostos adequados incluem aqueles em que pelo menos um de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 é independentemente
 15 selecionado de alcóxila C_{1-4} , por exemplo, metóxila ou etóxila preferivelmente metóxila, com os outros de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 sendo H. Preferivelmente R^2 e R^3 são selecionados de alcóxila C_1-C_4 , por exemplo, metóxila ou etóxila preferivelmente metóxila, e R^1 , R^4 e R^5 são H.

20 Other compostos adequados incluem aqueles em que pelo menos um de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 é independentemente selecionado de halo, por exemplo, cloro ou flúor, com os outros de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 sendo H.

Outros compostos adequados incluem aqueles em que
 25 pelo menos um de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 é independentemente selecionado de halo, por exemplo, cloro ou flúor, e um outro de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 é independentemente selecionado de alquila C_1-C_4 , por exemplo, metila ou etila, com os outros

de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 sendo H.

Compostos muito preferidos são aqueles em que R^1 e R^2 são metila e R^3 , R^4 , e R^5 são hidrogênios.

Preferivelmente R^6 é selecionado a partir do grupo
 5 que compreende hidrogênio; $-C_{0-2}$ alquileno- R^7 ; $-C_{1-2}$ alquileno-
 OR^7 ; $-C_{1-2}$ alquileno-O-C(O) R^7 ; $-C_{1-2}$ alquileno-O-C(O)- OR^7 ; $-C_{0-2}$
 alquileno-C(O)- OR^7 ; $-C_{1-2}$ alquileno-O-C(O)NHR⁷; $-C_{1-2}$ alquileno-
 OC(O)NR¹⁵R¹⁶; e $-C_{0-2}$ alquileno-S(O)_nR¹⁰. Mais preferivelmente
 R^6 é selecionado a partir do grupo que compreende
 10 hidrogênio; $-C_{0-2}$ alquileno- R^7 ; $-C_{0-2}$ alquileno- OR^7 ; $-C_{1-2}$
 alquileno-O-C(O) R^7 ; $-C_{1-2}$ alquileno-O-C(O)- OR^7 ; e $-C_{0-2}$
 alquileno-C(O)- OR^7 . Ainda mais preferivelmente R^6 é
 selecionado a partir do grupo que compreende hidrogênio; $-$
 C_{0-2} alquileno- R^7 ; $-C_{1-2}$ alquileno-OC(O) R^7 e $-C_{0-2}$ alquileno-C(O)-
 15 OR^7 . Muito preferivelmente R^6 é hidrogênio.

Preferivelmente R^7 , R^{15} e R_{1-6} are, onde
 quimicamente possível, independentemente selecionados a
 partir do grupo que compreende hidrogênio; alquila C_1-C_8 ,
 por exemplo metila, etila, n-propila, isopropila, butila,
 20 isobutila, ter-butila, n-pentila, n-hexil; cicloalquila C_3-8
 por exemplo ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila,
 cicloexil; C_{1-4} alquileno(cicloalquil C_{3-6}) por exemplo
 ciclopropilmetila, ciclopropiletila, ciclobutilmetil,
 ciclobutiletila, ciclopentilmetila, ciclopentiletila,
 25 cicloexilmetila, cicloexiletil; haloalquila C_1-C_6 por
 exemplo fluormetila, trifluormetila, clorometila,
 fluoretila, cloroetila, trifluoroetila e trifluorpropil; e
 alquilfenil C_{0-6} por exemplo fenila, fenilmetila e feniletil.

Mais preferivelmente R^7 , R^{15} e R^{16} são, onde quimicamente possível, independentemente selecionados a partir do grupo que compreende hidrogênio; alquila C_{1-4} por exemplo metila, etila, n-propila, isopropila, butila, ter-butila, n-pentila, n-hexil; C_{1-4} alquilenos(cicloalquil C_{3-6}) por exemplo ciclopropilmetila, ciclopropiletila, ciclobutilmetil, ciclobutilmetila, ciclopentilmetila, ciclopentiletila, cicloexilmetila, cicloexiletil. Ainda mais preferivelmente R^7 , R^{15} e R^{16} são, onde quimicamente possível, independentemente selecionados a partir do grupo que compreende hidrogênio e alquila C_{1-4} por exemplo metila, etila, propila, isopropila, n-butila e ter-butila.

Compostos adequados adicionais incluem aqueles em que R^7 , R^{15} e R^{16} são, onde quimicamente possível, opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que compreende halo por exemplo flúor ou cloro, alquila C_{1-4} por exemplo metila ou etila preferivelmente metila, cicloalquila C_{3-6} , por exemplo ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentil preferivelmente ciclopentila, alcóxila C_{1-4} por exemplo metóxila ou etóxila, haloalquila C_{1-4} por exemplo fluormetila, clorometila, trifluormetila, fluoretila, cloroetila ou trifluoretila, preferivelmente trifluoretila ou trifluormetila, e $S(O)_nR^{10}$ por exemplo metilsulfonila ou dimetil amido sulfonila. Exemplos de grupos R^7 , R^{15} e R^{16} que tenham sido assim substituídos incluem, por exemplo, grupos alquila ramificados tais como 2-metilbutila, 3-metilbutila, grupos sulfonil substituídos tais como metilsulfonilmetila,

metilsulfoniletila, dimetilamidossulfonilmetila e dimetilamidossulfoniletila e grupos fenil substituídos tais como 4-clorofenila, 4-nitrofenila, 4-fluorfenila, 4-metoxifenila, 2,4-diclorofenila, 4-clorofenilmetila, 4-nitrofenilmetila, 4-fluorfenilmetila, 4-metoxifenil metila, 2,4-diclorofenilmetila, 4-clorofeniletila, 4-nitro fenil etila, 4-fluorfeniletila, 4-metoxifeniletila, e 2,4-diclorofeniletila.

De modo adequado quando R^{15} e R^{16} juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel heterocíclico saturado ou insaturado de três a sete membros opcionalmente contendo um ou mais átomos de N, O ou S adicionais é preferido que o anel seja um anel de cinco a seis membros, seja saturado e compreenda um heteroátomo adicional selecionado a partir de N, O ou S. Exemplos adequados de tais anéis incluem pirrolidinila, pirazolidinila, imidazolinila, tiazolidinila, isoxazolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, ou tiomorfolinila. Anéis preferidos incluem pirrolidinila, tiazolidinila, morfolinila, ou tiomorfolinila. Tais anéis podem estar adicionalmente substituídos com um ou mais grupos, preferivelmente selecionados a partir do grupo que compreende oxo, $C(O)OH$, halo por exemplo flúor ou cloro, e alquila C_{1-4} por exemplo metila ou etila preferivelmente metila. Por exemplo, quaisquer átomos de enxofre heterocíclico pode estar opcionalmente substituído com um ou mais grupos oxo para formar, por exemplo, substituintes 1,1-dioxotiazolidinila ou 1,1-dioxotiomorfolinila

Compostos adequados incluem aqueles em que, quando o grupo R^6 compreende uma fração carbonica alquileno, essa referida fração alquileno está opcionalmente substituída com um ou dois substituintes. Compostos adequados adicionais também incluem aqueles em que, quando o grupo R^6 compreende uma fração alquileno de dois átomos de carbono, essa referida fração alquileno está opcionalmente substituída com um, dois, três ou quatro substituintes que podem estar independentemente orientados numa ou outra posição de carbono alfa ou beta com respeito ao nitrogênio imidazol ao qual o substituinte R^6 está ligado.

De modo adequado, quando o alquileno C_{0-2} ou alquileno C_{1-2} de R^6 está substituído com um ou mais substituintes é preferido que tais substituintes sejam independentemente selecionados a partir do grupo que compreende hidrogênio; alquila C_{1-4} por exemplo metila ou etila; cicloalquila C_{3-6} por exemplo ciclopropila; C_{1-4} alquileno- C_{3-6} cicloalquila por exemplo ciclopropilmetila ou ciclopropiletila; alcoxila C_{1-4} por exemplo metoxila ou etoxila; C_{1-4} alquileno- C_{1-4} alquioxila por exemplo metoxila metila, metoxila etila, etoxila metila ou etoxila etila; haloalquila C_{1-4} por exemplo fluormetila, trifluormetila, fluoretila ou 1,1,1-trifluoretila; fenila, benzila e 4-trifluormetilbenzil. Mais preferivelmente tais substituintes são independentemente escolhidos a partir do grupo que compreende hidrogênio; alquila C_{1-4} , por exemplo, metila ou etila; cicloalquila C_{3-6} , por exemplo, ciclopropila; C_{1-4} alquileno- C_{3-6} cicloalquila por exemplo ciclopropilmetila ou

ciclopropiletila; haloalquila C_{1-4} por exemplo fluormetila, trifluormetila, fluoretila ou 1,1,1-trifluoretila; e fenila.

Compostos adequados incluem aqueles em que R^6 é selecionado a partir do grupo que compreende $-C_{0-2}$ alquilenos- R^7 , preferivelmente onde R^6 é CH_2R^7 , e onde R^7 é selecionado a partir do grupo que compreende alquila C_{1-8} por exemplo metila, etila, n-propila, isopropila, butila, ter-butila; cicloalquila C_{3-8} por exemplo ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila; haloalquila C_{1-6} por exemplo trifluormetila, e trifluoretila; e C_{0-6} alquilenos-fenila por exemplo fenila que estão opcionalmente substituídos para formar por exemplo 4-metoxila fenila, 4-trifluormetilfenil. Compostos adequados adicionais também incluem aqueles em que R^6 é selecionado a partir do grupo que compreende $-C_{0-2}$ alquilenos- R^7 , preferivelmente onde R^6 não compreende uma fração alquilenos adicional (isto é C_0 alquilenos- R^7), e onde R^7 é selecionado a partir do grupo que compreende alquila C_{1-8} por exemplo metila, etila, n-propila, isopropila, butila, ter-butila, preferivelmente metila e etila; cicloalquila C_{1-8} por exemplo ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, preferivelmente ciclopropila; haloalquila C_{1-6} por exemplo trifluormetila, e trifluoretila; e alquilenofenila C_{0-6} por exemplo fenila que estão opcionalmente substituídos para formar por exemplo 4-metoxifenila, 4-trifluormetilfenila.

Um grupo adicional de compostos adequados inclui aqueles em que R^6 é selecionado a partir do grupo que compreende C_{1-2} alquilenos-O- R^7 , preferivelmente onde R^6 é CH_2OR^7 , e onde R^7 é selecionado a partir do grupo que

compreende alquila C_1-C_8 , por exemplo, metila, etila, n-propila, isopropila, butila, ter-butila. Exemplos de tais grupos R^6 assim substituídos incluem metoximetila, etoximetila, metoxietila, etoxietila, propoximetila, propoxietila, isopropoxietila, butoximetila, sec-butoximetila, isobutoximetila, ter-butoximetila, butoxietila, sec-butoxietila, isobutoxietila, ter-butoxietila, pentiloximetila, pentiloxietila, hexiloxi-metila, hexiloxietila.

Um grupo ainda adicional de compostos adequados incluem aqueles em que R^6 é selecionado a partir do grupo que compreende $-C_{1-2}alquileno-O-C(O)R^7$, preferivelmente onde R^6 é $CH_2OC(O)R^7$, e onde R^7 é alquila C_{1-8} , por exemplo, metila, etila, n-propila, isopropila, butila, ter-butila, em que R^7 por sua vez pode estar opcionalmente também substituído. Exemplos de tais grupos R^6 substituídos incluem acetiloximetila, acetiloxietila, propioniloximetila, propioniloxietila, butiriloximetila, butiriloxietila, isobutiriloximetila, isobutiriloxietila, pentanoiloximetila, pentanoiloxietila, 2-metilbutiriloximetila, 2-metilbutiriloxietila, 3-metilbutiriloxi-metila, 3-metilbutirilcarboniloxi)-etila, 2,2-dimetilpropioniloximetila, 2,2-dimetilpropioniloxietila, hexanoiloximetila, hexanoiloxietila, heptanoiloximetila, heptanoiloxietil. Exemplos adequados adicionais de compostos onde R^6 é selecionado a partir do grupo que compreende $-C_{1-2}alquileno-O-C(O)R^7$, preferivelmente onde R^6 é $CH_2OC(O)R^7$, também incluem aqueles em que R^7 é $C_{1-4}alquileno(cicloalquil$

C₃₋₆) por exemplo ciclopropilmetila, ciclopropiletila, ciclobutilmetila, ciclobutiletila, ciclopentilmetila, ciclopentiletila, ciclopentilpropila, cicloexilmetila, e ciclohexiletila. Exemplos de tais grupos R⁶ assim substituídos incluem ciclopropilacetiloximetila, ciclopropilpropioniloximetila, ciclobutil-acetiloximetila, ciclobutilpropioniloximetila, ciclopentilacetiloximetila, ciclopentilpropioniloxi-metila, ciclopentilbutiriloximetila, cicloexilacetiloximetila, e ciclohexilpropioniloximetila, ciclopropilacetiloxietila, ciclopropilpropioniloxietila, ciclobutilacetiloxietila, ciclobutilpropioniloxi-etila, ciclopentilacetiloxietila, ciclopentilpropioniloxietila, ciclopentilbutiriloxietila, cicloexil-acetiloxietila, e ciclohexilpropioniloxietila. Preferivelmente R⁸ é 3-ciclopentilpropioniloximetila. É preferido que em tais compostos R⁷ seja preferivelmente alquila C₁-C₈, mais preferivelmente etila ou ter-butila, e muito preferivelmente ter-butila.

Um grupo ainda adicional de compostos adequados incluem aqueles em que R⁶ é selecionado a partir do grupo que compreende -C₁₋₂alquileno-O-C(O)-OR⁷, preferivelmente onde R⁶ é CH₂OC(O)-OR⁷, e onde R⁷ é alquila C₁-C₈, por exemplo metila, etila, n-propila, isopropila, butila, ter-butila, os quais também podem estar opcionalmente substituídos. Exemplos de tais grupos R⁶ assim substituídos incluem metoxicarboniloximetila, metoxicarboniloxi-etila, etoxicarboniloximetila, etoxicarboniloxietila, propoxicarboniloximetila, propoxicarbonil-oxietila,

isopropoxycarboniloximetila, isopropoxycarboniloxietila,
 butoxycarboniloximetila, butoxycarboniloxietila,
 isobutoxycarboniloximetila, isobutoxycarboniloxietila,
 pentiloxycarboniloxi-metila, pentiloxycarboniloxietila, 2-
 5 metilbutoxycarboniloximetila, 2-metilbutoxycarboniloxietila,
 3-metilbutoxycarboniloximetila, 3-metilbutoxycarbonil-
 oxietila, 2,2-dimetilpropoxycarboniloxi-metila, 2,2-
 dimetilpropoxycarboniloxietila, hexiloxycarboniloximetila,
 hexiloxycarboniloxietila. Exemplos adequados adicionais de
 10 compostos onde R^6 é selecionado a partir do grupo que
 compreende $-C_{1-2}$ alquilenos- $O-C(O)-OR^7$, preferivelmente onde R^6
 é $CH_2OC(O)-OR^7$, também incluem aqueles em que R^7 é
 selecionado a partir do grupo que compreende cicloalquila
 C_{3-6} por exemplo ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou
 15 cicloexila; C_{1-4} alquilenos(cicloalquil C_{3-6}) por exemplo
 ciclopropilmetila, ciclopropiletila, ciclobutilmetila,
 ciclobutil-etila, ciclopentilmetila, ciclopentiletila,
 cicloexilmetila, cicloexiletil; haloalquila C_{1-6} por exemplo
 trifluormetila, e 2,2,2-trifluoretila; e alquilfenil C_{0-6} por
 20 exemplo fenil que está opcionalmente também substituído para
 formar por exemplo 4-metoxifenila, 4-trifluormetilfenil4-
 metoxibenzil. Exemplos de tais grupos R^6 assim substituídos
 incluem ciclopropiloxycarboniloximetila, ciclobutiloxi-
 carboniloxi-metila, ciclopentiloxycarboniloximetila ou
 25 cicloexiloxycarboniloximetila ciclopropiloxycarboniloxi-
 etila, ciclobutiloxycarboniloxietila, ciclopentiloxi-
 carboniloxietila ou cicloexiloxycarboniloxietil; C_{1-4}
 alquilenos(cicloalquil C_{3-6}) por exemplo

9

Um grupo ainda adicional de compostos adequados incluem aqueles em que R^6 é selecionado a partir do grupo que compreende $-C_{0-2} \text{alquileno}-C(O)-OR^7$, preferivelmente onde R^6 é $C(O)-OR^7$, e onde R^7 é alquila C_1-C_8 , por exemplo metila, etila, n-propila, isopropila, butila, ter-butila, os quais também podem estar opcionalmente substituídos. Exemplos de tais grupos R^6 assim substituídos incluem metoxicarbonila, metoxicarbonil-metila, metoxicarboniletila, etoxicarbonila, etoxicarbonilmetila, etoxicarboniletila, propoxi-carbonila,

propoxycarbonilmetila, propoxycarboniletila, isopropoxycarbonila, isopropoxycarbonilmetila, isopropoxycarboniletila, butoxycarbonila, butoxycarbonilmetila, butoxycarboniletila, isobutoxycarbonila, isobutoxycarbonilmetila, isobutoxycarboniletila, pentiloxycarbonila, pentiloxycarbonilmetila, pentiloxycarboniletila, 2-metilbutoxycarbonila, 2-metilbutoxycarbonilmetila, 2-metilbutoxycarboniletila, 3-metilbutoxycarbonila, 3-metilbutoxycarbonilmetila, 3-metilbutoxycarboniletila, 2,2-dimetilpropoxycarbonila, 2,2-dimetilpropoxycarbonilmetila, 2,2-dimetilpropoxycarboniletila, hexiloxycarbonila, hexiloxycarbonilmetila, hexiloxycarboniletila. Exemplos adequados adicionais de compostos incluem aqueles em que R^6 é selecionado a partir do grupo que compreende $-C_{0-2}$ alquileno- $C(O)-OR^7$, preferivelmente onde R^6 é $C(O)-OR^7$, também incluem aqueles em que R^7 é selecionado a partir do grupo que compreende alquilfenil C_{0-6} por exemplo fenila que por sua vez está opcionalmente substituída para formar por exemplo 4-metoxifenila, 4-trifluormetilfenila. Exemplos de tais grupos R^6 assim substituídos incluem feniloxycarbonila, feniloxycarbonilmetila, feniloxycarboniletila.

Um grupo ainda adicional de compostos adequados inclui aqueles em que R^6 é selecionado a partir do grupo que compreende $-C_{1-2}$ alquileno- $O-C(O)NHR^7$, preferivelmente onde R^6 é $CH_2OC(O)NHR^7$, e onde R^7 é selecionado a partir do grupo que compreende alquila C_{1-8} por exemplo metila, etila, n-propila, isopropila, butila, ter-butila; cicloalquila C_{3-6} por exemplo ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou cicloexila;

haloalquila C_{1-4} por exemplo trifluormetila, e trifluoretila;
 e alquilfenila C_{0-6} por exemplo fenila, fenilmetila ou
 feniletila em que a alquilfenila C_{0-6} está opcionalmente
 substituída para formar por exemplo 4-metoxifenila, 4-
 5 trifluormetil-fenila, 2, 4-diclorofenila, 4-metoxi-
 fenilmetila, 4-trifluormetilfenilmetila, 2, 4-diclorofenil-
 metila, 4-metoxifeniletila, 4-trifluormetilfeniletila, ou 2,
 4-diclorofeniletila.

Compostos preferidos são aqueles compostos onde R^6
 10 é selecionado a partir do grupo que compreende hidrogênio, -
 C_{0-2} alquilenos- R^7 e $-C_{1-2}$ alquilenos- $O-C(O)R^7$ e onde R^7 é
 selecionado a partir do grupo que compreende alquila C_{1-8} .
 Compostos ainda mais preferidos são aqueles em que R^6 é
 hidrogênio.

15 Preferivelmente, cada R^8 e R^9 são independentemente
 selecionados a partir do grupo que compreende hidrogênio;
 alquila C_{1-4} , por exemplo, metila ou etila, preferivelmente
 metila; haloalquila C_{1-4} por exemplo trifluormetila,
 triclorometila, tricloroetila ou trifluoretila,
 20 preferivelmente trifluormetila; alcoxila C_{1-4} por exemplo
 metoxila ou etoxila, preferivelmente metoxila; e
 alquilenofenil C_{0-4} por exemplo fenila, fenilmetila ou
 feniletila, mas com a condição de que R^8 e R^9 não sejam
 ambos hidrogênio. Mais preferivelmente cada R^8 e R^9 são
 25 independentemente selecionados a partir do grupo que
 compreende hidrogênio e alquila C_{1-4} , por exemplo, metila ou
 etila, preferivelmente metila porém novamente com a condição
 de que R^8 e R^9 não sejam ambos hidrogênio. Muito

preferivelmente R^8 é metila e R^9 é hidrogênio.

De modo adequado quando um ou mais de R^8 ou R^9 são fenila, o grupo fenila está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que
5 compreende flúor, cloro, metoxila ou trifluormetila.

De modo adequado quando R^8 e R^9 juntamente com o carbono ao qual eles estão ligados podem formar um anel carbocíclico saturado de três a seis membros é preferido que o anel seja um anel de três membros.

10 Preferivelmente cada um de R^{11} e R^{12} são independentemente selecionados a partir do grupo que compreende hidrogênio, alquila C_{1-2} , por exemplo, metila ou etila, preferivelmente metila, e C_{1-2} alcóxila por exemplo metoxila ou etoxila, preferivelmente metoxila. Mais
15 preferivelmente pelo menos um de R^{11} e R^{12} é hidrogênio. Muito preferivelmente ambos de R^{11} e R^{12} são hidrogênios.

Um grupo adicional de compostos adequados da presente invenção are aqueles de fórmula (LV) onde: cada um de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 são independentemente selecionados de
20 hidrogênio e alquila C_{1-4} , por exemplo, metila ou etila, preferivelmente metila;

cada R^8 e R^9 são independentemente selecionados a partir do grupo que compreende hidrogênio e alquila C_{1-4} , por exemplo, metila ou etila, preferivelmente metila; e

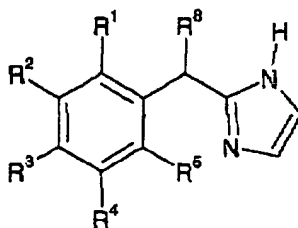
25 cada R^{11} e R^{12} são hidrogênios ou um sal ou prodroga farmacêuticamente aceitável desses mencionados. Preferivelmente, nos compostos de fórmula (LV): R^1 , R^2 e R^8 são selecionados de alquila C_{1-4} , por exemplo, metila ou

etila, preferivelmente metila, R^3 , R^4 , R^5 e R^9 são H.

Será entendido no transcurso desta que todas as referências à fórmula (I) se aplicam igualmente aos compostos de fórmula (LV).

5 Além disso, será entendido que a totalidade dos grupos e das prefs adequadas aplicadas a R^1 - R^{12} , R^a , R^b e n para a fórmula (I) se aplicam igualmente aos compostos da fórmula (LV).

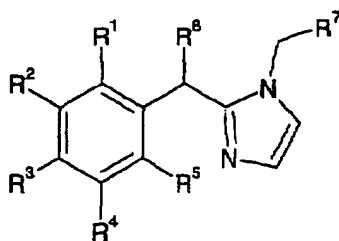
Um grupo adicional de compostos preferidos são os
10 compostos de fórmula (XXXX)



Fórmula (XXXX)

onde R^1 a R^5 são selecionados de hidrogênio, halo, alquila C_{1-4} , haloalquila C_{1-4} e CN, e R^8 é alquila C_{1-3} . Preferivelmente, pelo menos dois de R^1 a R^5 são hidrogênios, e mais preferivelmente pelo menos três de R^1 a R^5 são
15 hidrogênios. Preferivelmente, os grupos de R^1 a R^5 que não sejam hidrogênio são selecionados de cloro, flúor, metila, etila, difluormetila e trifluormetila, e mais preferivelmente a partir de flúor, cloro e metila. Preferivelmente R^8 é metila ou etila, e mais preferivelmente
20 R^8 é metila.

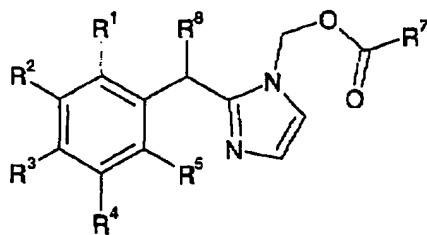
Um grupo adicional de compostos preferidos são os compostos de fórmula (XXXXI)



Fórmula (XXXI)

onde R^1 a R^5 são selecionados de hidrogênio, halo, alquila C_1-C_4 , haloalquila C_1-C_4 , e CN, R^7 é fenila opcionalmente substituída com um ou mais grupos selecionados de ciano, nitro, halo, formila, hidroxila, $C(O)OH$, alquila C_1-4 , C_2-4 alquenila, alquinila C_2-4 , cicloalquila C_3-6 , C_1-4 alquileno- C_3-6 cicloalquila, alcoxila C_1-4 , $-C(O)O$ -alquila C_1-4 , haloalquila C_1-4 , haloalcoxila C_1-4 , pirazolila, triazolila, amino, alquilamino C_1-4 , e dialquilamino C_1-4 , e R^8 é alquila C_1-3 . Preferivelmente, pelo menos dois de R^1 a R^5 são hidrogênios, e mais preferivelmente pelo menos três de R^1 a R^5 são hidrogênios. Preferivelmente, os grupos de R^1 a R^5 que não sejam hidrogênio são selecionados de cloro, flúor, metila, etila, difluormetila e trifluormetila, e mais preferivelmente a partir de flúor, cloro e metila. Preferivelmente R^7 é fenila opcionalmente substituída com um ou dois grupos selecionados de ciano, cloro, flúor, hidroxila, alquila C_1-3 , alcoxila C_1-C_3 , e haloalquila C_1-2 . Preferivelmente R^8 é metila ou etila, e mais preferivelmente R^8 é metila.

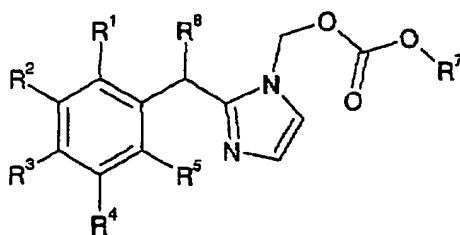
Um grupo adicional de compostos preferidos são os compostos de fórmula (XXXXII)



Fórmula (XXXXII)

onde R^1 a R^5 são selecionados de hidrogênio, halo, alquila C_{1-4} , haloalquila C_{1-4} e CN, R^7 é selecionado de alquilenos C_{1-3} fenil opcionalmente substituído com no anel fenila com um ou mais grupos selecionados de ciano, halo, hidroxila, $C(O)OH$, alquila C_{1-4} , cicloalquila C_{3-6} , C_{1-4} alquilenos- C_{3-6} cicloalquila, alcóxila C_{1-4} , $-C(O)O$ -alquila C_{1-4} , haloalquila C_{1-4} , e haloalcóxila C_{1-4} , alquila C_{1-8} , opcionalmente substituídos com um ou dois grupos alcóxila C_{1-4} , cicloalquila C_{3-6} , C_{1-3} -alquilenos- C_{3-6} -cicloalquila, e haloalquila C_{1-6} , e R^8 é alquila C_{1-3} . Preferivelmente, pelo menos dois de R^1 a R^5 são hidrogênios, e mais preferivelmente pelo menos três de R^1 to R^5 são hidrogênios. Preferivelmente, os grupos de R^1 a R^5 que não sejam hidrogênio são selecionados de cloro, flúor, metila, etila, difluormetila e trifluormetila, e mais preferivelmente a partir de flúor, cloro e metila. Preferivelmente R^7 é alquila C_{1-6} , ou haloalquila C_{1-6} . Preferivelmente R^8 é metila ou etila, e mais preferivelmente R^8 é metila.

Um grupo adicional de compostos preferidos são os compostos de fórmula (XXXXIII)

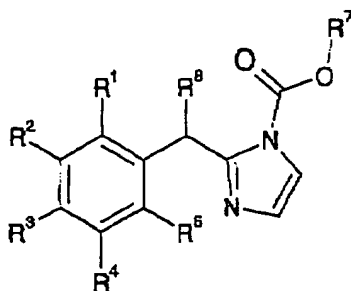


Fórmula (XXXXIII)

onde R^1 a R^5 são selecionados de hidrogênio, halo, alquila C_1-C_4 , haloalquila C_1-4 e CN, R^7 é selecionado de alquilenofenila C_1-C_3 , opcionalmente substituída com no anel fenila com um ou mais grupos selecionados de ciano, halo, hidroxila, $C(O)OH$, alquila C_1-4 , cicloalquila C_3-6 , C_1-4 alquilenos- C_3-6 cicloalquila, alcoila C_1-4 , $-C(O)O$ -alquila C_1-4 , haloalquila C_1-4 , e haloalcoila C_1-4 , alquila C_1-8 opcionalmente substituídos com um ou dois grupos alcoila C_1-4 , cicloalquila C_3-6 , C_1-3 alquilenos- C_3-6 cicloalquila, e haloalquila C_1-6 , e R^8 é alquila C_1-3 .

Preferivelmente, pelo menos dois de R^1 a R^5 são hidrogênios, e mais preferivelmente pelo menos três de R^1 a R^5 são hidrogênios. Preferivelmente, os grupos de R^1 a R^5 que não sejam hidrogênio são selecionados de cloro, flúor, metila, etila, difluormetila e trifluormetila, e mais preferivelmente a partir de flúor, cloro e metila. Preferivelmente R^7 é alquila C_1-C_6 ou haloalquila C_1-C_6 . Preferivelmente R^8 é metila ou etila, e mais preferivelmente R^8 é metila.

Um grupo adicional de compostos preferidos são os compostos de fórmula (XXXXIV)



Fórmula (XXXXIV)

onde R^1 a R^5 são selecionados de hidrogênio, halo, alquila C_{1-4} , haloalquila C_{1-4} , e CN, R^7 é selecionado de alquilenos C_1-C_3 -fenila opcionalmente substituído com no anel fenila com um ou mais grupos selecionados de ciano, halo, hidroxila, $C(O)OH$, alquila C_{1-4} , cicloalquila C_{3-6} , C_{1-4} alquilenos-cicloalquila C_{3-6} , alcoxila C_{1-4} , -

$C(O)O$ -alquila C_{1-4} , haloalquila C_{1-4} , e haloalcoxila C_{1-4} , alquila C_{1-8} , opcionalmente substituída com um ou dois grupos alcoxila C_{1-4} , cicloalquila C_{3-6} , e haloalquila C_{1-4} , e R^8 é alquila C_{1-3} . Preferivelmente, pelo menos dois de R^1 a R^5 são hidrogênios, e mais preferivelmente pelo menos três de R^1 a R^5 são hidrogênios. Preferivelmente, os grupos de R^1 a R^5 que não sejam hidrogênio são selecionados de cloro, flúor, metila, etila, difluormetila e trifluormetila, e mais preferivelmente a partir de flúor, cloro e metila.

Preferivelmente R^7 é alquila C_1-C_8 ou haloalquila C_{1-6} , e mais preferivelmente R^7 é isobutila. Preferivelmente R^8 é metila ou etila, e mais preferivelmente R^8 é metila.

Compostos individuais preferidos da invenção são selecionados a partir dos compostos dos Exemplos descritos aqui.

Mais compostos individuais preferidos da invenção

são selecionados de:

2-[(2,3-dimetilfenil)(metoxila)etil]-1H-imidazol;

2-[1-(2,5-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol;

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

5 2-[1-(3,4-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol;

2-{1-[2-(trifluormetil)fenil]-etila}-1H-imidazol;

(2,3-dimetilfenil)(1H-imidazol-2-il)-metanol;

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

pivalato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-

10 metila;

propionato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila;

3-metilbutanoato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila;

15 butirato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila;

3-ciclopentilpropanoato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila;

20 heptanoato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila;

pentanoato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila;

2-[1-(4-cloro-3-metilfenil)etil]-1H-imidazol;

2-[1-(3,5-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol;

25 1-benzil-2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol;

4-metoxibenzil carbonato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila;

1-(ciclopropilmetil)-2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-

imidazol;

2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1-metil-1H-imidazol;

carbonato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}metil ciclopropilmetila;

5 carbonato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila 3-metilbutila;

{2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila isopropila carbonato ciclobutila;

10 carbonato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila;

carbonato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila 2,2,2-trifluoetil;

2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1-etila-1H-imidazol;

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

15 2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1-(metoximetil)-1H-imidazol;

2-[1-(2,3-dimeti[fenil)etil]-1-[4-(trifluormetil)benzila]-1H-imidazol;

2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 4-fluorfenila;

20 2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de isobutila;

2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de isopropila;

2-[1-(3-metilfenil)etil]-1H-imidazol

25 ou um seu sal ou prodroga farmacologicamente aceitável.

Compostos individuais mais preferidos da presente invenção são selecionados de:

- 2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol;
 2-[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol;
 2-[(1R)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol;
 pivalato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-
 5 metila;
 pivalato de {2-[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-
 1-il}-metila;
 pivalato de {2-[(1R)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-
 1-il}-metila;
 10 propionato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
 il}-metila;
 3-metilbutanoato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-
 imidazol-1-il}-metila;
 butirato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-
 15 metila;
 3-ciclopentilpropanoato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-
 imidazol-1-il}-metila;
 heptanoato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
 il}-metila;
 20 pentanoato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
 il}-metila;
 2-{1-[2-(trifluormetil)fenil]-etila}-1H-imidazol;
 2-[1-(2,5-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol;
 2-[1-(4-cloro-3-metilfenil)etil]-1H-imidazol;
 25 2-[1-(3,5-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol;
 1-benzil-2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol;
 4-metoxibenzil carbonato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-
 1H-imidazol-1-il}-metila;

- 1-(ciclopropilmetil)-2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol;
- 2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1-metil-1H-imidazol;
- carbonato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}metil ciclopropilmetila;
- 5 3-metilbutil carbonato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila;
- isopropil carbonato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila;
- 10 ciclobutil carbonato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila;
- 2,2,2-trifluoretil carbonato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila;
- 2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1-etila-1H-imidazol;
- 15 2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1-(4-metoxibenzil)-1H-imidazol;
- 2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1-(metoximetil)-1H-imidazol;
- 2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1-[4-(trifluormetil)benzila]-1H-imidazol;
- 2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 4-fluorfenila;
- 20 2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de isobutila;
- 2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de isopropila;
- 25 2-[1-(3-metilfenil)etil]-1H-imidazol

ou um seu sal ou prodroga farmacêuticamente aceitável desses mencionados.

Compostos ainda mais preferidos da presente

invenção são 2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol, e pivalato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila, ou um seu sal ou prodroga farmaceuticamente aceitável.

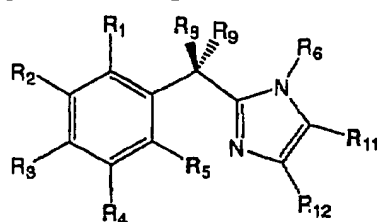
5 O composto mais preferido da presente invenção é 2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol, ou um seu sal ou prodroga farmaceuticamente aceitável.

Incluído no escopo da presente invenção estão todos os estereoisômeros tais como enantiômeros e
10 diastereômeros, todos os isômeros geométricos e formas tautoméricas dos compostos de fórmula (I), incluindo compostos que apresentam mais que um tipo de isomerismo, e misturas de um ou mais deles. Também incluídos estão sais de adição ácida ou básica onde o contra-íon é opticamente ativo,
15 por exemplo, D-lactato ou L-lisina, ou racemico, por exemplo, DL-tartrato ou DL-arginina.

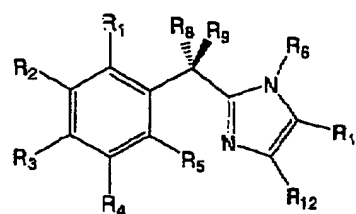
É para ser entendido que os compostos da fórmula (I) podem conter um ou mais átomos de carbono assimétrico, e desse modo os compostos da invenção podem existir como dois
20 ou mais estereoisômeros. Em particular, será entendido que quando R^3 e R^9 são substituintes diferentes existe um estereocentro no átomo de carbono ao qual eles estão ligados - carbono benzílico. Compostos adequados para uso nessa invenção incluem aqueles em que a estereoquímica absoluta no
25 carbono benzílico possui a "configuração S". Compostos adequados adicionais para uso nessa invenção incluem aqueles em que a estereoquímica absoluta no carbono benzílico possui a "configuração R". Tais estereoisômeros podem ser

resolvidos e identificados por aqueles usualmente versados na técnica utilizando técnicas conhecidas.

A presente invenção inclui os estereoisômeros individuais dos compostos de fórmula (I) juntamente com suas
5 misturas. Compostos preferidos de fórmula (I) incluem aqueles de fórmula (IA) e fórmula (IB) os quais possuam a estereoquímica apresentada adiante.



Fórmula (IA)



Fórmula (IB)

Será entendido que no transcurso do pedido todas as referências à fórmula (I) se aplicam igualmente aos
10 compostos das fórmulas (IA) e (IB).

Além disso, será entendido que todos os grupos adequados e preferências aplicadas a R¹-R¹², R^a, R^b e n para a fórmula (I) se aplicam igualmente aos compostos das fórmulas (IA) e (IB).

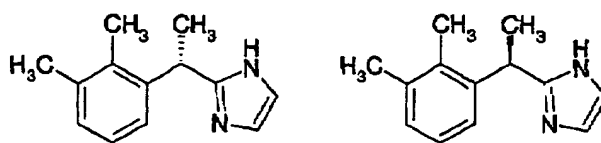
15 Em uma modalidade particular da invenção compostos preferidos são aqueles da fórmula (IA).

Em uma modalidade particular da invenção compostos preferidos são aqueles da fórmula (IB).

Compostos preferidos da presente invenção incluem
20 2-[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol, 2-[(1R)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol, pivalato de {2-[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila, pivalato de {2-[(1R)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-

metila ou um seu sal ou prodroga farmacologicamente aceitável.

Compostos ainda mais preferidos da presente invenção são 2-[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol, 2-[(1R)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol, ou um seu sal ou prodroga farmacologicamente aceitável com as fórmulas apresentadas abaixo.



Muito preferido é 2-[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol.

Isômeros geométricos podem ser separados por meio de técnicas convencionais bem conhecidas por aqueles usualmente versados na técnica, por exemplo, cromatografia e cristalização fracionada.

Técnicas convencionais para a preparação/separação dos enantiômeros individuais incluem a síntese quiral a partir de um adequado precursor opticamente puro, síntese estereoseletiva a partir de um precursor pro-quiral ou resolução do racemato (ou do racemato de um sal ou derivado) utilizando, por exemplo, cristalização fracionada ou cromatografia líquida quiral de alta pressão (HPLC). É feita aqui referência a "Enantiomers, Racemates e Resolutions" J. Jacques e A. Collet, published by Wiley, NY, 1981 ; e "Handbook de Chiral Chemicals" chapter 8, Eds D. Ager e M. Dekker, ISBN:0-8247-1058-4.

De modo alternativo, o racemato (ou um precursor

racêmico) pode ser reagido com um adequado composto opticamente ativo, por exemplo, um álcool, ou, no caso onde o composto de fórmula (I) contenha uma fração de caráter ácido ou básico, um ácido ou base tal como ácido tartárico ou 1-feniletilamina. A mistura diastereomérica resultante pode ser separada por cromatografia e/ou cristalização fracionada e um ou ambos dos diastereômeros convertidos ao(s) correspondente(s) enantiômero(s) puro(s) através de meios bem conhecidos por aqueles versados na técnica.

Compostos quirais da invenção (e seus precursores quirais) podem ser obtidos em forma enantiomericamente enriquecida usando cromatografia, tipicamente HPLC, sobre uma resina assimétrica com uma fase móvel consistindo de um hidrocarboneto, tipicamente heptano ou hexano, contendo de 0 a 50% isopropanol, tipicamente de a partir de 2 a 20%, e de a partir de 0 a 5% de uma alquilamina, tipicamente dietilamina 0,1%. A concentração do eluente permite a mistura enriquecida.

Conglomerados estereoisoméricos podem ser separados por meio de técnicas convencionais conhecidas por aqueles usualmente versados na técnica - ver, por exemplo, "Stereochemistry de Organic Compounds" by E L Eliel (Wiley, New York, 1994).

Nos compostos de acordo com a fórmula (I) o termo 'halo' significa um grupo selecionado de flúor, cloro, bromo ou iodo.

Grupos alquila, alquilenos, alquenila, alquinila e alcóxila, contendo o número exigido de átomos de carbono,

podem ser ramificados ou não. Exemplos de alquila incluem metila, etila, n-propila, i-propila, n-butila, i-butila, s-butila e t-butil. Exemplos de alcoxila incluem metoxila, etoxila, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, s-butoxi e t-butoxi. Exemplos de alquilenos incluem $\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH(CH}_3\text{)-e-}$ $\text{C}_2\text{H}_4\text{-}$. Exemplos de cicloalquila incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexil e cicloheptil.

Para evitar dúvidas, será entendido que no transcurso desse pedido todas as referências aos compostos farmacêuticamente aceitáveis incluem referências a compostos aceitáveis de uso veterinário ou compostos aceitáveis de uso agrícola. Além disso será entendido que no transcurso desse pedido todas as referências à atividade farmacêutica incluem referência à atividade veterinária ou atividade agrícola.

Sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula (I) incluem os seus sais de adição ácida e básica. Sais de adição ácida adequados são formados a partir de ácidos, que não formem sais tóxicos. Exemplos incluem os sais acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, hidrocloreto/cloride, hidrobrometo/bromide, hidriodeto/iodide, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogênio fosfato/di-hidrogênio fosfato, sacarato, estearato, succinato, tartarato, tosilato e sais

trifluoracetato. Sais básicos adequados são formados a partir de base que formem sais não tóxicos. Exemplos incluem os sais de alumínio, arginina, benzatina, cálcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnésio, meglumina, olamina, potássio, sódio, tometamina, e sais de zinco.

Sais de adição ácida farmacologicamente aceitáveis de uso veterinário e agrícola de alguns dos compostos da fórmula (I) podem ser também preparados em um modo convencional. Por exemplo, uma solução de uma base livre pode ser tratada com o ácido apropriado, ou puro ou em um solvente adequado, e o sal resultante separado ou por filtração ou por evaporação sob pressão reduzida do solvente reacional. Para uma pesquisa acerca dos sais adequados, ver "Handbook de Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, e Use" by Stahl e Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Os compostos da invenção podem existir em ambas as formas solvatada e não solvatada. O termo 'solvato' é usado aqui para descrever um complexo molecular compreendendo o composto da invenção e uma ou mais moléculas de solvente farmacologicamente aceitável, por exemplo, etanol. O termo 'hidrato' é empregado quando o referido solvente é água. Solvatos farmacologicamente aceitáveis de acordo com a invenção incluem aqueles nos quais os solvente de cristalização pode ser isotopicamente substituído, por exemplo, D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

Daqui em diante, no transcurso do pedido todas as

referências aos compostos de fórmula (I) incluem referências aos seus sais, solvatos e complexos e aos solvatos e complexos dos seus sais.

Como mencionado, a invenção inclui todos os
5 polimorfos dos compostos de fórmula (I) como até agora definidos.

Incluídos no escopo da invenção estão complexos tais como clatrados, complexos de inclusão fármaco-hospedeiro nos quais, em contraste com os solvatos até agora
10 mencionados, o fármaco e o hospedeiro estão presentes quantidades estequiométricas ou não estequiométricas. Também incluídos estão complexos do fármaco contendo dois ou mais componentes orgânicos e/ou inorgânicos que podem estar em quantidades estequiométricas ou não estequiométricas. Os
15 complexos resultantes podem estar ionizados, parcialmente ionizados, ou não ionizados. Para uma pesquisa de tais complexos, ver J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 por Haleblan (Agosa 1975).

A presente invenção inclui todos os compostos de
20 fórmula (I) farmaceuticamente aceitáveis marcados isotopicamente nos quais um ou mais átomos são substituídos por átomos que possuem o mesmo número atômico, mas uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa usualmente encontrado na natureza.

25 Exemplos de isótopos adequados para inclusão nos compostos da invenção incluem isótopos de hidrogênio, tal como ^2H e ^3H , carbono, tal como ^{11}C , ^{13}C e ^{14}C , cloro, tal como ^{36}Cl , flúor, tal como ^{18}F , iodo, tal como ^{123}I e ^{125}I ,

nitrogênio, tal como ^{13}N e ^{15}N , oxigênio, tal como ^{15}O , ^{17}O e ^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P , e enxofre, tal como ^{35}S .

Inseridos no escopo da invenção estão as assim chamadas 'prodrogas' dos compostos de fórmula (I). Desse modo alguns derivados dos compostos de fórmula (I) que possam ter pouca ou nenhuma atividade farmacológica propriamente podem, quando administrados ao organismo ou ao corpo de um animal, ser convertido pelo hospedeiro ou parasita nos compostos de fórmula (I) que possuem a atividade desejada, por exemplo, por clivagem hidrolítica ou enzimática.

Tais derivados são referidos como 'prodrogas'. Será notado que certos compostos de fórmula (I) podem propriamente atuar como prodrogas de outros compostos de fórmula (I). Informações adicionais acerca do uso das prodrogas podem ser encontradas em 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi e W Stella) e Bioreversible Carriers em Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

Prodrogas de acordo com a invenção podem, por exemplo, ser produzidas mediante substituição das apropriadas funcionalidades presentes nos compostos de fórmula (I) com certas frações conhecidas por aqueles usualmente versados na técnica, como descrito, por exemplo, em "Design de Prodrugs" by H Bundgaard (Elsevier, 1985).

Alguns exemplos de prodrogas de acordo com a invenção incluem:

(i) onde o composto de fórmula contém uma funcionalidade ácido carboxílico ($-\text{COOH}$), um seu éster, por exemplo, substituição do hidrogênio com alquila $\text{C}_1\text{-C}_8$;

(ii) onde o composto de fórmula (I) contém uma
5 funcionalidade álcool ($-\text{OH}$), um seu éter, por exemplo, substituição do hidrogênio com alcanoiloximetila $\text{C}_1\text{-C}_6$; e

(iii) onde o composto de fórmula (I) contém uma funcionalidade amina primária ou secundária ($-\text{NH}_2$ ou $-\text{NHR}$ onde $\text{R} \neq \text{H}$), uma sua amida, por exemplo, substituição de um
10 ou ambos os hidrogênios com alcanoilila $\text{C}_1\text{-C}_{10}$.

Prodrogas de acordo com a invenção podem, por exemplo, ser produzidos mediante reagir os compostos de fórmula (I) onde R^6 é H com certas frações conhecidas por aqueles usualmente versados na técnica como 'frações
15 prodrogas', como descrito, por exemplo, em "Design de Prodrugs" by H Bundgaard (Elsevier, 1985); "Design e application de prodrugs," Textbook de Drug Design e Discovery, (3rd Edition), 2002, 410-458, (Tailor e Francis Ltd., London); e referências ali contidas. Exemplos de
20 substituintes incluem: alquilaminas, arilaminas, amidas, uréias, carbamatos, carbonatos, iminas, enaminas, imidas, sulfenamidas, e sulfonamidas. A parte hidrocarboneto desses grupos contém alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$, fenila, heteroarila tal como piridila, alquenila $\text{C}_2\text{-C}_6$, e cicloalquila $\text{C}_3\text{-C}_8$; onde cada um
25 dos grupos acima pode incluir um ou mais substituintes opcionais, onde quimicamente possível, independentemente selecionados de: halo; hidroxila; alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquila $\text{C}_1\text{-C}_6$ e alcoxila $\text{C}_1\text{-C}_6$.

Exemplos adicionais de grupos de substituição de acordo com o exemplo mencionado e exemplos de outros tipos de prodrogas podem ser encontrados nas referências mencionadas.

5 Uma prodroga que seja administrada a um animal de teste e metabolizada pelo hospedeiro de acordo com a invenção pode ser facilmente identificada pela amostragem do fluido corpóreo com o composto de fórmula (I).

10 Finalmente, certos compostos de fórmula (I) podem propriamente atuar como prodrogas de outros compostos de fórmula (I).

15 Em um aspecto adicional, a presente invenção proporciona processos para a preparação de um composto de fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável de uso veterinário ou agrícola, ou um solvato farmaceuticamente aceitável de uso veterinário ou agrícola (incluindo hidrato) de uma ou outra entidade, como ilustrado adiante.

20 Os processos apresentados a seguir são ilustrativos dos procedimentos sintéticos gerais que podem ser adotados a fim de obter os compostos da invenção.

25 Será evidente por aqueles usualmente versados na técnica que grupos funcional sensível podem precisar ser protegidos e desprotegidos durante síntese de um composto de uma invenção. Isto pode ser alcançado através de métodos convencionais, por exemplo, como descrito em "Protective Groups em Organic Synthesis" por TW Greene e PGM Wuts, John Wiley & Sons Inc. (1999), e referências ali mencionadas. Assim, quando um ou mais de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 ,

R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{15} e R^{16} contêm grupos funcionais reativos então proteção adicional pode ser provida de acordo com os procedimentos padrões durante a síntese dos compostos de fórmula (I). Nos processos descritos adiante, para a

5 totalidade dos precursores sintéticos usados nos compostos da fórmula (I), as definições de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{15} e R^{16} , onde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{15} e R^{16} são como definidos para a fórmula (I), são pretendidos opcionalmente incluir variantes

10 adequadamente protegidas P^1 , P^2 , P^3 , P^4 , P^5 , P^6 , P^7 , P^8 , P^9 , P^{10} , P^{11} , P^{12} , P^{15} e P^{16} . Tais adequados grupos protetores para essas funcionalidades são descritos nas referências listadas adiante e o uso desses grupos protetores onde necessário pe

15 processos descritos na presente invenção para produzir os compostos de fórmula (I) e seus precursores. Quando grupos protetores adequados são usados, então estes irão necessitar serem removidos para produzir compostos de fórmula (I). A desproteção pode ser efetuada de acordo com os procedimentos

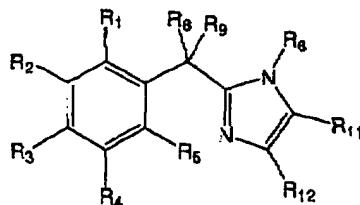
20 padrões incluindo aqueles descritos nas referências listadas adiante. Quando R^6 é um grupo protetor é preferido que ele seja escolhido a partir de benzila, p-metoxibenzila, dietoximetila, alila e tritila.

Os compostos de fórmula (I) podem ser obtidos a

25 partir de outros compostos de fórmula (I) através de procedimentos padrões tais como substituição eletrofílica ou nucleofílica, reações de acoplamento cruzado catalisadas por organometálicos e interconversões do grupo funcional

conhecidas por aqueles usualmente versados na técnica. Por exemplo, compostos de fórmula (I) nos quais um ou mais de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são CO_2R^c onde R^c = alquila, podem ser transformados nos compostos de fórmula (I) nos quais um ou mais de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 sejam CO_2R^d onde R^d = NH_2 quando do tratamento com hidróxido de amônio a 85°C por 2 h. De modo similar compostos de fórmula (I) onde um ou mais de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 sejam CO_2R^d onde R^d = NH_2 quando do tratamento com um agente desidratante tal como cloreto de tionila em baixas temperaturas e em um solvente anidro tal como N,N-dimetilformamida produzem o correspondente composto nitrila.

Compostos de fórmula (I), onde R^8 é alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$, R^9 , R^{11} e R^{12} são hidrogênios e R^6 é hidrogênio ou alquila e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como definidos anteriormente



Fórmula (I)

podem ser sintetizados a partir dos compostos de fórmula (II) utilizando procedimentos padrões de hidrogenação. Por exemplo, os compostos de fórmula (II) onde R^a é hidrogênio, e R^b é hidrogênio ou alquila podem ser reduzidos a compostos de fórmula (I) num adequado solvente prótico tal como metanol ou propan-2-ol sob uma atmosfera de hidrogênio em temperaturas até 60°C e pressão elevada até 2,07 kPa (300 psi) em presença de paládio 10% sobre carvão ou 10% e paládio sobre carvão ativado por Freiborg por até 72 horas.

Os compostos de fórmula Compostos de fórmula (I) nos quais um ou mais de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são opcionalmente halo, e o restante de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como anteriormente definidos, podem ser acessados a partir dos
5 compostos de fórmula (II) nos quais um ou mais de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são opcionalmente halo por meio de procedimentos de hidrogenação. Desse modo, os compostos de fórmula (II) podem ser reduzidos para produzir os compostos de fórmula (I) sob atmosfera de hidrogênio em temperaturas de até 60 °C e
10 pressão elevada até 1.139 kPa (200 psi) em presença de 10% paládio sobre carvão e um agente quelante tal como brometo de zinco num solvente prótico padrão tal como metanol ou propan-2-ol.

De modo alternativo, os compostos de fórmula (I)
15 podem ser obtidos a partir dos compostos de fórmula (II) através da transferência das condições de hidrogenação. Por exemplo, formiato de amônio ou ácido fórmico ou formiato de amônio em presença de ácido fórmico pode ser usado para gerar uma fonte de hidrogênio em situ a qual quando na
20 presença de um catalisador de hidrogenação tal como 10% paládio em carvão em um solvente alcoólico tal como o propan-2-ol, por 2-3 horas em temperaturas até 80 °C pode ser usada para efetuar a transformação dos compostos de fórmula (II) a compostos de fórmula (I). Opcionalmente
25 reações usando ácido fórmico como a fonte de hidrogênio podem ser realizadas sem solventes alcoólicos.

Hidrogenações estéreo-seletivas podem ser realizadas para produzir um estereoisômero preferido usando

catalisadores quirais, de acordo com a literatura padrão da química orgânica ou literatura anterior. Por exemplo, existem muitos métodos catalíticos homogêneos e heterogêneos conhecidos utilizando metais de transição tais como paládio, ródio e rutênio. Um catalisador particularmente preferido é o tetrafluorborato de bis(norbornadieno)ródio(I). Ligandos enantio-puros que têm sido utilizados para efetuar hidrogenações enantio-seletivas têm sido referidos na literatura e exemplos ilustrativos de ligandos homo-quirais incluem fosfolanos tais como Duphos e seus análogos, ligandos ferrocenila tais como Josiphos, 1-[(R)-2-difenilfosfino)ferrocenil]etil-di-ter-butilfosfina, ligandos bifenila, tal como (+/-)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (BINAP) e ligandos mistos tais como Prophos, Diamp, Bicp, Monophos. Referências que fornecem detalhes de hidrogenações enantio-seletivas incluem Y. Yamanori, T. Imamoto, *Reviews on Heteroatom Chemistry*, 1999, 20, 227; T. Clark, C. Landis, *Tetrahedron : Asymmetry*, 2004, 15, 14, 2123; H. Blaser, *Topics in Catalysis*, 2002, 19, 1, 3; H. Blaser et al, *Synthetic Methods in Organometallic and Inorganic Chemistry*, 2002, 10, 78; *Pure and Applied Chemistry*, 1999, 71, 8, 1531 ; *Pure and Applied Chemistry*, 1998, 70, 8, 1477; U. Berens et al, *Speciality Chemicals*, 2000, 20, 6, 210; M. T. Reetz, *Pure and Applied Chemistry*, 1999, 71, 8, 1503; D. J. Bayston et al, *Speciality Chemicals*, 1998, 18, 5, 224; C. Saluzzo e M. Lemaire, *Advanced Synthesis and Catalysis*, 2002, 344, 9, 915; H. Kumobayashi, *Synlett*, 2001, (Spec Issue) 1055.

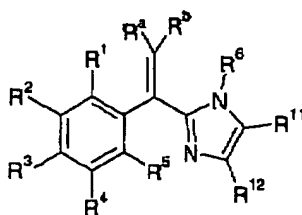
Desse modo, compostos enantiomericamente enriquecidos de fórmula (I) podem ser obtidos a partir de compostos aquirais de fórmula (II) por meio de hidrogenação estéreo-seletiva. Por exemplo, compostos de fórmula (II) onde R^a é hidrogênio, e R^b é hidrogênio ou alquila podem ser reduzidos a compostos de fórmula (I) em um adequado solvente prótico tal como metanol sob uma atmosfera de hidrogênio nas temperaturas ambientes e pressão elevada de até 413,7 kPa (60 psi) em presença de um catalisador ródio tal como tetrafluorborato de bis(norbornadieno)ródio(I)) e ligando quiral tal como 1-[(R)-2-difenilfosfino]ferrocenil]etilditer-butilfosfina para produzir compostos de fórmula (I) oticamente enriquecidos.

A resolução quiral pode ser utilizada para melhorar a pureza enantiomérica dos compostos de fórmula (I). Por exemplo, um sal ácido pode ser formado de modo enantio-seletivo por efeito da adição de um ácido quiral enantiomericamente puro tal como o ácido di-p-toluoil-L-tartárico em um adequado solvente prótico tal como metanol. Utilizando esse processo um enantiômero preferivelmente forma um sal cristalino que pode ser removido por filtração enquanto que o outro enantiômero permanece no licor mãe. Quando tornando básico separadamente o sal e o licor mãe em uma base adequada tal como hidróxido de sódio (1N), os enantiômeros são separados para produzir compostos de fórmula (I) oticamente enriquecidos.

Alternativamente, compostos racêmicos de fórmula (I) podem ser resolvidos usando procedimentos HPLC quiral,

conhecidos por aqueles usualmente versados na técnica, para produzir compostos de fórmula (I) enantiomericamente puros.

Compostos de fórmula (II) onde R^6 é um grupo protetor tal como benzila ou benzila substituída, por exemplo, p-metoxibenzila, podem ser desprotegidos e reduzidos sob condições de hidrogenação para produzir compostos de fórmula (I) onde R^6 é hidrogênio.



(II)

A formação do anel imidazol pode ser também utilizada para acessar os compostos de fórmula (I), outros métodos sintéticos são apresentados na literatura. Um exemplo ilustrativo é proveniente de reagentes fenilacetoneitrila adequadamente substituídos, por exemplo, um composto tal como 2-(2,3-dimetilfenil)propanonitrila pode ser reagido com um etilenodiamina adequadamente substituída, por exemplo, o sal de ácido p-tolueno-sulfônico de etilenodiamina em temperaturas elevadas na faixa de 140 °C a 180 °C para formar o composto de fórmula (I) onde R^1 , R^2 e R^8 são metila e R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^9 , R^{11} e R^{12} são hidrogênios.

Um outro exemplo de formação de anel imidazol é a partir da reação 2-aril-1,1-dibromoetenos 2-substituídos adequadamente e uma etilenodiamina apropriadamente substituída na temperatura ambiente para produzir o intermediário 2-arilmetilimidazolina 2-substituído. Procedimentos padrões de oxidação tais como oxidação de

Swern podem transformar o intermediário 2-arilmetilimidazolina 2-substituído nos compostos de fórmula (I).

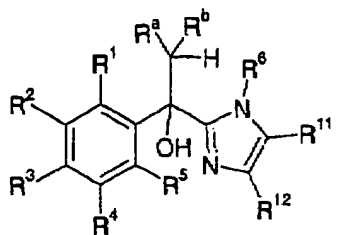
Os compostos de fórmula (II) podem ser preparados pela química de Wittig através da reação de um composto de fórmula (X) com o apropriado sal alquilfosfônio derivado de fósforo. Por exemplo, o tratamento de um haleto de metiltrifenilfosfônio com uma base forte em um solvente adequado, seguido pela adição de (X), irá produzir um composto de fórmula (II) onde ambos R^a e R^b são hidrogênios. Preferivelmente o reagente base é uma solução de n-butil-lítio em hexano, o solvente é éter ou tetraidrofurano e a reação é conduzida desde a temperatura ambiente até cerca de 35 °C.

Os compostos de fórmula (II) podem experimentar interconversão do grupo funcional nos outros compostos de fórmula (II). Por exemplo, onde um ou mais de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são bromo ou iodo, e R^6 está protegido com um grupo protetor adequado, tal como benzila, e reações de acoplamento catalisadas por paládio tal como reações de acoplamento de Stille, Heck e Suzuki podem ser efetuadas. Por exemplo, o tratamento de tais compostos organo-haleto de fórmula (II) com um adequado ácido borônico tal como um alquil ou aril ácido borônico, em um solvente inerte tal como tolueno, em presença de uma base adequada tal como fosfato de potássio, um adequado ligando fosfina tal como tricicloexilfosfina e acetato de paládio sob uma atmosfera inerte em temperaturas elevadas até 120 °C por até 18 h

proporciona o correspondente composto alquilado ou arilado de fórmula (II). De modo similar, compostos de fórmula (II) onde um ou mais de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são bromo ou iodo, e R^6 está protegido com um adequado grupo protetor, tal como benzila, podem experimentar reação de transmetalização com um catalisador paládio, tal como cloreto de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) seguido por um acoplamento cruzado com um adequado anidrido borônico, tal como trialquilboroxina sob uma atmosfera inerte, em presença de uma base branda tal como carbonato de sódio e um adequado solvente inerte tal como dioxano e água em temperaturas elevadas até 120 °C. Alternativamente, os compostos de fórmula (II) onde um ou mais de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são bromo ou iodo, e R^6 está protegido com um adequado grupo protetor, tal como benzila, pode experimentar reações de substituição nucleofílica. Por exemplo, compostos nitrila podem ser formados quando do tratamento de um tal composto halo de fórmula (II) em um solvente polar tal como N,N-dimetilacetamida com uma fonte cianeto tal como cianeto de cobre em temperaturas até 150 °C por 3 dias para produzir o correspondente composto de fórmula (II) onde um ou mais de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são ciano, e R^6 está protegido com um adequado grupo protetor tal como benzila. Compostos nitrila de fórmula (II) podem ser também formados a partir do correspondente composto halo de fórmula (II) quando do tratamento com uma fonte cianeto tal como cianeto de sódio em presença de um adequado agente de transmetalização tal como brometo de níquel em um solvente polar tal como N-

metilpirrolidinona e aquecimento em um forno microondas de 150 W até 150 °C por 5 minutos. Os compostos nitrila de fórmula (II) podem ser também formados a partir do correspondente composto halo de fórmula (II) a partir da
 5 reação de uma adequada fonte cianeto tal como hexacianoferrato de potássio, um agente de transmetalção tal como iodeto de cobre, um sal tal como iodeto de potássio, e um agente de coordenação tal como dimetilenodiamina em um solvente polar tal como N-
 10 metilporrolidinona sob uma atmosfera inerte em temperaturas elevadas até 140 °C por até 60 horas.

Os compostos de fórmula (II) podem ser preparados a partir dos compostos de fórmula (III) através de condições padrões de desidratação, opcionalmente R⁶ pode ser um
 15 adequado grupo protetor, por exemplo, benzila, ou benzina substituída.



(III)

Desse modo, a desidratação pode ser efetuada sob condições ácidas. Por exemplo, os compostos de fórmula (III) podem ser tratados com um ácido inorgânico tal como o ácido
 20 clorídrico (4-6N) ou ácido sulfúrico concentrado, por exemplo, até 72 h, opcionalmente num solvente orgânico miscível em tal como acetonitrila, opcionalmente em temperaturas elevadas até 60 °C. De modo alternativo, a

desidratação pode resultar do aquecimento dos compostos de fórmula (III) em refluxo com um ácido orgânico tal como ácido trifluoracético ou ácido p-tolueno-sulfônico em um solvente aprótico tal como tolueno. De outro modo, os
5 compostos de fórmula (III) podem ser desidratados usando reagente de Eaton, tipicamente com agitação na temperatura ambiente por várias horas puro ou em um solvente polar tal como metanol. A desidratação pode ser também efetuada mediante tratamento de um composto de fórmula (III) com
10 cloreto de tionila em um solvente polar tal como acetonitrila.

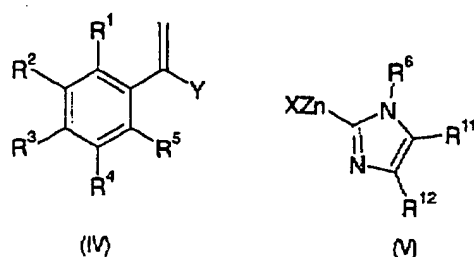
Os compostos de fórmula (III) podem ser usados para acessar diretamente os compostos de fórmula (I) quando do tratamento com catalisador de Pearlman em um adequado
15 solvente prótico tal como metanol sob uma atmosfera de hidrogênio, nos casos em que R^6 é um grupo protetor benzílico um composto desprotegido de fórmula (I) será obtido onde R^6 é hidrogênio. De modo alternativo, compostos de fórmula (III) onde R^6 é um grupo protetor tal como
20 benzila pode ser desprotegido, desidratado e reduzido simultaneamente através da hidrogenação sob condições ácidas. Por exemplo, quando do tratamento dos compostos de fórmula (III) com uma fonte de hidrogênio, tal como formiato de amônio em presença de um ácido tal como ácido fórmico e
25 10% paládio sobre carvão, opcionalmente por até 72 h, compostos de fórmula (I) onde R^6 é hidrogênio são obtidos.

Compostos de fórmula (II) podem ser obtidos por meio de procedimentos de desidro-halogenação, conhecidos por

aqueles usualmente versados na técnica a partir dos compostos de fórmula (III) por exemplo através de cloração padrão seguido por procedimentos de desidrocloração.

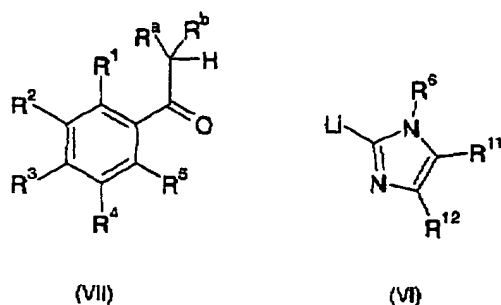
De modo alternativo, compostos de fórmula (II) podem ser obtidos através de reações de acoplamento cruzado catalisadas por metal de transição mediante utilizar métodos conhecidos na literatura. Para essas reações, pode ser necessário proteger o imidazol básico, opcionalmente R^6 pode incluir um adequado grupo protetor tal como dietoximetila. Assim, organozincatos adequadamente protegidos tais como os compostos de fórmula (V), onde X é halo por exemplo cloro ou bromo, podem ser acoplados com estirenos adequadamente substituídos tais como os compostos de fórmula (IV) onde Y é um grupo adequado para a transmetalização tal como OTf, Cl, Br ou I em presença de um catalisador paládio tal como $Pd(PPh_3)_3$.

A desproteção padrão de compostos de fórmula (II) onde R^6 é um grupo protetor adequado proporciona compostos de fórmula (II) nos quais R^6 é hidrogênio. Por exemplo, quando R^6 é dietoximetila o tratamento com um ácido orgânico tal como o ácido trifluoracético ou um ácido inorgânico tal como o ácido clorídrico proporciona o composto (II) onde R^6 é hidrogênio. De modo similar, a desproteção de compostos de fórmula (II) onde R^6 é um grupo protetor fração benzila pode ser facilmente efetuada por hidrogenação.



Os compostos de fórmula (III) onde R^6 é um grupo protetor podem ser formados pela adição-1,2 de um composto (VI) organometálico adequadamente protegido à correspondente cetona (VII) onde quimicamente factível, por exemplo, onde

5 R^1, R^2, R^3, R^4 e R^5 possam ser independentemente escolhidos de a partir de alquila, cloro, e R^a e R^b possam ser escolhidos de alquila.

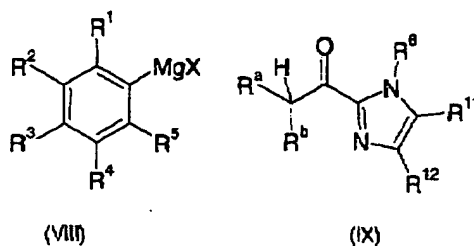


Por exemplo, composto (VI) pode ser reagido com cetona (VII) em um solvente aprótico tal como tetraidrofurano em temperaturas variando tipicamente na

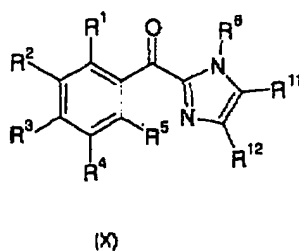
10 faixa de -80 a 0 °C para produzir compostos de fórmula (III), os quais podem ser facilmente desprotegidos para produzir um composto de fórmula (III) onde R^6 é H se desejado.

15 A química organometálica alternativa pode ser utilizada para produzir um composto de fórmula (III), onde R^6 é um grupo protetor adequado tal como benzila, quando um composto organometálico de fórmula (VIII), onde X pode ser um halo, por exemplo, cloro ou bromo, é acrescentado a uma

cetona de fórmula (IX) onde R^6 é um grupo protetor.



De modo similar, compostos de fórmula (III) onde R^6 é opcionalmente um grupo protetor adequado tal como benzila podem ser também alcançados pela adição organometálica a uma cetona (X) protegida, reagentes organometálicos adequados incluem reagentes de Grignard e reagentes organo-lítio. Por exemplo, um reagente de Grignard, tal como cloreto de metilmagnésio, pode ser acrescentado a uma solução do composto (X) num solvente aprótico, anidro, tal como tetraidrofurano, tolueno ou éter dietílico a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ por até 4 h para proporcionar compostos de fórmula (III) onde R^a e R^b são H.



Os compostos de fórmula (III) onde R^6 é um grupo protetor tal como benzila podem ser desprotegidos usando condições padrões de hidrogenação, tais como 10% paládio sobre carvão em um solvente prótico em pressão e temperatura elevadas para produzir compostos desprotegidos de fórmula (III) onde R^6 é hidrogênio. A desproteção dos compostos de fórmula (III) em um modo por etapas, antes da desidratação para produzir os compostos de fórmula (II), permite aos

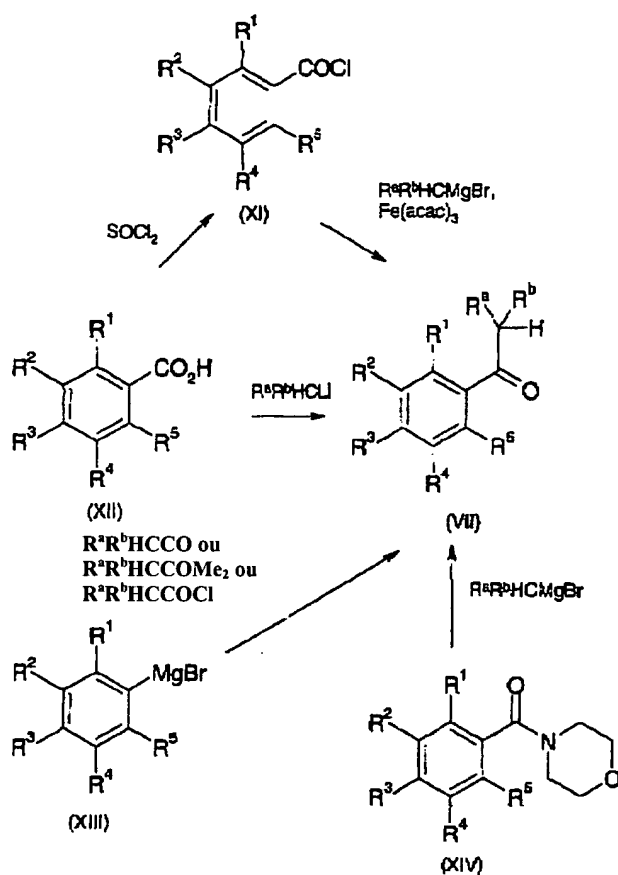
compostos de fórmula (II) serem reduzidos de modo estéreo-seletiva para produzir os compostos de fórmula (I) se desejado.

Os Compostos de fórmula (IV), (V), (VI), (VII),
5 (VIII), e (IX) podem ser facilmente alcançados através da utilização dos métodos da literatura ou através de simples modificações neles como seria usualmente empregado por aqueles usualmente versados na técnica. Por exemplo, compostos de fórmula (V) podem ser preparados através da
10 agitação de imidazol 1-protégido com n-butil-lítio numa temperatura reduzida, tipicamente de -60 a -20 °C seguido por adição de cloreto de zinco e deixando aquecer até a temperatura ambiente.

Por exemplo, o composto (VI) pode ser obtido em
15 situ através do tratamento de um reagente imidazol protegido, com um reagente organo-lítio, tal como o n-butil-lítio em um solvente aprótico tal como tetraidrofurano em temperaturas reduzidas tipicamente variando na faixa de -80 a 0 °C. Grupos protetores adequados incluem dietoximetila.

20 Por exemplo, compostos de fórmula (IX) podem ser sintetizados mediante acilação de um imidazol adequadamente substituído usando cloretos ácidos. Desse modo, o aquecimento por várias horas de um adequado cloreto ácido com um imidazol 1-protégido em presença de uma base branda
25 tal como trietilamina proporciona compostos de fórmula (IX).

Os compostos de fórmula (VII) podem ser alcançados em um número de modo. Alguns métodos utilizam precursores simples como detalhado adiante.



Os compostos de fórmula (VII) podem ser preparados pela adição de um agente quelante tal como $\text{Fe}(\text{acac})_3$ e um reagente de Grignard tal como brometo de metil-magnésio a um adequadamente substituído cloreto ácido (XI) em temperaturas

5 reduzidas, tipicamente -20°C num solvente prótico adequado. Cloretos ácidos (XI) podem ser preparados através da reação do correspondente ácido benzóico (XII) com cloreto de tionila ou cloreto de oxalila, em temperaturas elevadas, tipicamente 100°C por várias horas.

10 Compostos de fórmula (VII) podem ser também preparados através da reação de um anidrido ácido tal como anidrido acético, com um reagente fenil Grignard (XIII) em um solvente aprótico. De modo alternativo, amidas, ou cloretos ácidos podem ser usados em lugar do anidrido ácido.

15 Os compostos de fórmula (XIII) podem ser formados in situ

mediante reagir um adequado derivado bromo-benzeno com ciclos de magnésio em um solvente aprótico anidro, tal como tetraidrofurano.

De modo similar, compostos de fórmula (VII) podem ser preparados pela reação de um reagente de Grignard, por exemplo, brometo de metil-magnésio com uma amida, por exemplo, uma benzolilmorfolina (XIV) adequadamente substituída em refluxo em um solvente adequado tal como tetraidrofurano.

Compostos de fórmula (VII) podem ser também obtidos a partir da reação de um adequado ácido benzóico (XII) com reagente organo-lítio, por exemplo metil-lítio, em temperaturas reduzidas em um solvente aprótico anidro tal como tetraidrofurano.

Compostos de fórmula (VII) podem ser obtidos através de acilação de Friedel Crafts de frações fenila adequadamente funcionalizadas. Por exemplo, um reagente funcionalizado fenila pode ser tratado com um ácido de Lewis tal como cloreto de alumínio, em presença de um adequado agente de acilação tal como cloreto de acetila, em um solvente aprótico tal como diclorometano na temperatura ambiente por até 18 h para produzir os desejados compostos de fórmula (VII).

De modo alternativo compostos de fórmula (VII) podem ser obtidos em um procedimento em duas etapas a partir de um halobenzendo adequadamente substituído, preferivelmente bromo ou iodo benzeno. Por exemplo um composto bromobenzeno pode ser transmetalizado com um

reagente organo-metálico tal como n-butil-lítio em um solvente apolar, anidro, tal como tetraidrofurano em baixas temperaturas abaixo de -80°C seguido por inativação eletrofílica com um aldeído para produzir o correspondente

5 álcool secundário que pode ser oxidado sob condições padrões, por exemplo, utilizando periodinano de Dess Martin, para produzir os compostos de fórmula (VII) onde R^a é selecionado de H, alquila C_1-C_4 , ou alquilenofenila C_1-C_4 , ou alquilenofenila C_{0-4} e $R^b =$ alquila C_1-C_4 , ou

10 alquilenofenila C_{0-4} .

Compostos de fórmula (VII) podem ser também formados a partir dos correspondentes aril-iodetos e ácidos borônicos usando a química do paládio em uma atmosfera de monóxido de carbono. Desse modo, o aquecimento de aril-

15 iodetos com monóxido de carbono, ácido metil-borônico e tetraquis trifenilfosfino paládio proporciona os compostos de fórmula (VII) onde R^a e R^b são H.

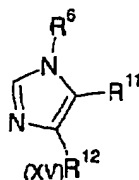
Compostos de fórmula (VII) podem experimentar reações químicas padrões e reações de interconversão do

20 grupo funcional conhecidas por aqueles usualmente versados na técnica para produzir outros compostos de fórmula (VII). Desse modo, os compostos de fórmula (VII) podem ser clorados utilizando reagentes padrões tais como o Selectafluor™ e cloreto de sódio. Também, compostos halo de fórmula (VII)

25 adequadamente substituídos podem experimentar reações padrões de acoplamento cruzado catalisadas por paládio, tal como reações de Suzuki, Stille, Heck, para produzir a variedade de produtos padrões. Por exemplo, compostos de

bromo ou iodo de fórmula (VII) podem experimentar reações de alquilação e arilação através das reações de acoplamento Suzuki quando do tratamento com organoborano, por exemplo, borano trietila em presença de cloreto de [1,1-
 5 bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II), e carbonato de potássio em um solvente aprótico tal como N,N-dimetilformamida para produzir compostos alquil ou aril-substituídos de fórmula (VII).

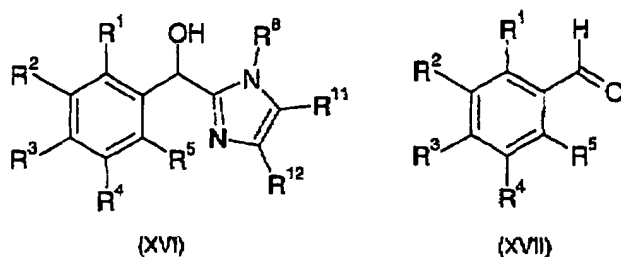
Compostos de fórmula (X) podem ser obtidos a
 10 partir da reação de cloretos ácidos de fórmula (XI) e imidazóis de fórmula (XV) onde R^6 é um adequado grupo protetor num solvente prótico adequado tal como tolueno ou acetonitrila em presença de uma base branda tal como trietilamina em temperaturas variando na faixa de $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ -
 15 $130\text{ }^{\circ}\text{C}$.



Cloretos ácidos adequadamente funcionalizados de fórmula (XI) podem ser sintetizados a partir do correspondente ácido por tratamento com cloreto de tionila a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 1 hora. De modo alternativo, cloretos ácidos podem
 20 ser sintetizados a partir de ácidos carboxílicos por tratamento com cloreto de oxalila em um solvente aprótico tal como tolueno na temperatura ambiente por até 4 horas. Ácidos adequadamente funcionalizados podem ser obtidos mediante utilizar procedimentos padrões na literatura
 25 disponíveis aos versados na técnica, desse modo os

substituintes podem ser introduzidos através de substituição eletrofílica ou nucleofílica ou reações de acoplamento cruzado ou através da interconversão do grupo funcional.

Compostos de fórmula (X) podem ser também sintetizados por oxidação de compostos de fórmula (XVI) através de agentes oxidantes adequados, onde R⁶ é hidrogênio ou um grupo protetor adequado.



Uma tal oxidação pode incluir condições de oxidação de Dess Martin. Por exemplo, um composto de fórmula (X), pode ser preparado através da agitação do correspondente composto de fórmula (XVI) na temperatura ambiente com Periodinano de Dess-Martin em um solvente polar adequado tal como diclorometano.

Compostos de fórmula (XVI) podem ser formados através da adição-1,2 de um composto organometálico adequadamente protegido a um aldeído adequado. Assim a reação de um composto organo-lítio de fórmula (VI) e um correspondente aldeído de fórmula (XVII), em um solvente aprótico, anidro tal como tetraidrofurano em temperaturas variando na faixa de -80°C - 0°C proporciona compostos de fórmula (XVI).

É para ser entendido que precursores aos compostos de fórmula (I) e compostos de fórmula (I) propriamente podem experimentar interconversão de grupo funcional a fim de

produzir compostos alternativos de fórmula (I). Por exemplo compostos de fórmula (I) onde R^6 é hidrogênio podem ser reagidos com agentes de alquilação de fórmula $L-C_{0-2}$ alquilenos- R^7 , $L-C_{1-2}$ alquilenos- OR^7 , $L-C_{1-2}$ alquilenos- $C(O)R^7$, $L-C_{1-2}$

5 alquilenos- $OC(O)R^7$, $L-C_{1-2}$ alquilenos- $O-C(O)-OR^7$, $L-C_{1-2}$ alquilenos- $C(O)-OR^7$, $L-C_{1-2}$ alquilenos- $N(H)C(O)R^7$, $L-C_{1-2}$ alquilenos- $N(R^7)C(O)R^7$, $L-C_{1-2}$ alquilenos- $C(O)NHR^7$, $L-C_{1-2}$ alquilenos- $NHC(O)NR^{15}R^{16}$, $L-C_{1-2}$ alquilenos- $NR^7C(O)NR^{15}R^{16}$, $L-C_{1-2}$ alquilenos- $C(O)NR^{15}R^{16}$, $L-C_{1-2}$ alquilenos- $OC(O)NHR^7$, $L-C_{1-2}$

10 alquilenos- $O-C(O)NR^{15}R^{16}$, para proporcionar compostos onde R^6 é $-C_{0-2}$ alquilenos- R^7 , $-C_{1-2}$ alquilenos- OR^7 , $-C_{1-2}$ alquilenos- $C(O)R^7$, $-C_{1-2}$ alquilenos- $O-C(O)R^7$, $-C_{1-2}$ alquilenos- $O-C(O)-OR^7$, $-C_{1-2}$ alquilenos- $C(O)-OR^7$, $-C_{1-2}$ alquilenos- $N(H)C(O)R^7$, $-C_{1-2}$ alquilenos- $N(R^7)C(O)R^7$, $-C_{1-2}$ alquilenos- $C(O)NHR^7$, $-C_{1-2}$ alquilenos- $NHC(O)NR^{15}R^{16}$, $-C_{1-2}$ alquilenos- $NHC(O)NR^{15}R^{16}$, $-C_{1-2}$ alquilenos- $C(O)NR^{15}R^{16}$, $-C_{1-2}$ alquilenos- $OC(O)NHR^7$, $-C_{1-2}$ alquilenos- $OC(O)NR^{15}R^{16}$. L é um grupo abandonador adequado tal como Cl, Br, I, ou um sulfonato tal como trifluormetano-sulfonato.

Por exemplo compostos de fórmula (I) onde R^6 é hidrogênio

20 podem ser reagidos com agentes de alquilação na presença de uma base branda tal como carbonato de césio, carbonato de potássio, trietilamina, ou diisopropiletilamina, em um solvente aprótico tal como acetona, 1-metil-2-pirrolidinona, diclorometano, tetraidrofurano, acetonitrila ou N,N-

25 dimetilformamida opcionalmente em presença de um sal tal como iodeto de sódio. Geralmente a reação de alquilação prossegue por até 72 h na temperatura ambiente, opcionalmente a reação pode ser aquecida ao refluxo ou pode

ser colocada em microondas a 200W por até 1 h.

Agentes de alquilação da forma $\text{Cl}-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$ podem ser produzidos a partir da reação do cloreto ácido $\text{ClC}(\text{O})\text{R}^7$ com paraformaldeído em presença de um ácido de Lewis tal
5 como cloreto de zinco em temperaturas até 80 °C por 2-3 horas. Sob condições de alquilação tais reagentes produzem compostos de fórmula (I) onde R^6 é $\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$.

Agentes de alquilação da forma $\text{L}-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})-\text{OR}^7$ podem ser produzidos a partir da reação do álcool HOR^7 com
10 cloroformiato de clorometila em um solvente aprótico tal como diclorometano em temperaturas variando na faixa de 0 °C até a temperatura ambiente. Sob condições de alquilação tais reagentes produzem compostos de fórmula (I) onde R^6 é $\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})-\text{OR}^7$.

15 Agentes de alquilação da forma $\text{L}-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{NHR}^7$, podem ser produzidos a partir da reação da amina R^7NH_2 com cloroformiato de clorometila em um solvente aprótico tal como diclorometano em temperaturas variando na faixa de -10 °C até a temperatura ambiente. Sob condições de alquilação
20 tais reagentes produzem compostos de fórmula (I) onde R^6 é $\text{CH}_2\text{OC}(\text{O}) \text{NHR}^7$.

Agentes de alquilação da forma $\text{L}-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, podem ser produzidos a partir da reação da amina $\text{R}^{15}\text{R}^{16}\text{NH}$ com cloroformiato de clorometila em um solvente aprótico tal
25 como diclorometano opcionalmente em presença de uma base branda tal como diisopropiletilamine em temperaturas variando na faixa de -0 °C até a temperatura ambiente. Sob condições de alquilação tais reagentes produzem compostos de

fórmula (I) onde R^6 é $\text{CH}_2\text{OC(O)NR}^{15}\text{R}^{16}$.

Compostos de fórmula (I) onde R^6 é hidrogênio podem ser reagidos com agentes de acilação da fórmula ClC(O)R^7 , $\text{O[OC(O)R}^7\text{]}_2$, ClC(O)-OR^7 , ClC(O)NHR^7 , $\text{ClC(O)NR}^{15}\text{R}^{16}$,
 5 para proporcionar compostos onde R^6 é $-\text{C(O)R}^7$, $-\text{O-C(O)R}^7$, $-\text{C(O)-OR}^7$, $-\text{C(O)NHR}^7$, $-\text{C(O)NR}^{15}\text{R}^{16}$. Por exemplo compostos de fórmula (I) onde R^8 é hidrogênio podem ser reagidos com agentes de acilação em presença de uma base branda tal como trietilamina, ou piridina em um solvente aprótico tal como
 10 diclorometano, tetraidrofurano ou acetonitrila em temperaturas variando na faixa de temperatura ambiente a 100 °C por entre 1 e 36 h.

É possível formar o agente de acilação ClC(O)-OR^7 em situ. Assim, um composto de fórmula (I) onde R^6 é
 15 hidrogênio, pode ser reagido com fosgênio ou difosgênio em um solvente anidro tal como diclorometano ou acetonitrila em presença de uma base branda tal como piridina em presença de um álcool R^7OH na temperatura ambiente para produzir o composto de fórmula (I) onde R^6 é C(O)-OR^7 .

20 Compostos de fórmula (I) onde R^6 é hidrogênio podem ser reagidos com agentes de fosforilação de fórmula $\text{Cl-P(=O)[N(R}^7\text{)}_2\text{(R}^7\text{)}_2\text{]}$ para produzir compostos de fórmula (I) onde R^6 é $\text{P(=O)[N(R}^7\text{)}_2\text{(R}^7\text{)}_2\text{]}$. Por exemplo a reação com um correspondente cloreto de bis(dialquilamino)fosforila, por
 25 exemplo, cloreto de bis(dimetilamino)fosforila em um solvente aprótico tal como diclorometano.

Compostos de fórmula (I) onde R^6 é hidrogênio podem ser reagidos com agentes de sililação de fórmula Cl-

Si(R⁷) para produzir compostos de fórmula (I) onde R⁶ é Si(R⁷)₃. Por exemplo, a reação com um correspondente alquil-silano ou aril-silano, por exemplo, clorotrimetil-silano em um solvente aprótico tal como diclorometano ou
5 tetraidrofurano.

Compostos de fórmula (I) onde R⁶ é hidrogênio podem ser reagidos com agentes de sulfonação de fórmula Cl-S(=O)₂R¹⁰ para produzir compostos de fórmula (I) onde R⁶ é S(=O)₂R¹⁰. Por exemplo, a reação com um correspondente
10 cloreto de sulfonila, por exemplo, cloreto de metano-sulfonila em um solvente aprótico tal como diclorometano, opcionalmente com uma base fraca tal como trietilamina.

Compostos de fórmula (I) onde R⁶ é hidrogênio podem ser reagidos com brometo de cianogênio em um solvente
15 aprótico tal como diclorometano, opcionalmente com uma base fraca tal como diisopropiletilamina para produzir compostos de fórmula (I) onde R⁶ é CN.

Compostos de fórmula (III) podem ser alquilados para produzir compostos de fórmula (I) onde R⁹ é alcóxila
20 C₁-C₄. desse modo, o tratamento de compostos de fórmula (III) com uma base forte tal como hidreto de sódio em um solvente aprótico tal como tetraidrofurano seguido pela adição de um agente de alquilação irá produzir compostos de fórmula (I) onde R⁹ é alcóxila C₁-C₄.

25 Compostos de fórmula (II) podem ser ciclopropanados para produzir compostos de fórmula (I) onde R⁸ e R⁹ juntos formam um anel ciclopropila. Compostos de fórmula (II) podem ser reagidos com uma espécie carbenóidea,

CR^dR^e. Por exemplo, quando R^d=R^e=F, uma espécie reativa tal como acetato de trimetilsilil difluor(fluorsulfonil) (TFDA) pode ser reagida com um composto de fórmula (II), com um solvente apolar opcional em temperatura elevada em presença
 5 de fluoreto de sódio para produzir um produto de fórmula (I) após desproteção, onde o anel ciclopropila está substituído com flúor.

Outros métodos específicos incluem o tratamento de clorofórmio com base, preferivelmente sob condições de
 10 catálise de transferência de fase, termólise de um adequado precursor organo-metálico tal como uma aril trifluormetila, triclorometila, ou derivado fenil(trifluormetil)mercúrio ou o tratamento com um diazoalcano em presença de um catalisador metal de transição e tratamento com um
 15 diazoalcano em ausência de um catalisador metal de transição seguido por termólise do intermediário pirazolina, ou geração a partir de ilida de enxofre.

Além disso, aqueles versados na técnica estarão atentos quanto às variações de, alternativas a, aos
 20 processos descritos os quais permitam os compostos definidos pela fórmula (I) a serem obtidos.

Será também notado por aqueles usualmente versados na técnica que, contido em alguns dos processos descritos, a ordem das etapas sintéticas empregada pode ser variada e
 25 dependerá entre outros fatores tal como da natureza dos outros grupos funcionais presentes em um substrato particular, da disponibilidade de intermediários importantes, e da estratégia do grupo protetor (se houver) a

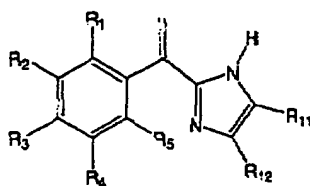
ser adotada. De modo evidente, tais fatores irão também influenciar a escolha do reagente par uso nas referidas etapas sintéticas.

Aqueles usualmente versados na técnica irão notar
5 que os compostos da invenção podem ser produzidos através de métodos outros que aqueles descritos aqui, mediante a adaptação dos métodos descritos e/ou adaptação de métodos conhecidos na arte, por exemplo, a arte descrita aqui ou utilizando livros texto padrões, tais como "Comprehensive
10 Organic Transformations-A Guide to Functional Group Transformations", RC Larock, Wiley-VCH (1999 ou later editions).

É para ser entendido que os métodos sintéticos de transformação mencionados aqui são apenas representativos e
15 eles podem ser realizados em diversas seqüências diferentes a fim de que os compostos desejados possam ser obtidos de modo eficiente. Aqueles usualmente versados na técnica irão exercitar seu critério e experiência no sentido a obter a mais eficiente seqüência de reações para a síntese de um
20 dado composto alvo.

Exemplos adicionais de grupos de substituição de acordo com os exemplos mencionados até agora e exemplos de outros tipos de prodrogas podem ser encontrados nas referências já mencionadas.

25 A presente invenção também está relacionada a intermediários de fórmula (LX) adiante:

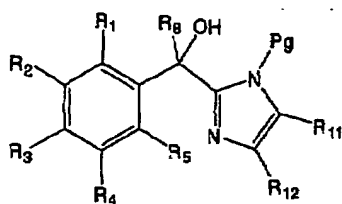


Fórmula (LX)

onde:

R^1 - R^{12} , R^a , R^b , e n são todos como definido para a fórmula (I) acima ou um seu sal ou prodroga farmacologicamente aceitável. Com referência à fórmula (LX), R^1 e R^2 são adequadamente selecionados de alquila C_{1-4} e R^3 , R^4 e R^5 são hidrogênios.

A presente invenção também está relacionada a intermediários de fórmula (LXV) adiante:

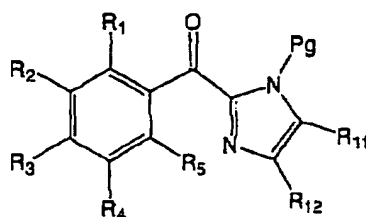


Fórmula (LXV)

onde:

R^1 - R^{12} , R^a , R^b , e n são todos como definido para a fórmula (I) acima e onde Pg é um grupo químico protetor ou um sal farmacêutico ou uma prodroga desse mencionado. Com referência à fórmula (LXV), de modo adequado R^1 e R^2 são selecionados de alquila C_{1-4} e R^3 , R^4 e R^5 são hidrogênios.

A presente invenção também está relacionada a intermediários de fórmula (LXX) adiante:



Fórmula (LXX)

onde:

R^1 - R^{12} , R^a , R^b , e n são todos como definido para a fórmula (I) acima e onde Pg é um grupo químico protetor ou um sal farmacêutico ou uma prodroga desse mencionado. Com
5 referência à fórmula (LXX), de modo adequado R^1 e R^2 são selecionados de alquila C_{1-4} e R^3 , R^4 e R^5 são hidrogênios.

Será entendido que no transcurso desse pedido todas as referências à fórmula (I) se aplicam igualmente aos compostos da fórmulas (LX), (LXV) e (LXX) acima.

10 Além disso, será entendido que todos os grupos adequados e preferências aplicadas a R^1 - R^{12} , R^a , R^b , e n para a fórmula (I) se aplicam igualmente aos compostos da fórmulas (LX), (LXV) e (LXX) acima.

Finalmente, certos compostos de fórmula (I) podem
15 atuar como intermediários na preparação de outros compostos de fórmula (I).

Aqueles usualmente versados na técnica irão compreender que Pg nas fórmulas (LX), (LXV) e (LXX) acima podem representar uma ampla faixa de grupos protetores
20 possíveis e o grupo específico requerido irá depender dos compostos finais a serem produzidos e pode ser facilmente selecionado por aqueles usualmente versados na técnica. Grupos protetores preferidos incluem benzila, para-metoxibenzila, alila, tritila, ou 1,1-dietoximetila,

preferivelmente benzila.

Esta invenção também está relacionada a uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou um
5 solvato farmacêuticamente aceitável de uma ou outra entidade, juntamente com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável, que possa ser adaptado para administração oral, parenteral ou tópica.

Composições farmacêuticas adequadas para produzir
10 compostos da presente invenção e métodos para sua preparação serão facilmente evidentes por aqueles usualmente versados na técnica. Tais composições e métodos para a preparação delas podem ser encontradas, por exemplo, em 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19th Edition (Mack Publishing
15 Company, 1995).

Compostos da invenção pretendidos para uso farmacêutico podem ser administrados como produtos cristalinos ou amorfos. Eles podem ser obtidos, por exemplo, como blocos sólidos, pós ou filmes através de métodos como
20 precipitação, cristalização, secagem por congelamento, ou secagem por aspersão, ou secagem por evaporação. A secagem por microondas ou radiofrequência pode ser usada para este propósito.

Os métodos por meio dos quais os compostos podem
25 ser administrados incluem administração oral através de cápsulas, bolus, comprimidos, pós, pastilhas, gomas de mascar, multi e nanoparticulados, géis, solução sólidas, filmes, borrifos, ou formulações líquidas. As formas

líquidas incluem suspensões, soluções, xaropes, bases
líquidas e elixires. Tais formulações podem ser empregadas
como cargas em cápsulas macias ou duras e compreendem
tipicamente um velocidade, por exemplo, água, etanol,
5 polietileno glicol, propileno glicol, metilcelulose, ou um
óleo adequado, e um ou mais agentes emulsificantes e/ou
agentes de suspensão. As formulações líquidas podem ser
também preparadas através da reconstituição de um sólido,
por exemplo, a partir de um sachê. Bases líquidas de uso
10 oral são comumente preparada mediante dissolver ou suspender
o ingrediente ativo em um meio adequado.

Os compostos da presente invenção podem ser
administrados sozinhos ou em combinação com ou mais outros
compostos da invenção ou em combinação com uma ou mais
15 outras drogas (ou como qualquer combinação desses). Os
compostos podem ser administrados sozinhos ou numa
formulação apropriada para o uso específico objetivado, da
espécie em particular do mamífero hospedeiro que está sendo
tratado e do parasita envolvido. Geralmente, eles serão
20 administrados como uma formulação em associação com um ou
mais excipientes farmacologicamente aceitáveis. O termo
"excipiente" é usado aqui para descrever qualquer
ingrediente outro que o composto(s) da invenção. A escolha
do excipiente irá depender em grande parte de fatores tais
25 como o modo particular de administração, do efeito do
excipiente sobre a solubilidade e estabilidade, e da
natureza da forma de dosagem.

Desse modo, composições úteis para administração

oral podem ser preparadas através da mistura do ingrediente ativo com um adequado finamente dividido diluente e/ou agente desintegrante e/ou aglutinante, e/ou lubrificante, etc. outros ingredientes possíveis incluem antioxidantes, corantes, agentes aromatizantes, conservantes e agentes mascaradores de sabor.

Para formas de dosagem oral, dependendo da dose, o fármaco pode constituir de 1%p a 80%p da forma de dosagem, mais tipicamente de 5%p a 60%p da forma de dosagem. Exemplos de desintegrantes incluem amido glicolato de sódio, carboximetil celulose sódica, carboximetil celulose cálcica, croscarmellose sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metil celulose, celulose microcristalina, hidroxipropil celulose substituída por alquila inferior, amido, amido pré-gelatinizado, e alginato de sódio. Geralmente o desintegrante irá compreender de 1%p a 25%p, preferivelmente de 5%p a 20%p da forma de dosagem.

Aglutinantes são geralmente usados para conferir qualidades coesivas a uma formulação de comprimido. Aglutinantes adequados incluem celulose microcristalina, gelatina, açúcares, polietileno glicol, gomas sintéticas e naturais, polivinilpirrolidona, amido pré-gelatinizado, hidroxipropil celulose e hidroxipropilmetil celulose. Exemplos de diluentes incluem lactose (monoidrato, monoidrato secada por aspersão, anidro, e semelhantes), manitol, xilitol, dextrose, sacarose, sorbitol, celulose microcristalina, amido e fosfato de cálcio dibásico diidratado.

Formulações orais podem também opcionalmente compreender agentes ativos de superfície, tais como lauril sulfato de sódio e polisorbato 80, e deslizantes tais como dióxido de silício e talco. Quando presentes, os agentes
5 ativos de superfície podem compreender de 0-2%p a 5%p do comprimido, e os deslizantes podem compreender de 0-2%p a 1%p do comprimido.

Os lubrificantes incluem estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearato de zinco, estearil fumarato
10 de sódio, e misturas de estearato de magnésio com lauril sulfato de sódio. Lubrificantes compreendem geralmente de 0,25%p a 10%p, preferivelmente de a partir de 0,5%p a 3%p do comprimido.

Comprimidos representativos contêm até cerca de
15 80% de fármaco, de cerca de 10%p até cerca de 90%p de aglutinante, de cerca de 0%p até cerca de 85%p de diluente, de cerca de 2%p até cerca de 10%p de desintegrante, e de cerca de 0,25%p até cerca de 10%p de lubrificante.

A formulação de comprimidos é discutida em
20 "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", by H. Lieberman e L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

Os compostos podem ser administrados tipicamente à pele ou mucosa, isto é, de modo dérmico ou transdérmico.
25 Este é um método preferido de administração e como tal, é desejável desenvolver compostos ativo, os quais sejam particularmente adaptados a tais formulações. Formulações típicas para isto incluem aplicações para derramar no local,

aplicação local, imersão, aspersão, musse, xampu, formulação em pó, géis, hidrogéis, loções, soluções, cremes, pomadas, pós de limpeza, curativos, espumas, filmes, ataduras, bolachas, implantes, esponjas, fibras, bandagens, e
5 microemulsões. Liposomas podem ser também utilizados. Veículos típicos incluem, álcool, água, óleo mineral, vaselina líquida, vaselina branca, glicerina, polietileno glicol e polipropileno glicol. Melhoradores de penetração podem ser incorporados - ver, por exemplo, J Pharm Sci, 88
10 (10), 955-958 by Finnin e Morgan (October 1999). Formulações para derramar no local ou de aplicação local podem ser preparadas mediante dissolver o ingrediente ativo num veículo portador líquido aceitável tal como butil diglicol, parafina líquida ou um éster não volátil, opcionalmente com
15 a adição de um componente volátil tal como propan-2-ol. De modo alternativo, formulações para derramar no local ou de aplicação local podem ser preparadas por encapsulação, para deixar um resíduo do agente sobre a superfície do animal, esse efeito pode assegurar que os compostos de fórmula (I)
20 possam aumentada persistência de ação e sejam mais duráveis, por exemplo, eles podem ser mais resistentes à água e à luz.

Os agentes podem ser acrescentados às formulações da presente invenção para melhorar a persistência de tais
25 formulações sobre a superfície do animal ao qual eles são aplicados, por exemplo, para melhorar a sua persistência sobre o dorso do animal. É particularmente preferido incluir tais agentes numa formulação a qual seja para ser aplicada

como uma formulação para derramar sobre o local ou de aplicação local. Exemplos de tais agentes são copolímeros acrílico e em particular copolímeros acrílico fluorados. Um reagente particularmente adequado é Foraperle™ (Redline Products Inc, Texas, USA).

Certas formulações de uso tópico podem incluir aditivos desagradáveis ao paladar para minimizar a exposição accidental.

Formulações injetáveis podem ser preparadas na forma de uma solução estéril, as quais podem conter outras substâncias, por exemplo, quantidades suficientes de sais ou de glicose para tornar a solução isotônica ao sangue. Veículos líquidos aceitáveis incluem óleos vegetais tais como óleo de gergelim, glicerídeos tais como triacetina, ésteres tais como benzoato de benzila, miristato de isopropila, e derivados ácidos graxos de propileno glicol, bem como solventes orgânicos tais como pirrolidin-2-ona e glicerol formal. As formulações são preparadas mediante dissolver ou suspender o ingrediente ativo no veículo líquido tal que a formulação final contenha de 0,01 a 10% em peso do ingrediente ativo.

De modo alternativo, os compostos podem ser administrados de modo parenteral, ou por injeção diretamente na corrente sanguínea, músculo ou em um órgão interno. Meios adequados para administração parenteral incluem intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intrasternal, intracranial, intramuscular e subcutânea. Dispositivos adequados para

administração parenteral incluem agulhas (incluindo microagulhas) injetores, injetores sem agulha e técnicas de infusão. Formulações parenterais são tipicamente soluções aquosas as quais podem conter excipientes tais como sais, carboidratos, e agentes de tamponamento (preferivelmente a um pH de 3 a 9), mas, para algumas aplicações, elas podem ser formuladas de modo mais adequado como uma solução estéril não aquosa ou como uma forma em pó seco para ser usada em conjunto com um veículo adequado tal como água estéril livre de pirogênios. A preparação de formulações parenterais sob condições estéreis, por exemplo, por liofilização, pode ser facilmente conseguida utilizando técnicas farmacêuticas padrões bem conhecidas por aqueles usualmente versados na técnica. A solubilidade dos compostos de fórmula (I) usados na preparação das soluções parenterais pode ser aumentada pelo uso de apropriadas técnicas de formulação, tais como a incorporação de agentes intensificadores de solubilidade.

Tais formulações são preparadas em um modo conveniente de acordo com a prática medicinal ou veterinária padrão.

Essas formulações irão variar com respeito ao peso do composto ativo contido, dependendo da espécie do animal hospedeiro a ser tratado, da gravidade e do tipo de infecção e do peso corporal do hospedeiro. Para administração tópica e oral, faixas típicas de dose do ingrediente ativo estão entre 0,01 a 100 mg por kg de peso corporal do animal. Preferivelmente na faixa de 0,1 a 10 mg por kg.

As formulações podem ser de liberação imediata e/ou modificada controlada. Formulações de liberação controlada incluem formulações de liberação modificada que incluem retardada, sustentada, pulsada, controlada, 5 direcionada ao alvo, ou liberação programada. Formulações de liberação modificada adequadas para os propósitos da invenção são descritas na Patente U.S. No. 6.106.864. Detalhes de outras tecnologias de liberação adequadas tais como dispersões de alta energia e partículas osmóticas e 10 revestidas podem ser encontradas em Verma e outros, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). O uso de goma de mascar para conseguir liberação controlada é descrito em WO 00/35298. De modo alternativo, os compostos da invenção podem ser formulados como sólido, semi-sólido, 15 ou líquido tixotrópico para administração como um depósito implantado que proporciona liberação modificada do composto ativo. Exemplos de tais formulações incluem 'stents' revestidos com fármacos e microesferas de PGLA.

Como uma alternativa, os compostos podem ser 20 administrados a um animal não humano com a ração e para esse propósito um aditivo ou pré-mistura alimentícia concentrada podem ser preparados com a alimentação normal do animal.

Todas as dispersões ou emulsões aquosas ou misturas de aspersão mencionadas podem ser aplicadas, por 25 exemplo, a culturas de colheita através de quaisquer meios adequados, principalmente por aspersão, em taxas as quais são geralmente da ordem de cerca de 100 até cerca de 1200 litros da mistura de aspersão por hectare, mas podem ser

quantidades maiores ou menores (por exemplo, volume baixo ou ultra-baixo) dependendo da necessidade ou da técnica de aplicação. Os compostos ou composições de acordo com a em v são convenientemente aplicados à vegetação e em particular
5 às raízes ou folhas que possuem as pragas a serem eliminadas. Um outro método de aplicação dos compostos ou composições de acordo com a invenção é por meio da chemigação, isto é, a aplicação da formulação contendo o ingrediente ativo na água de irrigação. Essa irrigação pode
10 ser irrigação por sprinkler para pesticidas foliares ou ela pode ser irrigação de solo ou irrigação do sub-solo para solos ou para pesticidas sistêmicos.

As suspensões concentradas, que pode ser aplicadas, por exemplo, por aspersão, são preparadas de modo
15 a produzir um produto fluido estável o qual não sedimenta (granulação fina) e contém usualmente de cerca de 10 até cerca de 75% em peso do ingrediente ativo, de cerca de 0,5 até cerca de 30% de agentes ativos de superfície, de cerca de 0,1 até cerca de 10% em peso de agentes tixotrópicos, de
20 0 até cerca de 30% de aditivos adequados, tais como agentes antiespumantes, inibidores de corrosão, estabilizantes, agentes de penetração, aderentes, como veículo, água ou um líquido orgânico no qual o ingrediente ativo seja fracamente solúvel ou insolúvel. Alguns sais sólidos orgânicos ou
25 inorgânicos podem estar dissolvidos no veículo para ajudar a prevenir sedimentação ou como anti-congelantes para a água.

Pós umectáveis (ou pó para aspersão) são usualmente preparados tal que eles contenham de cerca de 10

até cerca de 80% em peso do ingrediente ativo, de cerca de 20 até cerca de 90% em peso de um veículo sólido, de cerca de 0 até cerca de 5% de um agente umectante, de cerca de 3 até cerca de 10% de um agente dispersante e, quando
5 necessário, de cerca de 0 até cerca de 80% em peso de um ou mais estabilizantes e/ou outros aditivos, tais como agentes de penetração, aderentes, agentes anti-aglomerantes, corantes, ou semelhantes. Para obter esses pós umectáveis, o(s) ingrediente ativo(s) são amplamente misturados num
10 misturador adequado com substâncias adicionais as quais podem estar impregnadas na carga porosa e ser(em) trituradas usando um moinho ou outro triturador adequado. Isto produz pós umectáveis, a capacidade de molhar e de suspensão dos quais são vantajosas. Eles podem ser suspensos em água para
15 produzir qualquer concentração desejada e esta suspensão pode ser empregada de modo muito vantajoso em particular para aplicação às folhagens da planta.

Os 'grânulos dispersáveis em água (WG)' (grânulos que são facilmente dispersos em água) possuem composições as
20 quais são substancialmente próximas daquelas dos pós umectáveis. Eles podem ser preparados por granulação das formulações descritas para os pós umectáveis, ou por meio de rota úmida (contatando o ingrediente ativo finamente dividido com a carga inerte e um pouco de água, por exemplo,
25 de 1 a 20% em peso, ou com uma solução aquosa de um agente dispersante ou aglutinante, seguido por secagem e classificação), ou por meio de uma rota seca (compactação seguido por trituração e classificação).

Dependendo do método de aplicação ou da natureza da composição ou de sua utilização, as taxas e concentrações das composições formuladas podem variar de acordo. De modo geral, as composições para aplicação para controlar

5 artrópodos, nematódeos de plantas, helmínticos ou pragas protozoárias contêm usualmente de cerca de 0,00001% até cerca de 95%, mais particularmente de cerca de 0,0005% até cerca de 50% em peso de um ou mais compostos de fórmula (I), ou seus sais aceitáveis de uso pesticida, ou de ingredientes

10 ativos totais (isto é dizer do composto de fórmula (I), ou de um seu sal aceitável de uso pesticida, juntamente com: outras substâncias tóxicas ao artrópodos ou nematódeos de plantas, anti-helmínticos, anticoccidais, sinérgicos, elementos traço ou estabilizantes). As composições atuais

15 empregadas e suas taxas de aplicação serão selecionadas para conseguir os desejados efeitos ao fazendeiro, criador, profissional médico ou veterinário, operador de controle de pragas ou outra pessoa versada na técnica.

Os compostos podem estar combinados com entidades

20 macromolares solúveis, tais como ciclodextrina e seus derivados adequados ou polímeros contendo polietileno glicol, a fim de melhorar sua taxa de solubilidade, dissolução, mascarar paladar, biodisponibilidade e/ou estabilidade para uso em qualquer dos modos de administração

25 acima mencionados.

Complexos fármaco-dextrina, por exemplo, são descobertos serem geralmente úteis para a maioria das formas de dosagem e rotas de administração. Ambos os complexos de

inclusão e de não inclusão podem ser usados. Como uma alternativa à complexação direta com o fármaco, a ciclodextrina pode ser usada como um aditivo auxiliar, isto é, como um veículo, diluente, ou solubilizante. Muito
5 comumente usados para esses propósitos são alfa-, beta-, e gama-ciclodextrinas, exemplos dos quais podem ser encontrados nos pedidos de patente internacionais Nos. WO 91/11172, WO 94/02518 e WO 98/55148.

Os compostos da invenção podem ser também
10 misturados com um ou mais compostos ou agentes biologicamente ativos, incluindo inseticidas, acaricidas, anti-helmínticos, fungicidas, nematocidas, antiprotazoários, reguladores de crescimento, bactéria entomopatogênica, vírus ou fungos para formar um pesticida multi-componente que
15 produza um espectro mais amplo de uso farmacêutico, veterinário ou agrícola. Desse modo, a presente invenção também está relacionada a composições compreendendo uma quantidade biologicamente eficaz de compostos da invenção e uma quantidade eficaz de pelo menos um composto ou agente
20 biologicamente ativo adicional e pode ainda compreender um ou mais de tensoativo, um diluente sólido ou um diluente líquido. Compostos ativos específicos adicionais incluem aqueles descritos no Pedido de Patente Internacional No. WO 2005/090313, nas páginas 39 a 44.

25 Pode ser desejável administrar uma combinação de compostos ativos, por exemplo, para o propósito de tratar uma doença ou condição particular, está inserido no escopo da presente invenção que duas ou mais composições

farmacêuticas, pelo menos uma das quais contendo um composto de acordo com a invenção, possam ser convenientemente combinadas na forma de um kit para a co-administração das composições.

5 Desse modo o kit da invenção compreende duas ou mais composições farmacêuticas separadas, pelo menos uma das quais contém um composto de fórmula (I) de acordo com a invenção, e meios para acondicionar separadamente as referidas composições, tais como um recipiente, frasco
10 dividido, ou embalagem em lâmina dividida. Um exemplo de um tal kit é a conhecida embalagem 'blister' de comprimidos, cápsulas e semelhantes.

 O kit da invenção é particularmente adequado para a administração de diferentes formas de dosagem, por
15 exemplo, oral e parenteral, para administrar as composições em separado em diferentes intervalos de dosagem, ou para titular as composições em separado uma contra a outra. Para ajudar na aceitação, o kit compreende tipicamente orientações a respeito da administração e podem ser providos
20 com um assim chamado auxiliar de memória.

 Os compostos da invenção, isto é, aqueles de fórmula (I), possuem atividade parasiticida em humanos, animais, insetos e plantas. Eles são particularmente úteis no tratamento de ectoparasitas.

25 Esta invenção também está relacionada a um composto de fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato farmaceuticamente aceitável de uma ou outra entidade, ou uma composição farmacêutica contendo

qualquer dos mencionados, para uso como um medicamento.

Um aspecto adicional dessa invenção está relacionada ao uso de um composto de fórmula (I), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou um solvato
5 farmacêuticamente aceitável de uma ou outra entidade, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de a infestação de parasitas.

Em uma modalidade essa invenção é útil para a fabricação de um medicamento para o tratamento de a
10 infestação de parasitas em humanos.

Em uma modalidade essa invenção é útil para a fabricação de um medicamento para o tratamento de a infestação de parasitas em animais.

Em uma modalidade essa invenção é útil para a
15 fabricação de um medicamento para o tratamento de a infestação de parasitas em insetos.

Em uma modalidade essa invenção é útil para a fabricação de um medicamento para o tratamento de a infestação de parasitas em plantas.

20 Um aspecto ainda adicional dessa invenção está relacionado a um método de tratar uma infestação de parasitas em um mamífero que compreende tratar o referido mamífero com uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou um
25 solvato farmacêuticamente aceitável de uma ou outra entidade, ou uma composição farmacêutica contendo qualquer dos mencionados anteriormente.

Um aspecto ainda adicional dessa invenção está

relacionado a um método de prevenir uma infestação de parasitas em um mamífero que compreende tratar o referido mamífero com uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato farmaceuticamente aceitável de uma ou outra entidade, ou uma composição farmacêutica contendo qualquer dos mencionados anteriormente.

Uma modalidade ainda adicional desta invenção também está relacionada a um método de controlar a transmissão de doença em um mamífero que compreende tratar o referido mamífero com uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato farmaceuticamente aceitável de uma ou outra entidade, ou uma composição farmacêutica contendo qualquer dos mencionados anteriormente.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é provido um método para o controle de artrópodos, nematódeos de planta ou pragas helmínticas em um local que compreende o tratamento do local (por exemplo, mediante aplicação ou administração) com uma quantidade eficaz de um composto de fórmula geral (I), ou um seu sal adequado de uso pesticida.

Para evitar dúvidas, as referências aqui a 'tratamento' como usadas aqui incluem referências a tratamento curativo, paliativo e profilático; referências a 'controle' (de parasitas e/ou pragas etc.) incluem aniquilar, repelir, expelir, incapacitar, deter, eliminar, aliviar, minimizar e erradicar.

Os compostos da invenção possuem utilidade no controle de pragas de artrópodos. Eles podem ser em particular, usados nos âmbitos da medicina veterinária, administração de rebanhos e na manutenção da saúde pública:

5 contra artrópodos que são parasitas internamente ou externamente em vertebrados, preferivelmente vertebrados de sangue quente, incluindo o homem e animais domésticos tais como cães, gatos, gado, ovinos, caprinos, eqüinos, aves e peixes, por exemplo, Acarina, incluindo carrapatos (por

10 exemplo, o ticks (por exemplo *Ixodes* spp., *Boophilus* spp. por exemplo *Boophilus microplus*, *Amblyomma* spp., *Hyalomma* spp., *Rhipicephalus* spp. por exemplo *Rhipicephalus appendiculatus*, *Haemaphysalis* spp., *Dermacentor* spp., *Ornithodoros* spp. (por exemplo *Omitodorus moubata*), mites

15 (por exemplo *Damalinia* spp., *Dermanyssus gallinae*, *Sarcoptes* spp. por exemplo *Sarcoptes scabiei*, *Psoroptes* spp., *Chorioptes* spp., *Demodex* spp., *Eutrombicula* spp.), pragas de artrópodos específicas adicionais incluem aquelas descritas no Pedido de Patente Internacional No WO 2005/090313;

20 Diptera (por exemplo *Aedes* spp., *Anopheles* spp., Muscidae spp. por exemplo *Stomoxys calcitrans* e *Haematobia irritans*, *Hypoderma* spp., *Gastrophilus* spp., *Simulium* spp.); Hemiptera (por exemplo *Triatoma* spp.); Ftiraptera (por exemplo *Damalinia* spp., *Linognathus* spp.); Sifonaptera (por exemplo

25 *Ctenocephalides* spp.); Dictyoptera (por exemplo *Periplaneta* spp., *Blatella* spp.) e Hymenoptera (por exemplo *Monomorium pharaonis*). Os compostos da presente invenção também possuem utilidade no âmbito do controle de pragas vegetais, pragas

que habitam solo e outras pragas ambientais.

A presente invenção é particularmente útil no controle de pragas de artrópodos em mamíferos, em particular humanos e animais. Preferivelmente esta invenção é útil no
5 controle de pragas de artrópodos em animais os quais incluem rebanhos, tais como ovinos, caprinos, eqüinos, suínos, animais de companhia tais como cães e gatos.

Os compostos da invenção são de valor particular no controle artrópodos os quais sejam prejudiciais a, ou se
10 espalhem ou atuem como vetores de doenças no homem e em animais domésticos, por exemplo, aqueles mencionados até agora, e mais especialmente no controle de carrapatos, ácaros, piolhos, pulgas, mosquitos, moscas varejeiras e larvas. Eles são particularmente úteis no controle de
15 artrópodos que estejam presentes em animais hospedeiros domésticos os quais se alimentem da pele ou sugam o sangue do animal, para cujo propósito eles podem ser administrados de modo oral, parenteral, percutâneo ou tópico.

Os compostos da invenção são valiosos para o
20 tratamento e controle dos diversos estágios do ciclo de vida de parasitas incluindo ovas, ninfas, larvas, estágios jovens e adultos.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é provido um método para o controle de artrópodes
25 de insetos que compreende o tratamento do inseto com uma quantidade eficaz de um composto de fórmula geral (I), ou um seu sal aceitável para uso pesticida. Os compostos da presente invenção podem ser também usados para o tratamento

de infecções provocadas por ácaros, e em particular ácaros varoa. Em particular, os compostos da presente invenção podem ser também usados para o tratamento de infecções de acaro varoa em abelhas.

5 De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é provido um método para o controle de pragas de artrópodos de plantas que compreende o tratamento da planta com uma quantidade eficaz de um composto de fórmula geral (I), ou um seu sal aceitável para uso pesticida. Os
10 compostos da invenção também possuem utilidade e controle de pragas de artrópodos de plantas. O composto ativo é geralmente aplicado no local no qual a infestação de artrópodos é para ser controlada a uma taxa de cerca de 0,0005 kg até cerca de 25 kg do composto ativo por hectare
15 (ha) do local a ser tratado, preferivelmente de 0,02 a 2 kg/ha. Sob condições ideais, dependendo da praga a ser controlada, a taxa mais baixa oferece proteção adequada. Por outro lado, condições adversas de tempo e outros fatores podem exigir que o ingrediente ativo seja usado em
20 proporções maiores. Para aplicação foliares, uma taxa de 0,01 a 1 kg/dia pode ser usada. Preferivelmente, o local é a superfície da planta, ou o solo ao redor da planta a ser tratada.

De acordo com um outro aspecto da presente
25 invenção, é provido um método para a proteção de madeiras que compreende o tratamento da madeira com uma quantidade eficaz de um composto de fórmula geral (I), ou um seu sal aceitável para uso pesticida. Os compostos da presente

invenção são também valiosos para a proteção de madeira (em pé, derrubada, convertida, armazenada ou estrutural) do ataque de mosca de serra, insetos de carapaça ou cupins. Eles possuem aplicação na proteção de produtos armazenados tais como grãos, frutas, castanhas, especiarias, e tabaco, seja integral, moído ou compostos na forma de produtos, do ataque de traças, insetos de carapaça e ácaros. Também são protegidos produtos animais estocados tais como peles, pelos lã ou penas na forma natural ou convertida (por exemplo, tapetes ou produtos têxteis) do ataque de traças e de insetos de carapaça; também carne e peixe armazenados, contra o ataque de insetos de carapaça, ácaros e moscas. As composições sólidas ou líquidas para aplicação tópica em madeira, produtos armazenados ou artigos de uso doméstico contêm usualmente de cerca de 0,00005% até cerca de 90%, mais particularmente de cerca de 0,001% até cerca de 10% em peso de um ou mais compostos de fórmula (I) ou seus sais aceitáveis para uso pesticida.

As composições líquidas dessa invenção podem, em adição às aplicações usuais para fins agrícolas, serem usadas, por exemplo, para tratar substratos ou locais infestados ou propensos de infestação por artrópodos (ou outras pragas controladas pelos compostos desta invenção) incluindo dependências de armazenamento interno ou externo ou áreas de processamento, recipientes ou equipamento ou água parada ou corrente.

A presente invenção também está relacionada a um método de limpeza de animais em bom estado de saúde

compreendendo a aplicação ao animal do composto de fórmula (I) ou de um seu sal farmacologicamente aceitável para uso veterinário. O propósito da limpeza é o de reduzir ou eliminar a infestação de humanos com parasitas transportados pelo animal e melhorar os ambientes nos quais os seres humanos habitam...

A atividade biológica dos compostos foi testada utilizando um ou mais dos métodos de teste delineados adiante.

10 Ensaio de Carrapatos em Vitro

A aplicação de agonistas octopamina a acarídeos tais como, por exemplo, carrapatos, provoca distintas alterações comportamentais comparados aos carrapatos controle não tratados. Os carrapatos tratados se tornam mais agitados e se movimentam constantemente, impedindo desse modo os carrapatos de se fixarem e de se alimentarem em um animal hospedeiro ao qual o composto foi aplicado. O comportamento normal dos carrapatos é de se tornarem estáticos quando todos os outros estímulos externos são removidos. A agitação e a movimentação podem ser medidas em vitro no laboratório para prever a eficácia e a potência em vivo.

O ensaio foi realizado usando *Rhipicephalus sanguineus* (carrapato marrom de cachorro) e frascos de vidro pré-revestidos com uma área interna de superfície de 34,5 m². Cada composto foi testado em duplicata.

O composto (345 µg) foi dissolvido em álcool isopropílico (500 µL) e transferido para cada frasco. Os

frascos foram colocados em um rolete de inclinação em uma capela por 2 horas para permitir a evaporação do álcool produzindo um composto concentrado para cada frasco de 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. Cinco *R. sanguineus* (macho e fêmea) foram
5 acrescentados ao frasco revestido e o frasco vedado com uma pequena bucha de lã de algodão. Os frascos foram mantidos em repouso sobre a bancada na temperatura ambiente. As observações e leitura da atividade foram tomadas a 24, 48, e 72 horas após a adição dos carrapatos aos frascos. O valor
10 da ED_{100} foi determinado como a dose mais baixa na qual cinco carrapatos eram vistos se movimentarem dentro do frasco.

Atividade Octopamina

Aqueles versados na técnica poderão determinar a atividade agonista contra receptores octopamina em insetos
15 expressos em células CHO mediante adaptar os métodos descritos em B. Maqueira, H. Chatwin, P. D. Evans, J. Neurochemistry, 2005, 94, 2, 547. A atividade do composto pode ser medida como um aumento na cAMP através de diversos métodos conhecidos por aqueles usualmente versados na
20 técnica e podem ser registrados como %Vmax (Vmax = resposta maximal de octopamina) e EC_{50} .

Atividade Adrenérgica

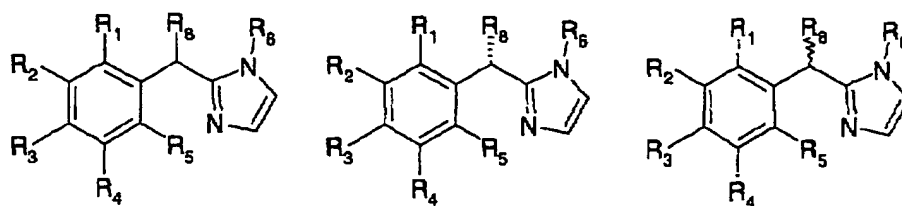
Os métodos provenientes dos procedimentos de literatura foram simplesmente adaptados, como pode ser
25 facilmente realizado por aqueles usualmente versados na técnica, a fim de determinar a atividade adrenérgica α_2 dos compostos. Procedimentos adequados incluem aqueles descritos em J J. Meana, F. Barturen, J. A. Garcia-Sevilla, Journal de

Neurochemistry, 1989, 1210; e D. J. Loftus, J. M. Stolk, D. C. U'Pritchard, Life Sciences, 1984, 35, 610.

EXEMPLOS

Os Exemplos apresentados a seguir ilustram a
5 preparação de compostos de fórmula (I).

Nos Exemplos seguintes, as estruturas são descritas como a seguir:



A menos que de outro modo especificado, as ligações de inserção e tracejadas indicam a estereoquímica absoluta como desenhada nesse centro quiral, uma ligação
10 ondulada indica que a estereoquímica absoluta é desconhecida, mas o composto é um estereoisômero único nesse centro quiral. Ligações retas que emanam de um centro quiral indicam que os estereoisômeros não estão resolvidos e uma
15 mistura de estereoisômeros está presente.

Quando a fonte de um precursor único não está especificada esses compostos podem ser obtidos a partir de fornecedores comerciais ou de acordo com procedimentos da literatura. Em seguida está uma lista de fornecedores
20 comerciais para tais compostos:

Sigma-Aldrich, P O Box 1-4508, St. Louis, MO₁ 63178, USA.

Lancaster Synthesis Ltd., Newgate, White Lund, Morecambe, Lancashire, LA3 3BN, UK.

25 Maybridge, Trevillet, Tintagel, Cornwall, PL34

OHW, UK.

Fluorchem Ltd., Wesley Street, Old Glossop,
Derbyshire, SK13 7RY, UK.

ASDI Inc, 601 Interchange Blvd., Newark, DE,
5 19711, USA.

Alfa Aesar, 26 Parkridge Road, Ward Hill, MA,
01835, USA.

Bionet Research Ltd., Highfield Industrial Estate,
Camelford, Cornwall, PL32 9QZ, UK.

10 Acros Organics, Janssens Pharmaceuticaaan 3A,
Geel, 2440, Belgium.

Apin Chemicals Ltd., 3D Milton Park, Abingdon,
Oxfordshire, OX1-44RU, UK.

Pfaltz & Bauer, Inc., 172 East Aurora Street,
15 Waterbury, CT 06708, USA.

Trans World Chemicals, Inc., 1-4674 Southlawn Lane,
Rockville, MD 20850, USA.

Peakdale Molecular Ltd., Peakdale Science Park,
Sheffield Road, Chapel-en-le-Frith, High Peak, SK23.

20 OPG, UK.

TCI America, 9211 N. Harborsgate Street, Portland,
OU 97203, USA.

Fluka Chemie GmbH, Industriestrasse 25, P.O. Box
260, CH-9471 Buchs, Switzerland.

25 JRD Fluorchemicals Ltd., Unit 11, Mole Business
Park, Leatherhead, Surrey, KT22 7BA, UK.

Instrumentos Utilizados

Em seguida aos detalhes experimentais, dados do

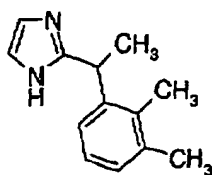
espectro de ressonância magnética nuclear foram obtidos utilizando espectrômetros Varian Inova 300, Varian Inova 400, Varian Mercury 400, Varian Unityplus 400, Bruker AC 300MHz, Bruker AM 250MHz ou Varian T60 MHz, os deslocamentos
5 químicos sendo consistentes com as estruturas propostas. Os deslocamentos químicos por RMN são cotados em ppm a partir de tetrametil-silano. Os dados espectrais foram obtidos a partir de um espectrômetro Finnigan ThermoQuest Aqa, a Waters micromass ZQ, Bruker APEX II FT-MS ou um
10 espectrômetro Hewlett Packard GCMS System Model 5971. Os ions calculados e observados cotados se referem à composição isotópica da massa mais baixa. HPLC significa cromatografia líquida de alta performance. Os dados analíticos de HPLC foram coletados em um sistema HPLC Série HP1100. Os dados de
15 HPLC preparativos foram coletados usando um sistema HPLC Gilson.

Os dados de microanálise CHN foram coletados usando instrumentos Exeter Analytical CE 440 por Warwick Analytical Service, (University de Warwick Science Park,
20 Barclays Venture Centre, Sir William Lyons Road, Coventry, CV4 7EZ).

Os dados de rotação ótica foram coletados usando um Polarímetro Perkin Elmer 341 pela Warwick analytical Service, (University de Warwick Science Park, Barclays
25 Venture Centre, Sir William Lyons Road, Coventry, CV4 7EZ).

Exemplo 1

2-[1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol



Uma solução do composto da preparação 194 (11,0 g, 38,1 mmol) e hidróxido de paládio(II) (1,10 g, 7,83 mmol) em metanol (100 mL) foi aquecida a 60°C numa pressão de 2,07 MPa (300 psi) sob uma atmosfera de hidrogênio por 18 h. A
 5 mistura reacional foi em seguida filtrada e concentrada em vácuo e o resíduo foi re-cristalizado a partir de acetonitrila (50 mL)) para produzir o composto título (3.27 g).

Experimental MH^+ 201,3; esperado 201,1.

10 $RNM-^1H$ (CD_3OD): 1,50 - 1,55 (3H), 2,15 - 2,20 (3H), 2,20 - 2,25 (3H), 4,40 - 4,50 (1H), 6,80 - 6,85 (1H), 6,90 - 6,92 (2H), 6,95 - 7,00 (2H).

Rhip. Funct. ED_{100} mg/cm² = 0,1.

Síntese Alternativa

15 Uma solução do composto da Preparação 1 (72 mg, 0,36 mmol) em metanol (5 mL) foi hidrogenada a 689,5 kPa (100 psi) e 60 °C usando paládio (10 %p em carvão, 10 mg), de um dia para o outro. A mistura foi filtrada e o filtrado concentrado em vácuo. O resíduo foi dissolvido em metanol (1
 20 mL) e dietilamina (2-3 gotas, 1 mL) e purificado através de cromatografia líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, 150 mm x 30 mm LUNA C18(2) coluna 10 µm, 40 mL / min) usando um gradiente água:acetonitrila [30:70 a 98:2]. As frações apropriadas foram concentradas em vácuo para
 25 produzir o composto título (26 mg).

Experimental MH^+ 201,2; esperado 201,1.

RNM- ^1H (d_6 -DMSO): 1,65 – 1,72 (3H), 2,13 – 2,18 (3H), 2,24 – 2,31 (3H), 4,43 – 4,52 (1H), 6,89 – 6,92 (2H), 7,00 – 7,03 (1H), 7,03 – 7,11 (2H).

5 Síntese Alternativa

A uma mistura do composto da Preparação 1 (1,0 g, 3,26 mmol) e amônio formate (1,0 g, 15,9 mmol) em ácido fórmico (20 mL) foi acrescentado paládio (10% %p em carvão, 1,0 g). A mistura reacional foi aquecida a 100 °C por 72 h, 10 filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado com metanol:acetato de etila [1:9] para produzir o composto título (200 mg).

Experimental MH^+ 201,3; esperado 201,1.

15 RNM- ^1H (CD_3OD): 1,65 – 1,70 (3H), 2,20 – 2,25 (3H), 2,25 – 2,30 (3H), 4,80 – 4,90 (1H), 6,80 – 6,85 (1H), 7,00 – 7,10 (2H), 7,35 – 7,40 (2H).

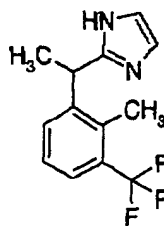
Síntese Alternativa

Uma mistura do composto em bruto da Preparação 13 (500 mg, 2,3 mmol) e paládio (10 %p em carvão, 223 mg) em 20 ácido fórmico (10 mL) foi aquecida ao refluxo por 36 h. A mistura reacional foi filtrada e o filtrado foi concentrado em vácuo para produzir o composto título em bruto.

Experimental MH^+ 201,3; esperado 201,1.

Exemplo 2

25 2 – {1-[2-Metil-3-(trifluormetil)fenil]etil}-1H-imidazol



Uma mistura do composto da Preparação 148 (2,0 g, 5,8 mmol) e paládio (10 %p em carvão, 500 mg) em metanol (25 mL) foi aquecida a 60°C sob uma atmosfera de hidrogênio 1.034 kPa (150 psi) por 24 h. A mistura foi filtrada através de Arbocel® e o filtrado foi concentrado em vácuo.

O resíduo foi purificado através de cromatografia flash (sílica), eluindo com metanol. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para produzir o composto título (11 mg).

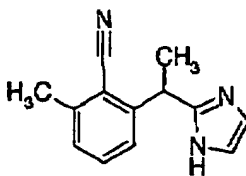
10 RNM-¹H (CD₃OD): 1,58 - 1,62 (3H), 2,40 - 2,43 (3H), 4,56 - 4,62 (1H), 6,90 - 6,94 (2H), 7,21 - 7,29 (2H), 7,47 - 7,51 (1H).

Experimental MH⁺ 255,3; esperado 255,1.

Rhip. Funct. ED₁₀₀ mg/cm² = >1.

15 Exemplo 3

2-[1-(1H-Imidazol-2-il)etil]-6-metilbenzonitrila



A uma solução do composto da Preparação 167 (50 mg, 0,17 mmol) em 2-propanol (2 mL) foi acrescentado formiato de amônio (105 mg, 1,67 mmol) e paládio (10 %p em carvão, 36 mg). A mistura reacional foi aquecida a 80°C, sob nitrogênio, por 2 h e em seguida resfriada. A mistura foi

filtrada através de Arbocel®, lavando abundantemente com 2-propanol, e o filtrado foi concentrado em vácuo.

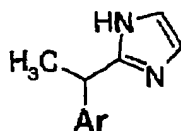
O resíduo foi dissolvido em acetonitrila:água (9:1, 4 mL) e purificado através de cromatografia líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, 150 mm x 30 mm LUNA C18(2) 10 µm coluna, 40 mL / min) usando um gradiente água:acetonitrila [30:70 (20 min) a 95:5 (21 min)]. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para produzir o composto título (8 mg).

Experimental MH^+ 212,1; esperado 212,1.

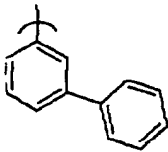
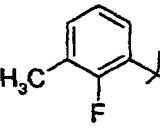
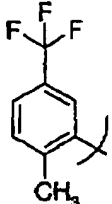
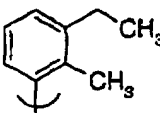
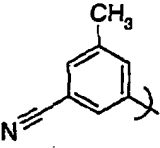
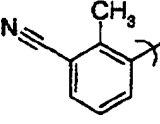
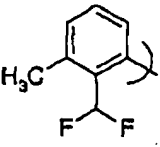
$RNM-^1H$ (d_6 -Acetona): 1,64 - 1,66 (3H), 2,50 - 2,51 (3H), 4,59 - 4,61 (1H), 6,90 - 7,05 (2H), 7,19 - 7,21 (1H), 7,23 - 7,25 (1H), 7,42 - 7,45 (1H).

Rhip. Funct. ED_{100} mg/cm² = 0,3.

De modo similar foram preparados:



Ex. No.	Ar	Nome	da Prep.	MH^+ encontrado /esperado	Rhip. Funct ED_{100} mg/cm ²
4		2-[1-3-etilfenil)etil]-1H-imidazol	146	201,3 201,1	>1
5		2-[1-3-ciclofenil)etil]-1H-imidazol	138	213,2 213,1	<=10

6		2-(1-bifenil-3- iletil)-1H- imidazol	137	249,4 249,1	≤ 10
7		2-[1-(2-flúor-3- metilfenil)-etil]- 1-imidazol	143	205,2 205,1	0,1, 0,3, $\leq 0,03$
8		2-{1-[2-metil-5- (trifluormetil) fenil]-etil}-1H- imidazol	144	255,3 255,1	>1
9		2-[1-(3-etil-2- metilfenil)-etil]- 1H-imidazol	176	215,4 215,2	1
10		3-[1-(1H-imidazol- 2-il)etil]-2- metilbenzonitrila	169	212,3 212,1	≤ 10
11		3-[1-(1H-imidazol- 2-il)etil]-5- metilbenzonitrila	168	212,2 212,1	≤ 10
12		2-{1-[2- (difluormetil)-3- metilfenil]etil}- 1H-imidazol	181	237,2 237,1	>1

Exemplo 4

RNM- ^1H (CDCl_3): 1,14 - 1,21 (3H), 1,62 - 1,70 (3H),
2,53 - 2,62 (2H), 4,15 - 4,22 (1H), 6,80 - 6,85 (2H), 6,97 -
7,02 (2H), 7,02 - 7,07 (1H), 7,15 - 7,21 (1H).

Exemplo 5

RNM-¹H (d₆-DMSO): 0,58 - 0,62 (2H), 0,83 - 0,87 (2H), 1,50 - 1,54 (3H), 1,80 - 1,84 (1H), 4,03 - 4,05 (1H), 6,80 - 6,88 (3H), 6,95 - 6,98 (3H), 7,10 - 7,14 (1H).

Exemplo 6

5 RNM-¹H (CD₃OD): 1,68 - 1,74 (3H), 4,25 - 4,34 (1H), 6,95 - 6,97 (2H), 7,19 - 7,21 (1H), 7,27 - 7,45 (6H), 7,55 - 7,59 (2H).

Exemplo 7

10 RNM-¹H (d₆-DMSO): 1,42 - 1,50 (3H), 2,15 - 2,20 (3H), 4,37 - 4,41 (1H), 6,71 - 6,75 (1H), 6,89 - 6,98 (3H), 7,03 - 7,06 (1H).

Exemplo 8

15 RNM-¹H (CD₃OD): 1,61 - 1,65 (3H), 2,39 - 2,42 (3H), 4,51 - 4,58 (1H), 6,94 - 6,98 (2H), 7,32 - 7,36 (2H), 7,37 - 7,41 (1H).

Exemplo 9

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,11 - 1,19 (3H), 1,55 - 1,59 (3H), 2,26 - 2,28 (3H), 2,60 - 2,68 (2H), 4,45 - 4,52 (1H), 6,89 - 6,93 (2H), 6,97 - 7,01 (3H).

Exemplo 10

20 RNM-¹H (CDCl₃): 1,65 - 1,71 (3H), 2,35 - 2,38 (3H), 4,19 - 4,24 (1H), 6,98 - 7,00 (2H), 7,28 - 7,34 (3H).

Exemplo 11

25 RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,60 - 1,63 (3H), 2,58 - 2,59 (3H), 4,55 - 4,50 (1H), 6,90 - 6,95 (2H), 7,29 - 7,33 (1H), 7,50 - 7,60 (2H).

Exemplo 12

RNM-¹H (CDCl₃): 1,70 - 1,75 (3H), 2,32 - 2,34 (3H),

4,54 - 4,60 (1H), 6,91 - 6,93 (2H), 7,21 - 7,25 (3H).

Exemplo 13

1 - Benzil -2-{1-[3-(difluormetil)fenil]etil}-1H-imidazol

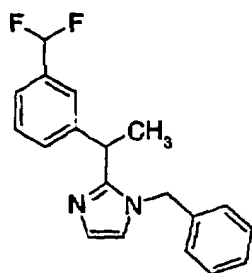
5 A uma solução do composto da Preparação 142 (100 mg, 0,32 mmol) em 2-propanol (4 mL) foi acrescentado formiato de amônio (406 mg, 6,44 mmol) e paládio (10 %p em carvão, 137 mg). A mistura reacional foi aquecida a 80°C, sob nitrogênio, por 18 h e em seguida resfriada. A mistura
10 foi filtrada através de Arbocel®, lavando abundantemente com 2-propanol, e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi dissolvido em acetonitrila:água (9:1, 4 mL) e purificado através de cromatografia líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, 100 mm x 30 mm LUNA C18(2) coluna 5 µm, 40
15 mL / min) usando um gradiente água:acetonitrila [40:60 (20 min) a 95:5 (25 min)]. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para produzir o composto título (8 mg).

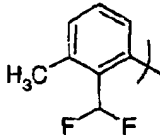
Experimental MH^+ 313,4; esperado 313,2.

20 RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,58 - 1,61 (3H), 4,25- 4,31 (1H), 4,99 - 5,03 (1H), 5,10 - 5,14 (1H), 6,80 - 6,82 (1H), 6,94 - 6,98 (3H), 7,00 - 7,02 (1H), 7,20 - 7,25 (3H), 7,38 - 7,41 (4H).

Rhip. Funct. ED₁₀₀ mg/cm² = >1.

25 De modo similar foi preparado:



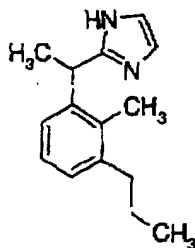
Ex. No.	Ar	Nome	Da Prep.	MH ⁺ Encontrado /Esperado	Rhip. Funct ED ₁₀₀ mg/cm ²
14		1-benzil-2-(1-[2-(difluormetil)-3-metilfenil]etil)-1H-imidazol	181	327,2 327,2	>1

Exemplo 14

RNM-¹H (CD₃OD): 1,59 - 1,62 (3H), 2,30 - 2,31 (3H), 4,54 - 4,59 (1H), 6,80 - 6,83 (3H), 6,88 - 6,90 (1H), 7,00 - 7,02 (2H), 7,15 - 7,17 (1H), 7,18 - 7,20 (2H), 7,26 - 7,27 (1H).

Exemplo 15

2-[1-(2-metil-3-propilfenil)etil]-1H-imidazol



A uma solução do composto da Preparação 136 (720 mg, 2,3 mmol) em 2-propanol (20 mL) foi acrescentado formiato de amônio (1,0 g, 20 mmol) e paládio (10 %p em carvão, 300 mg). A mistura reacional foi aquecida a 80 °C, sob nitrogênio, por 72 h e em seguida resfriada. A mistura

foi filtrada através de Arbocel®, lavando abundantemente com 2-propanol, e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi dissolvido em acetonitrila (2 mL) e dietilamida (2-3 gotas) e purificado através de cromatografia líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, 150 mm x 50 mm LUNA C18(2) AX coluna 5 µm, 40 mL / min) usando um gradiente água:acetonitrila [40:60 (15 min) a 95:5 (15,5 min)]. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para produzir o composto título (74 mg).

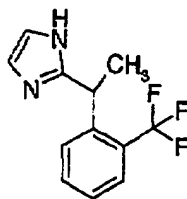
Experimental MH⁺ 229,3; esperado 229,2.

RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,95 - 1,00 (3H), 1,51 - 1,60 (5H), 2,13 - 2,15 (3H), 2,58 - 2,61 (2H), 4,47 - 4,52 (1H), 6,85 - 6,90 (2H), 6,96 - 7,00 (3H).

Rhip. Funct. ED₁₀₀ mg/cm² = ≤10.

Exemplo 16

2-{1-[2-(Trifluormetil)fenil]etil}-1H-imidazol



Uma mistura do composto da Preparação 51 (212 mg, 0,88 mmol) e paládio (10 %p em carvão, 500 mg) em metanol (10 mL) foi aquecida a 60°C sob uma atmosfera de hidrogênio (150 psi) por 60 h. A mistura foi filtrada através de Arbocel® e o filtrado foi concentrado em vácuo.

O resíduo foi dissolvido em metanol (2 mL) dietilamina (2-3 gotas) e purificado através de cromatografia líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, 150 mm x 50 mm LUNA C18(2) coluna 10 µm, 40 mL /

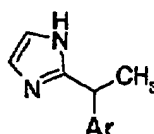
min) usando um gradiente água:acetonitrila [35:65 a 95:5]. As frações apropriadas foram concentradas em vácuo para produzir o composto título (58 mg).

Experimental MH^+ 241,3; esperado 241,1.

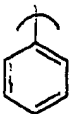
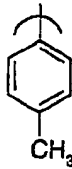
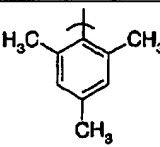
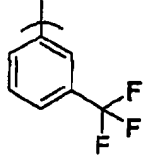
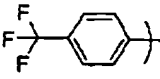
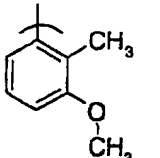
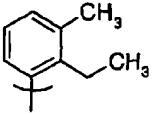
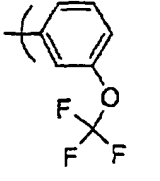
5 RNM- ^1H (CD_3OD): 1,60 - 1,66 (3H), 4,53 - 4,61 (1H), 6,88 - 6,95 (2H), 7,31 - 7,39 (2H), 7,48 - 7,53 (1H), 7,62 - 7,68 (1H).

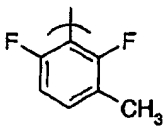
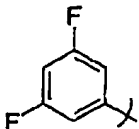
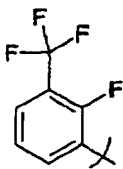
Rhip. Funct. ED_{100} mg/cm ^{2} = 3.

De modo similar foram preparados:



Ex. No.	Ar	Nome	Da Prep.	MH^+ Encontrado /Esperado	Rhip. Funct ED_{100} mg/cm ^{2}
17		2-[1-(2,5-dimetil-fenil) etil]-1H-imidazol	49	201,4 201,1	>10
18		2-[1-(2,6-dimetil-fenil) etil]-1H-imidazol	66	201,3 201,1	>1
19		2-[1-(3,5-dimetil-fenil) etil]-1H-imidazol	50	201,4 201,1	0,3, 1
20		2-[1-(3-metil-fenil)etil]-1H-imidazol	48	187,3 187,1	0,1

21		2-[1-feniletil]- 1H-imidazol	57	173,2 173,1	1
22		2-[1-(4- metilfenil)-etil]- 1H -imidazol	58	187,3 187,1	>1
23		2-(1-mesitiletil)- 1H-imidazol	59	215,4 215,2	>1
24		2-{1-[3- (trifluormetil)- fenil]etil}-1H- imidazol	60	241,3 241,1	>1
25		2-{1-[4- (trifluormetil)- fenil]etil}-1H- imidazol	61	241,3 241,1	>1
26		2-[1-(3-metóxi-2- metilfenil)etil]- 1H-imidazol	62	217,3 217,1	>1
27		2-[1-(2-etil-3- metil-fenil) etil]-1H-imidazol	63	215,3 215,2	<=10
28		2-{1-[3- (trifluormetoxi) fenil]etil}-1H- imidazol	65	257,1 257,1	<=10

29		2-[1-(2,6-difluor- 3-metilfenil)etil]- 1H-imidazol	73	223,2 223,1	>1
30		2-[1-(3,5-difluor- 3-metilfenil)etil]- 1H-imidazol	10	209,2 209,1	>1
31		2-{1-[2-flúor-3- (trifluormetil)fen il]etil}-1H- imidazol	12	259,1 259,1	>1

Exemplo 17

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,60 – 1,70 (3H), 2,08 – 2,15 (3H), 2,21 – 2,30 (3H), 4,40 – 4,50 (1H) 6,81 – 6,92 (2H), 6,93 – 6, (1 H), 7,00 – 7,08 (2H).

5

Exemplo 18

RNM-¹H (CDCl₃): 1,68 – 1,72 (3H), 2,04 – 2,12 (6H), 4,49 – 4,55 (1H), 6,68 – 6,91 (2H), 6,95 – 6,98 (2H), 7,00 – 7,05 (1H).

Exemplo 19

10

RNM-¹H (CD₃OD): 1,55 – 1,60 (3H), 2,19 – 2,21 (6H), 4,05 – 4,15 (1H), 6,75 – 7,80 (3H), 6,85 – 6,90 (2H).

Exemplo 20

15

RNM-¹H (CDCl₃): 1,67 – 1,71 (3H), 2,28 – 2,30 (3H), 4,12 – 4,18 (1H), 6,90 – 6,93 (2H), 7,00 – 7,06 (2H), 7,17 – 7,23 (2H).

Exemplo 21

RNM- ^1H (CDCl_3): 1,67 - 1,72 (3H), 4,14 - 4,21 (1H),
6,89 - 6,94 (2H), 7,18 - 7,25 (3H), 7,26 - 7,33 (2H).

Exemplo 22

RNM- ^1H (CDCl_3): 1,67 - 1,70 (3H), 2,29 - 2,31 (3H),
5 4,12 - 4,18 (1H), 6,89 - 6,92 (2H), 7,10 - 7,12 (4H).

Exemplo 23

RNM- ^1H (CD_3OD): 1,55 - 1,65 (3H), 2,00 - 2,10 (3H),
2,14 - 2,17 (3H), 2,18 - 2,20 (3H), 4,40 - 4,50 (1H), 6,80 -
6,90 (1H), 6,90 - 6,95 (3H).

10 Exemplo 24

RNM- ^1H (CDCl_3): 1,69 - 1,73 (3H), 4,23 - 4,30 (1H),
6,92 - 8,97 (2H), 7,31 - 7,35 (2H), 7,52 - 7,56 (2H).

Exemplo 25

RNM- ^1H (CDCl_3): 1,69 - 1,74 (3H), 4,22 - 4,30 (1H),
15 6,92 - 6,97 (2H), 7,31 - 7,35 (2H), 7,52 - 7,56 (2H).

Exemplo 26

RNM- ^1H (CDCl_3): 1,64 - 1,68 (3H), 2,09 - 2,13 (3H),
3,77 - 3,81 (3H), 4,38 - 4,45 (1H), 6,72 - 6,77 (2H), 6,87 -
6,89 (2H), 7,09 - 7,15 (1H).

20 Exemplo 27

RNM- ^1H (CD_3OD): 1,03 - 1,09 (3H), 1,58 - 1,63 (3H),
2,29 - 2,31 (3H), 2,65 - 2,75 (2H), 4,42 - 4,48 (1H), 6,82 -
6,85 (2H), 6,92 - 7,00 (3H).

Exemplo 28

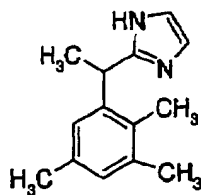
25 RNM- ^1H (CD_3OD): 1,60 - 1,65 (3H), 4,20 - 4,26 (1H),
6,90 - 6,93 (2H), 7,03 - 7,06 (2H), 7,18 - 7,20 (1H), 7,33 -
7,37 (1H).

Exemplo 29

RNM-¹H (CDCl₃): 1,68 - 1,72 (3H), 2,17 - 2,20 (3H), 4,60 - 4,65 (1H), 6,70 - 6,75 (1H), 6,90 - 6,93 (2H), 6,95 - 7,00 (1H).

Exemplo 32

5 2-[1-(2,3,5-Trimetilfenil)etil]-1H-imidazol



Uma mistura do composto da Preparação 64 (150 mg, 0,52 mmol) e paládio (10 %p em carvão, 15 mg) em 2-propanol (5 mL) foi aquecida a 60 °C sob uma atmosfera de hidrogênio 1.379 kPa (200 psi) por 18 h. A mistura foi filtrada através de Arbocel® e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo
10 foi dissolvido em acetonitrila (1,22 mL) e dietilamina (2-3 gotas) e purificado através de cromatografia líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, 150 mm x 50 mm LUNA C18(2) coluna 5 µm, 40 mL / min) usando um gradiente
15 água:acetonitrila [32:68 (20 min) a 95:5 (21 min)]. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para produzir o composto título (30 mg).

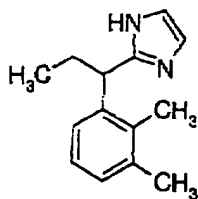
Experimental MH⁺ 215,4; esperado 215,2.

RNM-¹H (CD₃OD): 1,57 - 1,60 (3H), 2,15 - 2,19 (6H),
20 2,20 - 2,22 (3H), 4,35 - 4,39 (1H), 6,80 - 6,82 (1H), 6,87 - 6,90 (3H).

Rhip. Funct. ED₁₀₀ mg/cm² = >1.

Exemplo 33

2-[1-(2,3-Dimetilfenil)propil]-1H-imidazol



Uma mistura do composto da Preparação 47 (255 mg, 1,2 mmol) e paládio (10 %p em carvão, 50 mg) em 2-propanol (50 mL) foi aquecida a 40 °C sob uma atmosfera de hidrogênio 1,379 kPa (200 psi) por 18 h. A mistura foi filtrada através de Arbocel® e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi recristalizado a partir de éter dietílico aquecido (5 mL) e o sólido foi triturado com mais éter dietílico (5 mL) para produzir o composto título (175 mg).

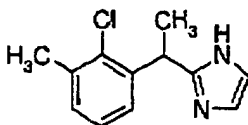
Experimental MH^+ 215,3; esperado 215,2.

10 RNM-¹H (CDCl₃): 0,87 - 0,95 (3H), 1,90 - 2,03 (1H),
2,11 - 2,16 (3H), 2,23 - 2,27 (3H), 2,28 - 2,38 (1H), 4,19 -
4,25 (1H), 6,85 - 6,90 (2H), 7,01 - 7,07 (3H).

Rhip. Funct. ED₁₀₀ mg/cm² = 1

Exemplo 34

15 2-[1-(2-Cloro-3-metilfenil)etil]-1H-imidazol



Uma mistura oi o composto da Preparação 67 (1.51 g, 6.8 mmol) e hidróxido de paládio (20 %p Pd em carvão, 500 mg) em 2-propanol (100 mL) foi aquecida a 50°C sob uma atmosfera de hidrogênio 1.379 kPa (200 psi) por 18 h. A 20 mistura foi filtrada através de Arbocel® e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi dissolvido em acetonitrila (1 mL) e dietilamina (2-3 gotas) e purificado

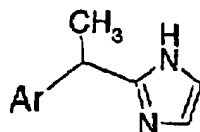
através de cromatografia líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, 100 mm x 30 mm LUNA C18(2) 10 µm coluna, 40 mL / min) usando um gradiente água:acetonitrila [35:65 (15 min) a 95:5 (15,5 min)]. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para produzir o composto título (21 mg).

Experimental MH^+ 221,3; esperado 221,1.

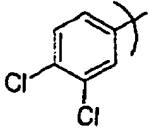
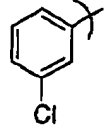
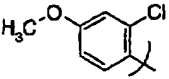
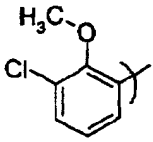
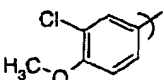
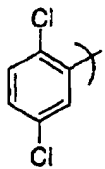
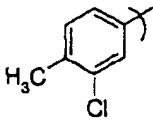
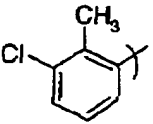
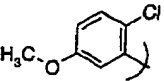
$RNM-^1H$ (d_6 , DMSO): 1,49 - 1,53 (3H), 2,34 - 2,37 (3H), 4,58 - 4,62 (1H), 6,79 - 6,81 (1H), 6,95 - 7,00 (2H), 7,10-7,13 (1H), 7,18 - 7,20 (1H).

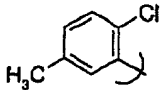
Rhip. Funct. ED_{100} mg/cm² = 0,1.

De modo similar foram preparados:



Ex. No.	Ar	Nome	Da Prep.	MH^+ Encontrado /Esperado	Rhip. Funct ED_{100} mg/cm ²
35		2-[1-(2,4-dicloro-fenil) etil]-1H-imidazol	56	241,2 241,0	>1
36		2-[1-(4-cloro-3-metil-fenil)etil]-1H-imidazol	74	221,3 221,1	>10
37		2-[1-(2,3-dicloro-fenil) etil]-1H-imidazol	52	241,2 241,0	>1

38		2-[1-(3,4-dicloro-fenil) etil]-1H-imidazol	53	241,2 241,0	3
39		2-[1-(3-cloro-fenil)etil]-1H-imidazol	54	201,3 201,3	>1
40		2-[1-(2-cloro-4-metoxifenil)etil]-1H-imidazol	75	237,3 237,1	>1
41		2-[1-(3-cloro-2-metoxifenil)etil]-1H-imidazol	77	237,3 237,1	>1
42		2-[1-(3-cloro-4-metoxifenil)etil]-1H-imidazol	76	237,3 237,1	>1
43		2-[1-(2,5-dicloro-fenil) etil]-1H-imidazol	55	241,2 241,0	>1
44		2-[1-(3-cloro-4-metil-fenil)etil]-1H-imidazol	68	221,3 221,1	>1
45		2-[1-(3-cloro-2-metil-fenil)etil]-1H-imidazol	69	221,3 221,1	>1
46		2-[1-(2-cloro-5-metoxifenil)etil]-1H-imidazol	70	237,2 237,1	<=10

47		2-[1-(2-cloro-4-metil-fenil)etil]- 1H-imidazol	71	221,3 221,1	-

Exemplo 36

RNM-¹H (CD₃OD): 1,53 - 1,62 (3H), 2,20 - 2,28 (3H), 4,10 - 4,20 (1H), 6,83 - 6,92 (2H), 6,92-6,99 (1H), 7,06 - 7,11 (1H), 7,14 - 7,21 (1H).

5

Exemplo 38

RNM-¹H (CD₃OD): 1,60 - 1,65 (3H), 4,20 - 4,30 (1H), 6,90 - 7,00 (2H), 7,10 - 7,15 (1H), 7,36 - 7,40 (1H), 7,40 - 7,44 (1H).

Exemplo 39

10

RNM-¹H (CD₃OD): 1,60 - 1,63 (3H), 4,20 - 4,24 (1H), 6,95 - 6,97 (2H), 7,14 - 7,16 (1H), 7,19 - 7,27 (3H).

Exemplo 40

15

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,55 - 1,65 (3H), 3,75 - 3,81 (3H), 5,18 - 5,25 (1H), 6,80 - 6,85 (1H), 6,95 - 6,98 (1H), 7,10 - 7,20 (2H), 7,35 - 7,40 (1H).

Exemplo 43

RNM-¹H (CD₃OD) 1,58 - 1,61 (3H), 4,60 - 4,64 (1H), 6,95 - 6,97 (2H), 7,07 - 7,08 (1H), 7,18 - 7,20 (1H), 7,37 - 7,39 (1H).

20

Exemplo 44

RNM-¹H (CD₃OD): 1,58 - 1,61 (3H), 2,24 - 2,26 (3H), 4,15 - 4,20 (1H), 6,89 - 6,91 (2H), 7,00 - 7,02 (1H), 7,17 - 7,19 (2H).

Exemplo 46

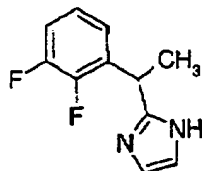
25

RNM-¹H (CD₃OD): 1,57 - 1,60 (3H), 3,62 - 3,63 (3H),

4,60 - 4,65 (1H), 6,60 - 6,61 (1H), 6,72 - 6,75 (1H), 6,91 - 6,93 (2H), 7,21 - 7,24 (1H).

Exemplo 48

2-[1-(2,3-Difluorfenil)etil]-1H-imidazol



5 A uma solução do composto da Preparação 2 (320 mg, 1,55 mmol) em 2-propanol (20 mL) foi acrescentado formiato de amônio (147 g, 23,3 mmol) e paládio (10 %p em carvão, 495 mg). A mistura reacional foi aquecida a 80 °C por 18 h e em seguida resfriada. A mistura foi filtrada através de
10 Arbocel®, lavando abundantemente com 2-propanol (10 mL), e o filtrado foi concentrado em vácuo.

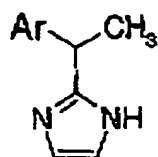
O resíduo foi dissolvido em acetonitrila (2 mL) e purificado através de cromatografia líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, 150 mm x 50 mm LUNA C18(2) 10
15 µm coluna, 40 mL / min) usando um gradiente água:acetonitrila [30:70 (20 min) a 95:5 (21 min)]. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para produzir o composto título (10 mg).

Experimental MH^+ 209,4; esperado 209,1.

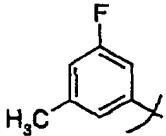
20 RNM- ^1H (CD_3OD): 1,62 - 1,65 (3H), 4,54 - 4,61 (1H), 6,90 - 6,96 (2H), 7,02 - 7,25 (3H).

Rhip. Funct. ED_{10Q} mg/cm² = 3

De modo similar foram preparados:



Ex. No.	Ar	Nome	Da Prep.	MH ⁺ Encontrado /Esperado	Rhip. Funct ED ₁₀₀ mg/cm ²
49		2-[1-(5-metóxi- 2,4- dimetilfenil)etil]- 1H-imidazol	11	231,2 231,1	<=10
50		2-[1-(4-flúor-3- metil-fenil)etil]- 1H-imidazol	4	205,2 205,1	>1
51		2-[1-(2,6-difluór- fenil)etil]-1H- imidazol	5	209,2 209,1	>1
52		2-[1-(3-flúor-2- metil-fenil)etil]- 1H-imidazol	6	205,3 205,1	>1
53		2-[1-(3- flúorfenil)etil]- 1H-imidazol	7	191,3 191,1	>1
54		2-{1-[2-cloro-3- (trifluormetil) fen il]etil}-1H- imidazol	8	275,1 275,1	>1

55		2-[1-(3-fluor-5-metil-fenil)etil]-1H-imidazol	9	205,3 205,1	0,3
56		2-{1-[3-metil-2-(trifluormetil)fenil]-etil}-1H-imidazol	72	255,3 255,1	>1

Exemplo 49

RNM-¹H (d₆-DMSO): 1,45 - 1,49 (3H), 2,00- 2,02 (3K), 2,19 - 2,21 (3H), 3,60 - 3,61 (3H), 4,23 - 4,27 (1H), 6,70 - 6,72 (1H), 6,77 - 6,79 (1H), 6,83 - 6,85 (1H), 6,92 - 6,95 (1H).

Exemplo 50

RNM-¹H (CDCl₃): 1,62 - 1,67 (3H), 2,15 - 2,20 (3H), 4,19 - 4,24 (1H), 6,82 - 6,87 (3H), 6,97 - 7,01 (2H).

Exemplo 51

RNM-¹H (CDCl₃): 1,75 - 1,80 (3H), 4,68 - 4,73 (1H), 6,82 - 6,87 (2H), 6,94 - 6,96 (2H), 7,17 - 7,21 (1H).

Exemplo 52

RNM-¹H (CDCl₃): 1,63 - 1,66 (3H), 2,18 - 2,20 (3H), 4,39 - 4,44 (1H), 6,90 - 7,00 (4H), 7,10 - 7,15 (1H).

Exemplo 53

RNM-¹H (CDCl₃): 1,70 - 1,74 (3H), 4,18 - 4,23 (1H), 6,90 - 7,00 (4H), 7,00 - 7,02 (1H), 7,17 - 7,20 (1H).

Exemplo 54

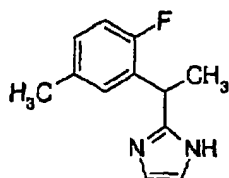
RNM-¹H (CDCl₃): 1,69 - 1,74 (3H), 4,79 - 4,85 (1H), 6,94 - 6,98 (2H), 7,26 - 7,31 (1H), 7,41 - 7,44 (1H), 7,55 - 7,58 (1H).

Exemplo 55

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,60 - 1,64 (3H), 2,25 - 2,27 (3H), 4,19 - 4,24 (1H), 6,75 - 6,82 (2H), 6,85 - 6,98 (3H).

Exemplo 56

5 RNM-¹H (CD₃OD): 1,60 - 1,64 (3H), 2,50 - 2,54 (3H), 4,63 - 4,67 (1H) 6,90 - 6,93 (2H), 7,07 - 7,10 (1H), 7,18 - 7,20 (1H), 7,30 - 7,34 (1H).

Exemplo 572-[1-(2-Flúor-5-metilfenil)etil]-1H-imidazol

10 Uma mistura do composto da Preparação 3 (74 mg, 0,31 mmol), paládio (10 %p em carvão, 140 mg) e formiato de amonio (394 mg, 6,4 mmol) em 2-propanol (20 mL) foi aquecida a 80 °C por 24 h. A mistura foi filtrada através de Arbocel® e o filtrado foi concentrado em vácuo.

15 O resíduo foi dissolvido em acetonitrila:metanol (1 mL) e purificado através de cromatografia líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, 150 mm x 30 mm LUNA C18(2) 10 µm coluna, 40 mL / min) usando um gradiente água:acetonitrila [50:50 (20 min) a 98:2 (20,5 min)]. As
20 frações apropriadas foram combinadas e concentradas para produzir o composto título (49 mg).

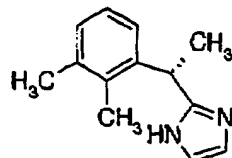
Experimental MH⁺ 205,1; esperado 205,1.

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,60 - 1,63 (3H), 2,20 - 2,22 (3H), 4,43 - 4,47 (1H), 6,84 - 6,86 (1H), 6,90 - 7,00 (2H),
25 7,00 - 7,07 (2H).

Rhip. Funct. $ED_{100} \text{ mg/cm}^2 = >1$.

Exemplo 58

2-[(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol



O composto do Exemplo 1 (750 mg, 3,75 mmol) foi
 5 dissolvido em etanol (4 mL) e os enantiômeros foram
 separados por cromatografia líquida preparativa automatizada
 (sistema Gilson, 50 x 50 mm ID Chiralcel OD, 20 μm coluna,
 50 mL / min) usando etanol:hexano [10:90] como a fase móvel.
 As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para
 10 produzir o composto título (370 mg).

Tempo de retenção = 5,79 min Chiralcel OD-H, 250 x
 4,6 mm ID, coluna 5 μm , etanol:hexano [10:90], 1 mL/ min.

Experimental MH^+ 201,3; esperado 201,1.

RNM- ^1H (CD_3OD): 1,56 - 1,60 (3H), 2,18 - 2,20 (3H),
 15 2,22 - 2,24 (3H), 4,45 - 4,50 (1H), 6,80 - 6,86 (3H), 6,95 -
 6,99 (2H).

Rotação ótica, (25 $^{\circ}\text{C}$, metanol, 5.035 mg/mL,
 comprimento do caminho 100 mm): 365 nm = +266,93, 546 nm =
 +88,43, 589 nm = + 73,58.

20 Rhip. Funct. $ED_{100} \text{ mg/cm}^2 = 0,1$.

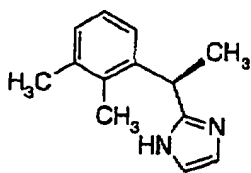
Síntese Alternativa

A uma solução do composto da Preparação 1 (600 g,
 3 mol) em metanol (6,0 L) foi acrescentado tetrafluorborato
 de bis(norbornadieno)ródio(I) (1,50 g) e S(+)-1-[(R)-2-
 25 difenil fosfinoferrocenil]etil-diter-butilfosfina (2,61 g) e

a mistura reacional foi aquecida a 25°C, sob uma atmosfera de hidrogênio 310,3-413,7 kPa (45-60 psi), por 10 h. A reação foi monitorada por HPLC, (depois de completa:material de partida <0,1%, pureza ótica 93-94%). À mistura foi
5 acrescentado carvão vegetal (60 g) e a solução foi agitada por 30 min. A mistura foi filtrada através de Hyflo Super Cel® , lavando abundantemente com metanol (2 x 300 mL). Ao filtrado foi acrescentado ácido di-p-toluoil-L-tartárico (1-2 kg, 3,08 mol). A mistura reacional foi agitada na
10 temperatura ambiente por 1 h e o material sólido formado foi coletado por filtração. Ao sal sólido foi acrescentado diclorometano (6,0 L) e solução aquosa de hidróxido de sódio (1N, 6,0 L) e a mistura reacional foi agitada por 30 min. A camada orgânica foi separada e foi lavada com solução aquosa
15 de hidróxido de sódio (1 N, 2 x 3,0 L). A camada orgânica foi extraída com ácido clorídrico (1N, 3 x 2,0 L). A camada aquosa ácida combinada foi ajustada a pH 10 pela adição de solução aquosa de hidróxido de sódio (1N) e o precipitado resultante foi coletado por filtração e secado em vácuo, a
20 50 °C, para produzir o composto título (pureza ótica 98,58%). O processo de formação de sal de ácido di-p-toluoil-L-tartárico e a geração da base livre foi repetido uma vez mais para produzir o composto título (0,359kg, pureza ótica 99,66%) após segunda resolução.

25

Exemplo 592-[(1R)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol



O composto do Exemplo 1 (750 mg, 3,75 mmol) foi dissolvido em etanol (4 mL) e os enantiômeros foram separados por cromatografia líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, 50 x 50 mm ID Chiralcel OD, coluna 20 µm, 5 50 mL / min) usando etanol:hexano [10:90] como a fase móvel. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para produzir o composto título (370 mg).

Tempo de retenção = 7,84 min Chiralcel OD-H, 250 x 4,6 mm ID, coluna 5 µm, etanol:hexano [10:90], 1 mL / min.

10 Experimental MH^+ 201,3; esperado 201,1.

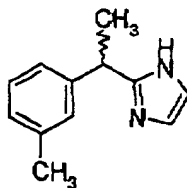
^1H NMR (CD_3OD): 1,56 - 1,60 (3H), 2,15 - 2,20 (3H), 2,22 - 2,24 (3H), 4,43 - 4,48 (1H), 6,80 - 6,86 (3H), 6,95 - 6,99 (2H).

15 Rotação ótica, (25 °C, metanol, 5,24 mg/mL, comprimento do caminho 100 mm): 365 nm = -262,79, 546 nm = -86,26, 589 nm = -72,23.

Rhip. Funct. ED_{10Q} mg/cm² = >10.

Exemplo 60

2-[(R*)-1-(3-metilfenil)etil]-1H-imidazol



20 O composto do Exemplo 20 (40 mg, 0,22 mmol) foi dissolvido em etanol (1 mL) e os enantiômeros foram separados por cromatografia líquida preparativa automatizada

(sistema Gilson, 250 x 20 mm ID Chiralpak AD-H, coluna 5 μ m, 15 mL / min) usando etanol:hexano [5:95] como a fase móvel. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para produzir o composto título (16 mg).

5 Tempo de retenção = 7,93 min Chiralpak AD-H, 250 x 4,6 mm ID, coluna 5 μ m, etanol:hexano [10:90], 1 mL / min.

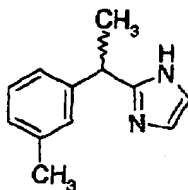
Experimental MH^+ 187,2; esperado 187,1.

RNM- ^1H (CD_3OD): 1,58 - 1,62 (3H), 2,23 - 2,27 (3H),
4,12 - 4,18 (1H), 6,87 - 6,89 (2H), 6,94 - 7,01 (3H), 7,09 -
10 7,14 (1H).

Rhip. Funct. ED_{100} mg/cm ^{2} = 0,3.

Exemplo 61

2-[(R*)-1-(3-metilfenil)etil]-1H-imidazol



O composto do Exemplo 20 (40 mg, 0,22 mmol) foi
15 dissolvido em etanol (1 mL) e os enantiômeros foram
separados por cromatografia líquida preparativa automatizada
(sistema Gilson, 250 x 20 mm ID Chiralpak AD-H, coluna 5 μ m,
15 mL / min) usando etanol:hexano [5:95] como a fase móvel.
As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para
20 produzir o composto título (15 mg).

Tempo de retenção = 6,06 min Chiralpak AD-H, 250 x 4,6 mm ID, coluna 5 μ m, etanol:hexano [10:90], 1 mL / min.

Experimental MH^+ 187,2; esperado 187,1.

RNM- ^1H (CD_3OD): 1,58 - 1,62 (3H), 2,23 - 2,27 (3H),
25 4,12 - 4,18 (1H), 6,87 - 6,90 (2H), 6,94 - 7,00 (3H), 7,09 -

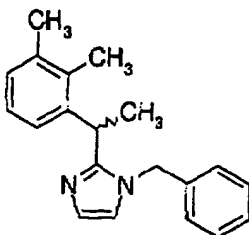
7,14 (1H).

Rhip. Funct. $ED_{100} \text{ mg/cm}^2 = 0,1$.

Exemplo 62

1 - Benzil-2-[(1R*)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-

5 imidazol



O composto do Exemplo 76 (540 mg, 1,8 mmol) foi dissolvido em etanol (2 mL) e hexano (2 mL) e os enantiômeros foram separados por cromatografia líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, 50 x 50 mm ID Chiralcel OD, 20 μm coluna, 40 mL / min) usando etanol:hexano [5:95] como a fase móvel. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para produzir o composto título (240 mg).

15 Tempo de retenção = 5,82 min Chiralcel OD-H, 250 x 4,6 mm ID, coluna 5 μm , etanol:hexano [10:90], 1mL / min.

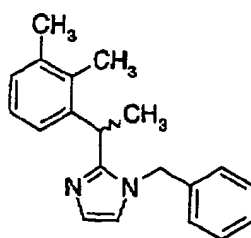
Experimental MH^+ 291,3; esperado 291,1.

RNM- ^1H (d_6 -Acetona) 1,50 - 1,53 (3H), 2,19 - 2,26 (6H), 4,31 - 4,36 (1H), 4,68 - 4,72 (1H), 4,90 - 4,94 (1H), 6,70 - 6,72 (1H), 6,90 - 7,00 (6H), 7,20 - 7,25 (3H).

20 Exemplo 63

1-Benzil-2-[1-(1R*)-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-

imidazol



O composto do Exemplo 76 (540 mg, 1,8 mmol) foi dissolvido em etanol (2 mL) e hexano (2 mL) e os enantiômeros foram separados por cromatografia líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, 50 x 50 mm ID Chiralcel OD, 20 µm coluna, 40 mL / min) usando etanol:hexano [5:95] como a fase móvel.

As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para produzir o composto título (260 mg).

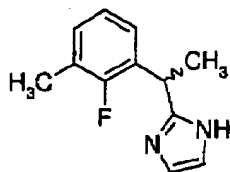
Tempo de retenção = 8,80 min Chiralcel OD-H, 250 x 4,6 mm ID, coluna 5 µm, etanol:hexano [10:90], 1 mL / min.

Experimental MH^+ 291,3; esperado 291,1.

Rhip. Funct. ED_{100} mg/cm² = >3.

Exemplo 64

2-[(R*)-1-(2-Flúor-3-metilfenil)etil-1H-imidazol



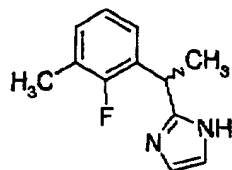
O composto do Exemplo 7 (18 mg, 0,09 mmol) foi dissolvido em etanol:hexano (1:1, 2 mL) e os enantiômeros foram separados por cromatografia líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, 250 x 20 mm ID Chiralcel OD-H, coluna 5 µm, 15 mL /min) usando etanol:hexano [5:95] como a fase móvel. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para produzir o composto título (6 mg). Tempo

de retenção = 6,15 min Chiralcel OD-H, 250 x 4,6 mm ID, coluna 5 µm, etanol:hexano [10:90], 1 mL / min.

Rhip. Funct. $ED_{100} \text{ mg/cm}^2 = 0,3$.

Exemplo 65

5 2-[(1R*)-1-(2-Flúor-3-metilfenil)etil]-1H-imidazol



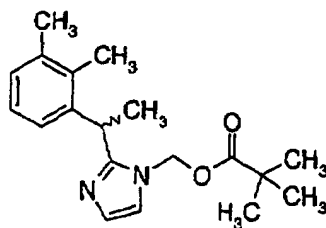
O composto do Exemplo 7 (18 mg, 0,09 mmol) foi dissolvido em etanol:hexano (1:1, 2 mL) e os enantiômeros foram separados por cromatografia líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, 250 x 20 mm ID Chiralcel OD-H, 10 coluna 5 µm, 15 mL / min) usando etanol:hexano [5:95] como a fase móvel. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para produzir o composto título (7 mg).

Tempo de retenção = 6,90 min Chiralcel OD-H, 250 x 4,6 mm ID coluna 5 µm, etanol:hexano [10:90], 1 mL / min.

15 Rhip. Funct. $ED_{100} \text{ mg/cm}^2 = 1$.

Exemplo 66

Pivalato de 2-[(1R*)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il]-metila



A uma suspensão do composto do Exemplo 1 (120 mg, 0,6 mmol) e carbonato de potássio (246 mg, 1,8 mmol) em dimetilformamida (4 mL) foi acrescentado pivalato de

clorometila (215 μ L, 1,5 mmol) e a mistura reacional agitada na temperatura ambiente de um dia para o outro. Água (10 mL) foi acrescentado e a mistura em seguida extraída com acetato de etila (2 x 10 mL). As camadas orgânicas foram combinadas,
 5 lavadas com água (10 mL) e salmoura (10 mL), secadas (MgSO_4) e concentradas em vácuo.

O resíduo foi dissolvido em acetonitrila (2 mL) e purificado através de cromatografia líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, 150 mm x 21-2 mm LUNA C18(2)
 10 5 μ m coluna) usando um gradiente água:acetonitrila [50:50 a 95:5]. As frações apropriadas foram concentradas em vácuo para produzir o composto título (136 mg).

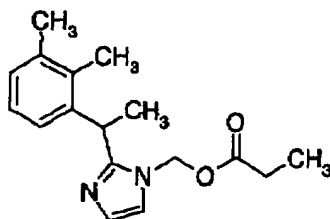
Experimental MH^+ 315,4; esperado 315,2.

RNM- ^1H (CD_3OD): 0,96 – 0,99 (9H) 1,58 – 1,61 (3H),
 15 2,28 – 2,30 (3H), 2,35 – 2,38 (3H), 4,82 – 4,72 (1H), 5,53 – 5,66 (2H), 6,60 – 6,64 (1H), 6,90 – 7,00 (3H), 7,18 – 7,19 (1H).

Rhip. Funct. ED_{100} mg/ cm^2 = 0,03

Exemplo 67

20 Propionato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila



A uma suspensão do composto do Exemplo 1 (120 mg, 0,6 mmol) e carbonato de cézio (731 mg, 1,8 mmol) em acetona (4 mL), sob nitrogênio, foi acrescentado propionato de

clorometila (Eur. J. Pharm. Sci: 24; 5; 2005; 433-440, 183 mg, 1,5 mmol) e a mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 18 h.

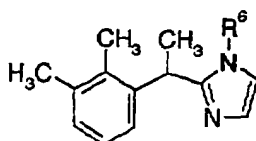
A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado em vácuo, O resíduo foi dissolvido em acetonitrila (1,5 mL) e purificado através de cromatografia líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, 150 mm x 21-2 mm LUNA C18(2) 5mm coluna) usando um gradiente água:acetonitrila [50:50 a 95:5]. As frações apropriadas foram concentradas para produzir o composto título (137 mg).

Experimental MH^+ 287,4; esperado 287,2.

$RNM-^1H$ (CD_3OD): 0,84 – 0,11 (3H), 1,53 – 1,59 (3H), 1,82– 2,02 (2H), 2,22 – 2,30 (3H), 2,31 – 2,38 (3H), 4,60 – 4,68 (1H), 5,41 – 5,48 (1H), 5,64 – 5,69 (1H), 6,50 – 6,56 (1H), 6,83 – 6,99 (3H), 7,13 – 7,16 (1H).

Rhip. Funct. ED_{100} mg/cm² = 0,01.

Preparados de modo similar a partir do Exemplo 1 foram:



Ex. No.	R ⁶	Precursor	Da Prep.	MH ⁺ Encontrado /Esperado	Rhip. Funct ED ₁₀₀ mg/cm ²
68		3-metil-butanoato de clorometila	Ref. 1	315,5 315,2	0,03
69		Heptanoato de clorometila	Prep. 117	343,5 343,2	0,03

70		Butirato de clorometila	-	301,5 301,2	0,01
71		3-ciclopentil- propanoato de clorometila	Prep. 116	355,6 355,3	$\leq 0,03$
72		Pentanoato de clorometila	Ref. 2	315,4 315,2	0,03
73		3,3- dimetilbutanoato de clorometila	Prep. 118	329,4 329,2	0,01
74		2-metil-propanoato de de clorometila	Ref. 3	301,6 301,3	$< 0,03$ $< 0,01$

Ref. 1 : Acta Chem. Scand. Ser. B; EN; 36; 7; 1982; 467-474. Ref. 2 : J.
Am. Chem. Soc; 43; 1921; 665

Ref. 3 : EP-79782, Exemplo 6

Exemplo 68

3-Metilbutanoato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-
1H-imidazol-1-il}-metila

RNM-¹H (CD₃OD): 0,75 – 0,80 (6H), 1,54 – 1,58 (3H),
5 1,70– 1,80 (1H), 1,80, 1,84 (2H), 2,23 – 2,30 (3H), 2,31 –
2,34 (3H), 4,60 – 4,68 (1H), 5,48 – 5,55 (1H), 5,61 – 5,68
(1H), 6,51 – 6,58 (1H), 6,83 – 8,95 (2H), 6,95 – 6,99 (1H),
7,12–7,18 (1H).

Exemplo 69

10 Heptanoato de {2-[1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-
imidazol-1-il}-metila

RNM-¹H (CD₃OD): 0,82 – 0,89 (3H), 1,08 – 1,3 (6H),
1,3 – 1,4 (2H), 1,52 – 1,59 (3H), 1,88 – 1,98 (2H), 2,24 –

2,30 (3H), 2,30 – 2,35 (3H), 4,60 – 4,69 (1H), 5,42 – 5,51 (1H), 5,62 – 5,71 (1H), 6,50 – 6,56 (1H), 6,86 – 6,99 (3H), 7,12 – 7,18 (1H).

Exemplo 70

5 Butirato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila

RNM-¹H (CD₃OD): 0,78 – 0,83 (3H), 1,35 – 1,47 (2H), 1,55 – 1,61 (3H), 1,90 – 1,98 (2H), 2,28 – 2,32 (3H), 2,33 – 2,37 (3H), 4,61 – 4,70 (1H), 5,48 – 5,55 (1H), 5,84 – 5,72
10 (1H), 6,53 – 6,59 (1H), 8,90 – 6,96 (2H), 6,97 – 7,01 (1H), 7,16 7,20 (1H).

Exemplo 71

3-Ciclopentilpropanoato de {2-[1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila

15 RNM-¹H (CD₃OD): 0,92 – 1,06 (2H), 1,35 – 1,45 (2H), 1,47 – 1,55 (2H), 1,56 – 1,63 (6H), 1,63 – 1,73 (2H), 1,91 – 2,00 (2H), 2,28 – 2,33 (3H), 2,33 – 2,38 (3H), 4,62 – 4,71 (1H), 5,48 – 5,55 (1H), 5,68 – 5,73 (1H), 6,52 – 6,59 (1H), 6,88–7,01 (3H), 7,18 – 7,19 (1H).

20 Exemplo 72

Pentanoato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila

RNM-¹H (CD₃OD): 0,82 – 0,86 (3H), 1,13 – 1,24 (2H), 1,31 – 1,40 (2H), 1,56 – 1,61 (3H), 1,87 – 2,00 (2H), 2,26 –
25 2,31 (3H), 2,32 – 2,36 (2H), 4,61 – 4,89 (1H), 5,46 – 5,52 (1H), 5,66 – 5,72 (1H), 6,52 – 6,58 (1H), 6,88 – 7,00 (3H), 7,15– 7,17 (1H).

Exemplo 73

3,3-Dimetilbutanoato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila

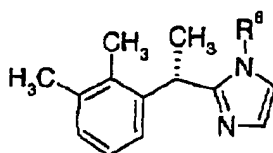
RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,89 - 0,92 (9H), 1,58 - 1,60 (3H), 1,96 - 1,97 (2H), 2,29 - 2,31 (3H), 2,38 - 2,40 (3H),
 5 4,60 - 4,64 (1H), 5,50 - 5,54 (1H), 5,70 - 5,74 (1H), 6,67 - 6,69 (1H), 6,90 - 6,96 (2H), 6,99 - 7,01 (1H), 7,12 - 7,14 (1H).

Exemplo 74

10 2-Metilpropanoato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,91 - 0,94 (6H), 1,58 - 1,60 (3H), 2,20 - 2,24 (1H), 2,24 - 2,26 (3H), 2,36 - 2,38 (3H),
 4,60 - 4,64 (1H), 5,66 - 5,70 (1H), 5,68 - 5,70 (1H), 6,90 - 6,95 (2H), 6,98 - 7,00 (1H), 7,12 - 7,14 (1H).

15 Preparado de modo similar a partir do Exemplo 58 foi:



Ex. No.	R ⁶	Precursor	Da Prep.	MH ⁺ Encontrado /Esperado	Rhip. Funct ED ₁₀₀ mg/cm ²
75		Propionato de clorometila	Ref. 4	287,2 287,2	<=0,03, <=0,01, 0,3

Ref. 4 : J. Am. Chem. Soc; 43; 1921; 660

Exemplo 75

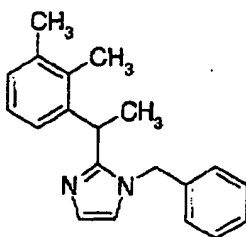
Propionato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,89 - 0,95 (3H), 1,57 - 1,60 (3H), 2,03 - 2,08 (2H), 2,27 - 2,29 (3H), 2,32 - 2,35 (3H), 4,60 - 4,65 (1H), 5,44 - 5,50 (1H), 5,71 - 5,76 (1H), 6,62 - 6,64 (1H), 6,90 - 7,00 (3H), 7,14 - 7,16 (1H).

5

Exemplo 76

1-Benzil-2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol



A uma suspensão do composto do Exemplo 1 (100 mg, 0,50 mmol) e carbonato de césio (407 mg, 1,25 mmol) em acetona (4 mL) foi acrescentado brometo de benzila (171 mg, 1,00 mmol). A mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente, sob nitrogênio, por 18 h e em seguida concentrada em vácuo. O resíduo foi particionado entre água (10 mL) e acetato de etila (10 mL) e as duas camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (10 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secadas (MgSO₄) e concentradas em vácuo.

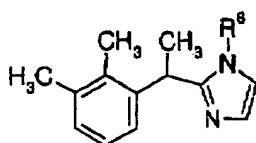
O resíduo foi dissolvido em metanol:água (9:1 ,2 mL) e purificado através de cromatografia líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, 150 mm x 30 mm LUNA C18(2) coluna 10 µm, 40 mL / min) usando um gradiente água:acetonitrila [60:40 a 95:5]. As frações apropriadas foram concentradas em vácuo para produzir o composto título (100 mg).

Experimental MH⁺ 291,0; esperado 291,2.

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,45 - 1,55 (3H), 2,15 - 2,20 (3H), 2,20 - 2,24 (3H), 4,26 - 4,35 (1H), 4,65 - 4,70 (1H), 4,85 - 4,93 (1H), 6,66 - 6,70 (1H), 6,82 - 7,00 (6H), 7,17 - 7,28 (3H).

5 Rhip. Funct. ED₁₀₀ mg/cm² = 0,01

Preparados de modo similar a partir do Exemplo 1 foram:



Ex. No.	R ⁶	Precursor (todos comercialmente disponíveis)	MH ⁺ Encontrado /Esperado	Rhip. Funct ED ₁₀₀ mg/cm ²
77		1-(bromometil)-3-metoxibenzeno	321,4 321,2	>1
78		(1-bromoetil) benzeno	305,4 305,2	>1

Exemplo 77

2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1-(3-metoxibenzil)-

10 1H-imidazol

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,56 (3H), 2,19 - 2,28 (6H), 3,66 - 3,72 (3H), 4,30 - 4,39 (1H), 4,66 - 4,71 (1H), 4,86 - 4,94 (1H), 6,40 - 6,44 (1H), 6,48 - 6,52 (1H), 6,71 - 6,80 (2H), 6,90 - 6,99 (3H), 7,00 - 7,02 (1H), 7,14 - 7,20 (1H).

Exemplo 78

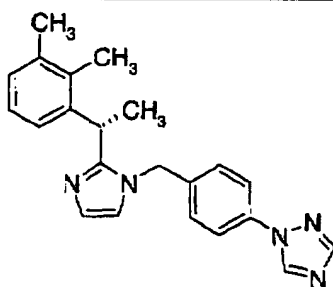
2 - [1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1-(1-feniletil)-1H-imidazol

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,72 – 1,79 (3H), 1,80 – 1,90 (3H), 2,23 – 2,31 (6H), 5,05 – 5,11 (1H), 5,48 – 5,58 (1H), 6,64 – 6,70 (1H), 6,70 – 6,80 (2H), 6,88 – 6,95 (1H), 6,95 – 7,00 (1H), 7,04 – 7,20 (4H), 7,66 – 7,70 (1H).

5

Exemplo 79

1 - [4-({2-[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil] - 1H - imidazol-1-il}metil)fenil]-1H-1,2,4-triazol



A uma mistura do composto do Exemplo 58 (90 mg, 0,45 mmol) e carbonato de césio (244 mg, 0,75 mmol) em 1-metil-2-pirrolidinona (1 mL) foi acrescentado 1-[4-(bromometil)fenil]-1H-1,2,4-triazol (83 µL, 0,5 mmol). A mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 18 h e em seguida concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em 1-metil-2-pirrolidinona (0,8 mL) e purificado através de cromatografia líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, 150 mm x 22-4 mm LUNA C18(2) coluna 5 µm, 20 mL / min) usando um gradiente água:acetonitrila [15:85 (3 min) a 98:2 (11 min)]. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para produzir o composto título (57 mg).

Experimental MH⁺ 358,5; esperado 358,2.

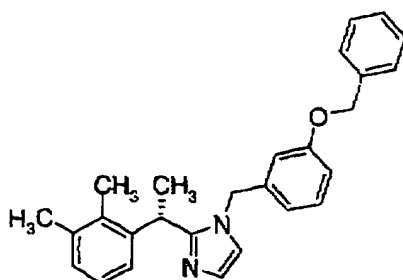
RNM-¹H (CDCl₃): 1,61 – 1,66 (3H), 2,13 – 2,21 (6H), 4,20 – 4,26 (1H), 4,60 – 4,80 (2H), 6,63 – 6,66 (1H), 6,80 –

6,82 (1H), 6,87 - 6,98 (4H) 7,11 - 7,13 (1H), 7,47 - 7,51 (2H), 8,04 - 8,06 (1H), 8,43 - 8,45 (1H).

Rhip. Funct. ED_{100} mg/cm² ≤ 10 .

Exemplo 80

5 1 - [3 - (Benziloxi)benzil) - 2 - [(1S) - 1 - (2,3-dimetilfenil(etil))-1H-imidazol



A uma mistura do composto do Exemplo 58 (90 mg, 0,45 mmol) e carbonato de césio (244 mg, 0,75 mmol) em 1-metil-2-pirrolidinona (1 mL) foi acrescentado 1-(benziloxi)-
10 3-(bromometil)benzene (139 mg, 0,50 mmol). A mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 48 h e em seguida filtrada através de um tubo de filtro Whatman PTFE (5 μ m).

O filtrado foi purificado por cromatografia
15 líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, 150 mm x 22,4 mm LUNA C18(2) coluna 5 μ m, 20 mL / min) usando um gradiente água:acetonitrila [50:50 (15 min) a 98:2 (20 min)]. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para produzir o composto título (31 mg).

20 Experimental MH⁴ 397,5; esperado 397,2.

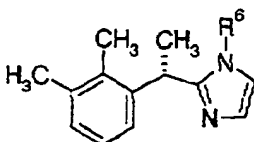
RNM-¹H (d_6 -Acetona): 1,50 - 1,54 (3H), 2,19 - 2,25 (6H), 4,33 - 4,38 (1H), 4,65 - 4,70 (1H), 4,90 - 4,95 (1H), 4,98 - 5,00 (2H), 6,46 - 6,51 (2H), 6,74 - 6,78 (1H), 8,84 -

6,98 (4H), 7,00 - 7,01 (1H), 7,15 - 7,20 (1H), 7,31 - 7,42 (5H).

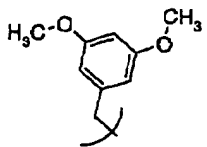
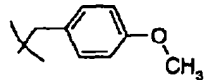
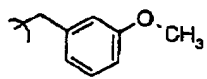
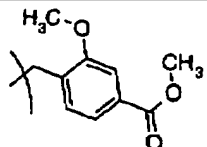
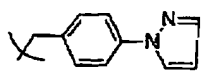
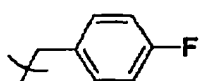
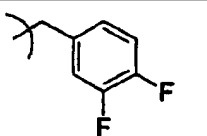
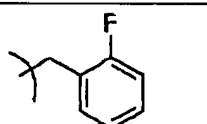
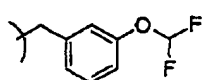
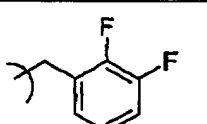
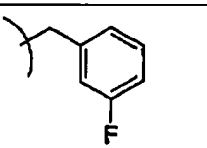
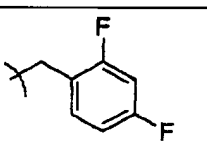
Rhip. Funct. $ED_{100} \text{ mg/cm}^2 \leq 10$.

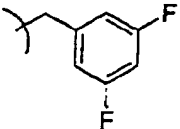
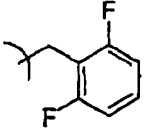
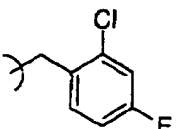
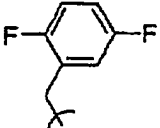
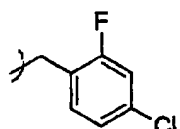
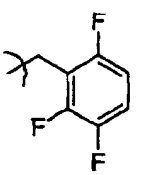
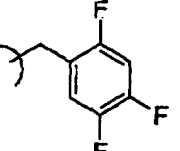
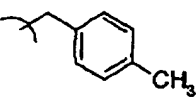
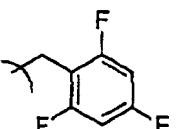
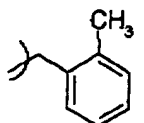
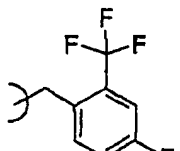
Preparado de modo similar a partir do Exemplo 58

5 foram:



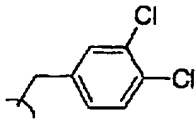
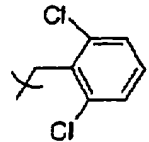
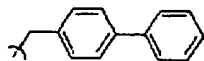
Ex. No.	R ⁶	Precursor	MH ⁺ Encontrado /Esperado	Rhip. Funct ED ₁₀₀ mg/cm ²
81		1-(bromometil)-4-(metil-sulfonil)benzeno	369,4 369,2	1
82		[4-(bromometil)fenil]-(fenil)-metanona	395,4 395,2	≤ 10
83		4-(bromometil)-benzoato de metila	349,4 349,2	≤ 10
84		4-(bromometil)piridina	292,4 292,2	≤ 10
85		3-(bromometil)benzonitril	316,4 316,2	$> 0,01$
86		2-(bromometil)benzonitril	316,4 316,2	$> 0,01$
87		3-(bromometil)-4-flúor-benzonitrila	334,4 334,2	$> 0,01$

88		1-(bromometil)-3,5-dimetoxi-benzeno	351,5 351,2	>0,01
89		1-(bromometil)-4-metoxi-benzeno	321,4 321,2	>0,01
90		1-(bromometil)-3-metoxi-benzeno	321,4 321,2	>0,01
91		4-(bromometil)-3-metoxibenzoato de metila	379,5 379,2	>0,01
92		1-[4-(bromometil)fenil]-1H-pirazol	357,5 357,2	>0,01
93		1-(bromometil)-4-flúor-benzeno	309,4 309,2	<=10
94		4-(bromometil)-1,2-diflúor-benzeno	327,2 327,2	>0,01
95		1-(bromometil)-2-flúor-benzeno	309,3 309,2	>0,01
96		1-(bromometil)-3-(difluormetoxi)-benzeno	357,2 357,2	<=10
97		1-(bromometil)-2,3-difluor-benzeno	327,2 327,2	>0,01
98		1-(bromometil)-3-flúor-benzeno	309,3 309,2	>0,01
99		1-(bromometil)-2,4-difluor-benzeno	327,4 327,2	>0,01

100		1-(bromometil)-3,5-difluor-benzeno	327,4 327,2	>0,01
101		2-(bromometil)-1,3-difluor-benzeno	327,4 327,2	>0,01
102		1-(bromometil)-2-cloro-4-fluorbenzeno	343,4 343,1	>0,01
103		2-(bromometil)-1,4-difluor-benzeno	327,4 327,2	>0,01
104		1-(bromometil)-4-cloro-2-fluorbenzeno	343,4 343,1	>0,01
105		2-(bromometil)1,3,4-trifluor-benzeno	345,4 345,2	>0,01
106		1-(bromometil)-2,4,5-trifluor-benzeno	345,5 345,2	>0,01
107		1-(bromometil)-4-metil-benzeno	305,5 305,2	<=10
108		2-(bromometil)-1,3,5-trifluor-benzeno	345,4 345,2	>0,01
109		1-(bromometil)-2-metil-benzeno	305,4 305,2	<=10
110		1-(bromometil)-4-fluor-2-(trifluormetil)benzeno	377,5 377,2	>0,01, >0,03

111		1-(bromometil)-2-flúor- 3-metilbenzeno	323,2 323,2	>0,01, >0,03
112		1-(bromometil)-3- (trifluormetil)benzeno	359,2 359,2	<=10
113		1-(bromometil)-4-cloro- benzeno	325,1 325,1	<=10
114		1-(bromometil)-4- (trifluormetil)benzeno	359,2 359,2	<=10
115		1-(bromometil)-3-cloro- benzeno	325,1 325,1	>0,01
116		1-(bromometil)-2- (trifluormetil)benzeno	359,2 359,2	>0,01
117		4-(bromometil)-2-flúor- 1- (trifluormetil)benzeno	377,2 377,2	<=10
118		2-(bromometil)-4-flúor- 1- (trifluormetil)benzeno	377,2 377,2	<=10
119		1-(bromometil)-3-cloro- 2-fluorbenzeno	343,2 343,1	<=10
120		1-(bromometil)-3,5- dimetil-benzeno	319,4 319,2	<=10
121		1-(bromometil)-2-etil- benzeno	Sem massa íon	<=10

122		1-(bromometil)-2- (trifluormetoxi)benzeno	375,4 375,2	<=10
123		1-(bromometil)-3- (trifluormetoxi)benzeno	375,4 375,2	>0,1
124		4'-(bromometil)bifenil- 2-carbonitrila	392,5 392,2	>0,1
125		1-(bromometil)-4- iodobenzeno	417,3 717,1	>0,1
126		1-(bromometil)-4- [(trifluormetil)tio]ben zeno	391,4 391,1	<=10
127		1-(bromometil)-3-(4- flúor-fenóxi)benzeno	401,4 401,2	>0,1
128		1-(bromometil)-4-ter- butil-benzeno	347,5 347,2	<=10
129		2-(bromometil)-1,4- dicloro-benzeno	359,4 359,1	<=10
130		2-(bromometil)-1-cloro- 4- (trifluormetil)benzeno	393,4 393,1	1
131		2-(bromometil)-4-cloro- 1-metilbenzeno	339,4 339,2	1
132		2-(bromometil)naftaleno	341,4 341,2	<=10

133		4-(bromometil)-1,2- dicloro-benzeno	359,4 359,1	<=10
134		2-(bromometil)-1,3- dicloro-benzeno	359,4 359,1	>0,1
135		4-(bromometil)bifenila	367,4 367,2	>0,1

Exemplo 81

2 - [(1S) - 1 - 1(2,3-dimetilfennil)etil]-1-[4-(metilsulfonil)benzil]-1H-imidazol

RNM-¹H (CDCl₃): 1,60 - 1,64 (3H), 2,09 - 2,11 (3H),
 5 2,18 2,20 (3H), 2,97 - 3,00 (3H), 4,19 - 4,23 (1H), 4,70 -
 4,76 (1H), 4,79 - 4,85 (1H), 6,61 - 6,65 (1H), 6,80 - 6,81
 (1H), 6,84 - 6,95 (4H), 7,14 - 7,17 (1H), 7,72 - 7,78 (2H).

Exemplo 82

[4-({2-[(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}metil)fenil](fenil)-metanona

RNM-¹H (CDCl₃): 1,64 - 1,70 (3H), 2,17 - 2,19 (3H),
 2,22 - 2,24 (3H), 4,23 - 4,29 (1H), 4,70 - 4,77 (1H), 4,80 -
 4,86 (1H), 6,80 - 6,84 (1H), 6,85 - 6,92 (3H), 6,94 - 7,00
 (2H), 7,18 - 7,20 (1H), 7,45 - 7,52 (2H), 7,59 - 7,62 (1H),
 15 7,68 - 7,72 (2H), 7,75 - 7,79 (2H).

Exemplo 83

4-({2-[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il)-metila)benzoato de metila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,53 - 1,61 (3H), 2,15 - 2,22
 20 (6H), 3,83 - 3,85 (3H), 4,28 - 4,35 (1H), 4,80 - 4,86 (1H),
 5,02 - 5,10 (1H), 6,70 - 6,74 (1H), 6,86 - 6,98 (5H), 7,05 -

7,07 (1H), 7,80 - 7,84 (2H).

Exemplo 84

4-({2-[(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}metil)piridina

5 RNM-¹H (CDCl₃): 1,61 - 1,64 (3H), 2,10 - 2,12 (3H), 2,21 - 2,23 (3H), 4,12 - 4,20 (1H), 4,60 - 4,66 (1H), 4,75 - 4,80 (1H), 6,65 - 6,71 (3H), 6,82 - 8,83 (1H), 6,89 - 6,96 (2H), 7,12 - 7,13 (1H), 8,40 - 8,44 (2H).

Exemplo 85

10 3-({2-[(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}metil)benzonitrila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,55 - 1,58 (3H), 2,17 - 2,20 (6H), 4,38 - 4,41 (1H), 4,93 - 4,98 (1H), 5,05 - 5,09 (1H), 6,63 - 8,65 (1H), 6,80 - 6,87 (2H), 6,97 - 7,00 (2H), 7,12 - 15 7,13 (1H), 7,18 - 7,20 (1H), 7,37 - 7,40 (1H), 7,52 - 7,54 (1H).

Exemplo 86

2-({2-[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}metil)benzonitrila

20 RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,56 - 1,38 (3H), 2,16 - 2,20 (6H), 4,29 - 4,33 (1H), 4,93 - 4,98 (1H), 5,10 - 5,14 (1H), 6,66 - 6,68 (1H), 6,80 - 6,86 (2H), 6,95 - 7,00 (3H), 7,10 - 7,11 (1H), 7,57 - 7,59 (2H).

Exemplo 87

25 3-((2-[(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}metil]-4-fluorbenzonitrila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,57 - 1,60 (3H), 2,16 - 2,18 (3H), 2,20 - 2,22 (3H), 4,42 - 4,46 (1H), 5,01 - 5,05 (1H),

5,06 - 5,11 (1H), 6,60 - 6,68 (2H), 6,80 - 6,82 (2H), 7,00 - 7,01 (1H), 7,16 - 7,16 (1H), 7,21 - 7,25 (1H), 7,60 - 7,62 (1H).

Exemplo 88

5 1 - (3,5 - Dimetoxibenzil) - 2 - [(1S) - 1 - (2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,53 (3H), 2,20 - 2,25 (6H), 3,62 - 3,66 (6H), 4,33 - 4,38 (1H), 4,60 - 4,64 (1H), 4,81 - 4,85 (1H), 6,02 - 6,05 (2H), 6,36 - 8,38 (1H), 6,76 - 10 6,79 (1H), 6,90 - 6,98 (3H), 7,00 - 7,01 (1H).

Exemplo 89

2 - [(1S) - 1 - (2,3 - Dimetilfenil)etil] -1-(4-metoxibenzil)-1H-imidazol

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,51 - 1,54 (3H), 2,20 - 2,25 (6H), 3,76 - 3,78 (3H), 4,36 - 4,40 (1H), 4,60 - 4,64 (1H), 15 4,80 - 4,84 (1H), 6,68 - 6,70 (1H), 6,79 - 6,85 (4H), 6,90 - 7,00 (4H).

Exemplo 90

20 2 - [(1S) - 1 - (2,3 - Dimetilfenil)etil]-1-(3-metoxibenzil)-1H-imidazol

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,51 - 1,54 (3H), 2,20 - 2,25 (6H), 3,65 - 3,67 (3H), 4,36 - 4,40 (1H), 4,62 - 4,66 (1H), 4,90 - 4,94 (1H), 6,40 - 6,42 (1H), 6,48 - 6,50 (1H), 6,72 - 6,74 (1H), 6,79 - 6,81 (1H), 6,95 - 7,00 (3H), 7,00 - 7,01 25 (1H), 7,17 - 7,20 (1H).

Exemplo 91

4-({2-[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}metil)-3-metoxibenzoato de metila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,51 - 1,54 (3H), 2,16 - 2,18 (3H), 2,20 - 2,22 (3H), 3,84 - 3,90 (6H), 4,32 - 4,38 (1H), 4,81 - 4,86 (2H), 6,46 - 6,48 (1H), 6,71 - 6,73 (1H), 6,85 - 6,90 (2H), 6,97 - 6,98 (1H), 7,01 - 7,02 (1H), 7,39 - 7,41 (1H), 7,50 - 7,51 (1H).

Exemplo 92

1 - [4 - ({2-[(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}metil)fenil]-1H-pirazol

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,52 - 1,55 (3H), 2,20 - 2,24 (6H), 4,36 - 4,40 (1H), 4,78 - 4,82 (1H), 4,96 - 5,00 (1H), 6,44 - 6,46 (1H), 6,70 - 6,72 (1H), 6,90 - 7,00 (5H), 7,04 - 7,06 (1H), 7,63 - 7,69 (3H), 8,21 - 8,23 (1H).

Exemplo 93

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

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,53 - 1,56 (3H), 2,19 - 2,24 (6H), 4,32 - 4,36 (1H), 4,71 - 4,75 (1H), 4,90 - 4,94 (1H), 6,65 - 6,67 (1H), 6,89 - 6,95 (3H), 6,95 - 7,00 (4H), 7,00 - 7,01 (1H).

Exemplo 94

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

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,55 - 1,58 (3H), 2,20 - 2,23 (6H), 4,36 - 4,40 (1H), 4,80 - 4,84 (1H), 4,97 - 5,01 (1H), 6,62 - 6,70 (3H), 6,82 - 6,90 (2H), 6,96 - 6,98 (1H), 7,04 - 7,05 (1H), 7,06 - 7,10 (1H).

Exemplo 95

2 - [(1S) - 1 - (2,3 - Dimetilfenil)etil]-1-(2-

fluorbenzil)-1H-imidazol

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,56 - 1,59 (3H), 2,20 - 2,24 (6H), 4,38 - 4,42 (1H), 4,80 - 4,90 (2H), 6,60 - 6,63 (1H), 6,64 - 6,66 (1H), 6,88 - 6,96 (3H), 7,00 - 7,03 (2H), 7,06 - 7,09 (1H), 7,25 - 7,28 (1H).

Exemplo 96

1 - [3 - (difluormetosi)benzil]-2-[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,51 - 1,54 (3H), 2,19 - 2,23 (6H), 4,32 - 4,38 (1H), 4,79 - 4,83 (1H), 4,97 - 5,01 (1H), 6,61 - 6,63 (1H), 6,70 - 6,79 (2H), 6,81 - 6,82 (1H), 6,88 - 6,99 (2H), 7,00 - 7,05 (2H), 7,25 - 7,30 (1H).

Exemplo 97

1-(2,3-Difluorbenzil)-2-[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)fenil]-1H-imidazol

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,56 - 1,59 (3H), 2,20 - 2,24 (6H), 4,39 - 4,43 (1H), 4,89 - 4,93 (1H), 5,00 - 5,04 (1H), 6,39 - 6,41 (1H), 6,61 - 6,63 (1H), 6,81 - 6,90 (2H), 6,95 - 7,00 (2H), 7,06 - 7,07 (1H), 7,14 - 7,19 (1H).

Exemplo 98

2 - [(1S) - 1 - (2,3 - dimetilfenil)etil]-1-(3-fluorbenzil)-1H-imidazol

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,51 - 1,54 (3H), 2,19 - 2,23 (6H), 4,32 - 4,36 (1H), 4,76 - 4,80 (1H), 4,96 - 5,00 (1H), 6,53 - 6,55 (1H), 6,70 - 6,75 (2H), 6,89 - 6,99 (4H), 7,02 - 7,04 (1H), 7,22 - 7,25 (1H).

Exemplo 99

1-(2-4-Difluorbenzil)-2-[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)

etil]-1H-imidazol

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,56 - 1,59 (3H), 2,20 - 2,24 (6H), 4,39 - 4,43 (1H), 4,81 - 4,91 (2H), 6,60 - 6,65 (2H), 6,77 - 6,80 (1H), 6,83 - 6,86 (1H), 6,89 - 6,99 (3H), 7,01 - 7,03 (1H).

Exemplo 100

1 - (3,5-Difluorbenzil)-2-[(1S)-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,56 - 1,59 (3H), 2,19 - 2,23 (6H), 4,36 - 4,40 (1H), 4,81 - 4,85 (1H), 5,00 - 5,04 (1H), 6,40 - 6,44 (2H), 6,69 - 6,71 (1H), 6,78 - 6,82 (1H), 6,83 - 8,90 (2H), 6,98 - 6,99 (1H), 7,09 - 7,10 (1H).

Exemplo 101

1-(2,6-Difluorbenzil)-2-[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,57 - 1,60 (3H), 2,26 - 2,28 (3H), 2,37 - 2,39 (3H), 4,60 - 4,64 (1H), 4,72 - 4,77 (1H), 5,05 - 5,10 (1H), 6,57 - 6,59 (1H), 6,85 - 6,84 (3H), 6,97 - 7,05 (3H), 7,39 - 7,43 (1H).

Exemplo 102

1 - (2 - Cloro - 4 - fluorbenzil)-2-[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1-imidazol

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,56 - 1,59 (3H), 2,16 - 2,20 (6H), 4,32 - 4,37 (1H), 4,81 - 4,85 (1H), 4,96 - 5,00 (1H), 6,29 - 6,32 (1H), 6,69 - 6,71 (1H), 6,82 - 6,88 (3H), 6,99 - 7,03 (2H), 7,20 - 7,22 (1H).

Exemplo 103

1 - (2,5 - Difluorbenzil) - 2 - [(1S)-1-(2,3-

dimetilfenil)etil]-1H-imidazol

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,57 - 1,60 (3H), 2,19 - 2,24
 (6H), 4,40 - 4,44 (1H), 4,87 - 4,91 (1H), 4,96 - 5,00 (1H),
 6,16 - 6,20 (1H), 6,67 - 6,70 (1H), 6,82 - 6,88 (2H), 6,96 -
 5 7,00 (2H), 7,06 - 7,09 (2H).

Exemplo 104

1 - (4 - Cloro - 2 - fluorbenzil)-2-[(1S)-1-(2,3-
dimetilfenil)etil]-1H-imidazol

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,56 - 1,59 (3H), 2,19 - 2,23
 10 (6H), 4,39 - 4,44 (1H), 4,82 - 4,86 (1H), 4,96 - 5,00 (1H),
 6,49 - 6,53 (1H), 6,65 - 6,68 (1H), 5,80 - 6,90 (2H), 6,96 -
 6,99 (2H), 7,07 - 7,08 (1H), 7,16 - 7,19 (1H).

Exemplo 105

2 - [(1S) - 1 - (2,3-Dimetilfenil)etil]-1-(2,3,6-
 15 trifluorbenzil)-1H-imidazol

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,57 - 1,60 (3H), 2,21 - 2,23
 (3H), 2,36 - 2,38 (3H), 4,57 - 4,61 (1H), 4,85 - 4,89 (1H),
 4,97 - 5,01 (1H), 6,47 - 6,50 (1H), 6,81 - 6,89 (2H), 6,90 -
 7,01 (3H), 7,23 - 7,28 (1H).

20 Exemplo 106

2 - [(1S) - (2,3 - Dimetilfenil)etil]-1-(2,4,5-
trifluorbenzil)-1H-imidazol

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,57 - 1,60 (3H), 2,18 - 2,20
 (3H), 2,21 - 2,23 (3H), 4,40 - 4,45 (1H), 4,90 - 4,94 (1H),
 25 4,95 - 5,01 (1H), 6,27 - 6,32 (1H), 6,61 - 6,63 (1H), 6,80 -
 6,88 (2H), 6,99 - 7,00 (1H), 7,10 - 7,11 (1H), 7,11 - 7,15
 (1H).

Exemplo 107

2 - [(1S) - 1 - (2,3 - Dimetilfenil)etil]-1-(4-metilbenzil)-1H-imidazol

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,51 - 1,55 (3H), 2,20 - 2,22 (3H), 2,22 - 2,26 (6H), 4,30 - 4,36 (1H), 4,61 - 4,65 (1H),
 5 4,80 - 4,85 (1H), 6,70 - 6,72 (1H), 6,78 - 6,81 (2H), 6,90 - 6,99 (4H), 7,03 - 7,06 (2H).

Exemplo 108

2 - [(1S) - 1H - (2,3-Dimetilfenil)etil]-1-(2,4,6-trifluorobenzil)-1H-imidazol

10 RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,57 - 1,60 (3H), 2,21 - 2,23 (3H), 2,30 - 2,32 (3H), 4,57 - 4,61 (1H), 4,76 - 4,80 (1H), 4,84 - 4,88 (1H), 6,47 - 6,49 (1H), 6,81 - 6,92 (5H), 6,97 - 6,99 (1H).

Exemplo 109

15 2 - [(1S) - 1 - (2,3 - Dimetilfenil)etil]-1-(2-metilbenzil)-1H-imidazol

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,55 - 1,58 (3H), 2,02 - 2,04 (3H), 2,10 - 2,12 (3H), 2,21 - 2,23 (3H), 4,21 - 4,36 (1H), 4,65 - 4,69 (1H), 4,78 - 4,82 (1H), 6,47 - 6,49 (1H), 6,75 -
 20 6,77 (1H), 6,80 - 6,82 (1H), 6,95 - 7,00 (3H), 7,04 - 7,07 (1H), 7,18 - 7,20 (2H).

Exemplo 110

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1-[4-flúor-2-(trifluormetil)benzil]-1H-imidazol

25 RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,57 - 1,60 (3H), 2,07 - 2,09 (3H), 2,15 - 2,17 (3H), 4,28 - 4,32 (1H), 5,00 - 5,04 (1H), 5,16 - 5,20 (1H), 6,38 - 6,41 (H), 6,78 - 6,80 (1H), 6,85 - 6,88 (2H), 7,00 - 7,04 (2H), 7,16 - 7,19 (1H), 7,41 - 7,43

(1H).

Exemplo 111

2 - (1S) - (2,3-dimetilfenil)etil]-1-(2-flúor-3-metilbenzil)-1H-imidazol

5 RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,57 - 1,59 (3H), 2,20 - 2,25 (9H), 4,38 - 4,42 (1H), 4,80 - 4,86 (2H), 8,44 - 6,48 (1H), 6,64 - 6,66 (1H), 6,87 - 6,97 (4H), 7,00 - 7,01 (1H), 7,10 - 7,14 (1H).

Exemplo 112

10 2 - [(1S) - 1 - (2,3 - Dimetilfenil)etil]-1-[3-(trifluormetil)benzil]-1H-imidazol

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,52 - 1,56 (3H), 2,18 - 2,21 (6H), 4,36 - 4,40 (1H), 4,90 - 4,95 (1H), 5,08 - 5,12 (1H), 6,67 - 6,70 (1H), 6,81 - 6,90 (2H), 6,98 - 6,99 (1H), 7,10 - 15 7,16 (3H), 7,40 - 7,44 (1H), 7,50 - 7,52 (1H).

Exemplo 113

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

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,51 - 1,54 (3H), 2,18 - 2,22 20 (6H), 4,31 - 4,38 (1H), 4,86 - 4,91 (1H), 4,95 - 4,99 (1H), 6,67 - 6,70 (1H), 6,81 - 6,97 (5H), 7,03 - 7,04 (1H), 7,20 - 7,23 (1H).

Exemplo 114

25 2 - [(1S) - 1 - (2,3 - Dimetilfenil)etil]-1-[4-(trifluormetil)benzil]-1H-imidazol

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,52 - 1,58 (3H), 2,17 - 2,20 (6H), 4,31 - 4,39 (1H), 4,90 - 4,96 (1H), 5,07 - 5,12 (1H), 6,67 - 6,70 (1H), 6,83 - 6,89 (2H), 6,99 - 7,04 (3H), 7,09 -

7,10 (1H), 7,49 - 7,53 (2H).

Exemplo 115

1-(3-Clorobenzil)-2-[(1S)-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol

5 RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,56 - 1,58 (3H), 2,00 - 2,05 (6H), 4,34 - 4,39 (1H), 4,78 - 4,82 (1H), 4,98 - 5,02 (1H), 6,69 - 6,71 (1H), 6,79 - 6,83 (2H), 6,87 - 6,97 (3H), 7,04 - 7,05 (1H), 7,19 - 7,23 (2H).

Exemplo 116

10 2 - [(1S) - 1 - (2,3 - Dimetilfenil)etil]-1-[2-(trifluormetil)benzil]-1H-imidazol

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,56 - 1,58 (3H), 2,01 - 2,03 (3H), 2,16 - 2,18 (3H), 4,22 - 4,28 (1H), 4,99 - 5,03 (1H), 5,15 - 5,20 (1H), 6,40 - 6,42 (1H), 6,78 - 6,80 (1H), 6,89 - 15 6,92 (2H), 7,01 - 7,04 (2H), 7,40 - 7,44 (2H), 7,70 - 7,72 (1H).

Exemplo 117

2 - [(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1-[3-flúor-4-(trifluormetil)benzil]-1H-imidazol

20 RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,54 - 1,58 (3H), 2,10 - 2,17 (6H), 4,38 - 4,42 (1H), 5,00 - 5,05 (1H), 5,12 - 5,18 (1H), 6,60 - 6,70 (2H), 6,80 - 6,85 (3H), 7,00 - 7,01 (1H), 7,16 - 7,17 (1H), 7,45 - 7,52 (1H).

Exemplo 118

25 2 - [(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1-[5-flúor-2-(trifluormetil)benzil]-1H-imidazol

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,57 - 1,60 (3H), 2,09 - 2,15 (6H), 4,31 - 4,38 (1H), 5,02 - 5,07 (1H), 5,10 - 5,15 (1H),

5,95 - 5,98 (1H), 6,78 - 6,80 (1H), 6,81 - 6,88 (2H) 7,04 - 7,05 (1H), 7,10 - 7,16 (2H), 7,72 - 7,76 (1H).

Exemplo 119

1 - (3 - Cloro - 2 - fluorbenzil)-2-[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,55 - 1,58 (3H), 2,20 - 2,23 (6H), 4,39 - 4,44 (1H), 4,90 - 4,95 (1H), 5,00 - 5,05 (1H), 6,50 - 6,54 (1H), 6,61 - 6,63 (1H), 6,80 - 6,90 (2H), 6,95 - 7,09 (2H), 7,09 - 7,10 (1H), 7,30 - 7,35 (1H).

10 Exemplo 120

1-(3,5-Dimetilbenzil)-2-[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,52 - 1,55 (3H), 2,17 - 2,19 (6H), 2,21 - 2,25 (6H), 4,35 - 4,40 (1H), 4,60 - 4,85 (1H), 4,80 - 4,85 (1H), 6,42 - 6,45 (2H), 6,71 - 6,73 (1H), 6,81 - 6,82 (1H), 6,90 - 7,00 (4H).

Exemplo 121

2-[(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1-(2-etilbenzil)-1H-imidazol

20 RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,98 - 1,02 (3H), 1,56 - 1,59 (3H), 2,16 - 2,17 (3H), 2,21 - 2,22 (3H), 2,30 - 2,38 (2H), 4,25 - 4,34 (1H), 4,71 - 4,77 (1H), 4,80 - 4,85 (1H), 6,57 - 6,59 (1H), 6,73 - 6,80 (2H), 6,94 - 7,00 (3H), 7,05 - 7,09 (1H), 7,20 - 7,23 (2H).

25 Exemplo 122

2 - [(1S) - 1 - (2,3 - Dimetilfenil)etil]-1-[2-(trifluormetoxi)benzil]-1-imidazol

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,55 - 1,59 (3H), 2,16 - 2,22

(6H), 4,31 - 4,38 (1H), 4,82 - 4,87 (1H), 4,99 - 5,02 (1H), 6,58 - 6,60 (1H), 6,67 - 6,70 (1H), 6,84 - 8,91 (2H), 6,97 - 6,99 (1H), 7,01 - 7,02 (1H), 7,16 - 7,20 (1H), 7,30 - 7,40 (2H).

5 Exemplo 123

2 - [(1S) - (2,3 - Dimetilfenil)etil] - 1 - [3-trifluormetoxi)benzil]-1H-imidazol

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,56 - 1,59 (3H), 2,19 - 2,22 (6H), 4,36 - 4,40 (1H), 4,80 - 4,85 (1H), 5,00 - 5,05 (1H),
10 6,70 - 6,72 (1H), 6,78 - 6,80 (1H), 6,82 - 6,94 (3H), 6,99 - 7,00 (1H), 7,06 - 7,08 (1H), 7,16 - 7,19 (1H), 7,35 - 7,38 (1H).

Exemplo 124

4'-{(2-[(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol
15 -1-il)metil)bifenil-2-carbonitrila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,57 - 1,60 (3H), 2,20 - 2,21 (6H), 4,38 - 4,42 (1H), 4,81 - 4,85 (1H), 5,00 - 5,05 (1H),
6,76 - 6,78 (1H), 6,90 - 7,02 (5H), 7,07 - 7,08 (1H), 7,42 - 7,45 (2H), 7,58 - 7,61 (2H), 7,78 - 7,80 (1H), 7,82 - 7,84
20 (1H).

Exemplo 125

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

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,53 (3H), 1,97 - 1,99 (3H), 2,00 - 2,02 (3H), 4,30 - 4,35 (1H), 4,75 - 4,80 (1H),
25 4,96 - 5,00 (1H), 6,61 - 6,64 (2H), 6,68 - 6,70 (1H), 6,86 - 6,95 (3H), 7,01 - 7,02 (1H), 7,58 - 7,60 (2H).

Exemplo 126

2 - [(1S) - 1 - (2,3 - dimetilfenil)etil] - 1 - {4-trifluormetil}tio]benzil}-1H-imidazol

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,53 - 1,56 (3H), 2,17 - 2,20 (8H), 4,31 - 4,38 (1H), 4,83 - 4,88 (1H), 5,03 - 5,08 (1H),
5 6,67 - 6,69 (1H), 6,82 - 6,88 (2H), 6,95 - 7,00 (3H), 7,07 - 7,08 (1H), 7,50 - 7,54 (2H).

Exemplo 127

2 - [(1S) - 1 - (2,3 - Dimetilfenil)etil]-1-[3-(4-fluorfenoxi)benzil]-1H-imidazol

10 RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,53 (3H), 2,19 - 2,23 (6H), 4,33 - 4,38 (1H), 4,67 - 4,71 (1H), 4,89 - 4,93 (1H), 6,50 - 6,52 (1H), 6,64 - 6,68 (2H), 6,80 - 6,82 (1H), 6,86 - 7,00 (6H), 7,14 - 7,19 (2H), 7,22 - 7,25 (1H).

Exemplo 128

15 1-(4-ter-Butilbenzil)-2-[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,13 - 1,15 (9H), 1,51 - 1,53 (3H), 2,20 - 2,26 (6H), 4,36 - 4,40 (1H), 4,66 - 4,70 (1H), 4,82 - 4,87 (1H), 6,70 - 6,73 (1H), 6,80 - 6,82 (2H), 6,90 -
20 7,00 (4H), 7,25 - 7,28 (2H).

Exemplo 129

1-(2,5-Diclorobenzil)-2-[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol

25 RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,55 - 1,59 (3H), 2,11 - 2,20 (6H), 4,37 - 4,41 (1H), 4,89 - 4,93 (1H), 5,02 - 5,06 (1H), 6,19 - 6,21 (1H), 6,76 - 6,79 (1H), 6,80 - 6,82 (1H), 6,82 - 6,84 (1H), 7,00 - 7,01 (1H), 7,09 - 7,10 (1H), 7,19 - 7,22 (1H), 7,37 - 7,39 (1H).

Exemplo 130

1-[2-Cloro-5-(trifluormetil)benzil]-2-[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,58 - 1,60 (3H), 2,10 - 2,12 (3H), 2,18 - 2,20 (3H), 4,39 - 4,44 (1H) 4,99 - 5,05 (1H), 5,12 - 5,18 (1H), 6,57 - 6,59 (1H), 6,71 - 6,80 (3H), 7,01 - 7,03 (1H), 7,10 - 7,12 (1H), 7,50 - 7,53 (1H), 7,58 - 7,60 (1H).

Exemplo 131

10 1 - (5 - Cloro - 2 - metilbenzil) -2-[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,56 - 1,60 (3H), 2,02 - 2,04 (3H), 2,10 - 2,12 (3H), 2,20 - 2,21 (3H), 4,24 - 4,28 (1H), 4,71 - 4,78 (1H), 4,88 - 4,93 (1H), 6,32 - 6,34 (1H), 6,78 - 6,80 (1H), 6,90 - 7,00 (4H), 7,13 - 7,17 (1H).

Exemplo 132

2 - [(1S) - 1 - (2,3 - Dimetilfenil)etil]-1-(2-naftilmetil)-1H-imidazol

20 RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,51 - 1,54 (3H), 2,17 - 2,21 (6H), 4,38 - 4,41 (1H), 4,87 - 4,91 (1H), 5,10 - 5,14 (1H), 6,74 - 6,78 (1H), 6,90 - 6,93 (2H), 6,98 - 6,99 (1H), 7,01 - 7,08 (2H), 7,22 - 7,29 (1H), 7,43 - 7,46 (2H), 7,70 - 7,80 (2H), 7,81 - 7,84 (1H).

Exemplo 133

25 1-(3,4-Diclorobenzil)-2-[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,52 - 1,55 (3H), 2,19 - 2,22 (6H), 4,35 - 4,40 (1H), 4,85 - 4,90 (1H), 5,00 - 5,06 (1H),

4,98 - 5,00 (2H), 6,63 - 6,66 (1H), 6,78 - 6,80 (1H), 6,81 - 6,87 (3H), 6,99 - 7,00 (1H), 7,10 - 7,11 (1H), 7,30 - 7,33 (1H).

Exemplo 134

5 1-(2,6-diclorobenzil)-2-[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,60 - 1,63 (3H), 2,30 - 2,32 (3H), 2,40 - 2,42 (3H), 4,66 - 4,72 (2H), 5,06 - 5,09 (1H), 6,41 - 6,43 (1H), 6,67 - 6,70 (1H), 6,81 - 6,82 (1H), 6,96 - 10 7,01 (2H), 7,40 - 7,46 (3H).

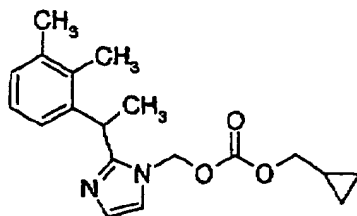
Exemplo 135

1 - (Bifenil-4-ilmetil)-2-[(1S)-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,54 - 1,56 (3H), 2,20 - 2,22 15 (6H), 4,36 - 4,40 (1H), 4,80 - 4,84 (1H), 4,97 - 5,00 (1H), 6,71 - 6,73 (1H), 6,93 - 6,99 (4H), 7,06 - 7,07 (1H), 7,36 - 7,37 (1H), 7,42 - 7,46 (3H), 7,55 - 7,58 (2H), 7,60 - 7,63 (2H).

Exemplo 136

20 Ciclopropilmetil carbonato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il)-metila



A uma mistura do composto do Exemplo 1 (100 mg, 0,50 mmol) e carbonato de césio (407 mg, 1,25 mmol) em acetona (5 mL) e sob nitrogênio foi acrescentado a

Preparação 119 (205 mg, 1,25 mmol). A mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 60 h e em seguida concentrada em vácuo. Ao resíduo foi acrescentado água (10 mL) e acetato de etila (20 mL) e as duas camadas foram
5 separadas. A fase orgânica foi em seguida secada (MgSO_4) e concentrada em vácuo.

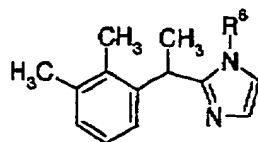
O resíduo foi dissolvido em acetonitrila (0,8 mL) e purificado através de cromatografia líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, 150 mm x 30 mm LUNA C18(2) 10
10 μm coluna, 40 mL / min) usando um gradiente acetonitrila:água [55:45 (20 min) a 98:2 (20,1 min)]. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para produzir o composto título (74 mg).

Experimental MH^+ 329,4; esperado 329,2.

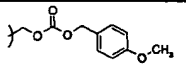
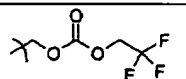
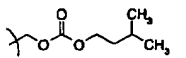
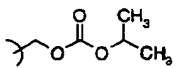
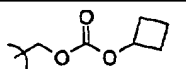
15 $\text{RNM-}^1\text{H}$ (d_6 -Acetona): 0,20 – 0,30 (2H), 0,50 – 0,60 (2H), 1,05 – 1,15 (1H), 1,55 – 1,60 (3H), 2,30 – 2,40 (6H), 3,80 – 3,95 (2H), 4,60 – 4,70 (1H), 5,40 – 5,45 (1H), 5,70 – 5,80 (1H), 6,65 – 6,70 (1H), 6,90 – 6,95 (2H), 6,95 – 7,00 (1H), 7,17 – 7,20 (1H).

20 Rhip. Funct. $\text{ED}_{100} \text{ mg/cm}^2 = 0,01$.

Preparado de modo similar a partir do Exemplo 1
foram:



Ex. No.	R^6	Precursor	Da Prep.	MH^+ Encontrado /Esperado	Rhip. Funct $\text{ED}_{100} \text{ mg/cm}^2$

137		4-metoxibenzil carbonato de clorometila	120	395,3 395,2	0,1
138		2,2,2-trifluoretil carbonato de clorometila	124	357,3 357,1	0,03
139		3-metilbutil carbonato de clorometila	121	345,4 345,2	<=0,03
140		Isopropil carbonato de clorometila	122	317,3 317,2	0,01
141		Ciclobutil carbonato de clorometila	123	329,4 329,4	0,03

Exemplo 137

4-metoxibenzil carbonato de 2-[1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 – 1,60 (3H), 2,25 – 2,35 (6H), 3,80 – 3,85 (3H), 4,60 – 4,65 (1H), 4,95 – 5,10 (2H), 5,40 – 5,50 (1H), 5,70 – 5,80 (1H), 6,60 – 6,65 (1H), 6,90 – 7,00 (5H), 7,15 – 7,18 (1H), 7,25 – 7,35 (2H).

Exemplo 138

2,2,2-trifluoretil carbonato de {2-[1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 – 1,60 (3H), 2,20 – 2,30

(6H), 4,50 – 4,70 (3H), 5,50 – 5,55 (1H), 5,80 – 5,85 (1H),
8,60 – 6,64 (1H), 6,85 – 7,00 (3H), 7,14 – 7,18 (1H).

Exemplo 139

3-metilbutil carbonato de (2-[1-(2,3-Dimetilfenil)
5 etil]-1H-imidazol-1-il}-metila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,80 – 0,90 (6H), 1,40 – 1,50
(2H), 1,55 – 1,60 (3H), 1,60 – 1,65 (1H), 2,20 – 2,30 (6H),
4,00 – 4,10 (2H), 4,60 – 4,65 (1H), 5,40 – 5,45 (1H), 5,70 –
5,75 (1H), 6,60 – 6,65 (1H), 6,85 – 6,90 (2H), 6,95 – 7,00
10 (1H), 7,10 – 7,15 (1H).

Exemplo 140

Isopropil carbonato de {2-[1-(2,3-Dimetilfenil)
etil]-1H-imidazol-1-il}-metila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,10 – 1,20 (6H), 1,50 – 1,60
15 (3H), 2,20 – 2,30 (6H), 4,60 – 4,65 (1H), 4,70 – 4,75 (1H),
5,38 – 5,42 (1H), 5,85 – 5,70 (1H), 6,60 – 6,64 (1H), 8,85 –
6,90 (2H), 6,95 – 7,00 (1H), 7,10 – 7,14 (1H).

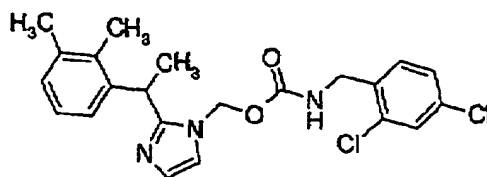
Exemplo 141

Ciclobutil carbonato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)
20 etil]-1H-imidazol-1-il}-metila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 – 1,60 (3H), 1,60 – 1,75
(2H), 1,90 – 2,00 (2H), 2,20 – 2,24 (2H), 2,25 – 2,30 (6H),
4,55 – 4,60 (1H), 4,70 – 4,80 (1H), 5,38 – 5,41 (1H), 5,65 –
5,70 (1H), 6,60 – 6,64 (1H), 6,85 – 6,90 (2H), 6,95 – 7,00
25 (1H), 7,10 – 7,13 (1H).

Exemplo 142

(2,4-diclorobenzil)carbamato de {2-[1-(2,3-
dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila



A uma mistura do composto do Exemplo 1 (100 mg, 0,5 mmol) e carbonato de césio (163 mg, 0,5 mmol) em acetona anidra (2 mL) foi acrescentado gota a gota o composto da Preparação 125 (134 mg, 0,5 mmol) em acetona anidra (1 mL).

5 A mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 4 dias e em seguida acetato de etila (5 mL) e água (5 mL) foi acrescentado. As duas camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 5 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO₄) e
10 concentrada em vácuo.

O resíduo foi dissolvido em metanol (1,5 mL) e purificado através de cromatografia líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, 150 mm x 30 mm LUNA C18(2) 10 µm coluna, 40 mL / min) usando um gradiente
15 água:acetonitrila [55:45 (20 min) a 95:5 (21 min)]. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para produzir o composto título (106 mg).

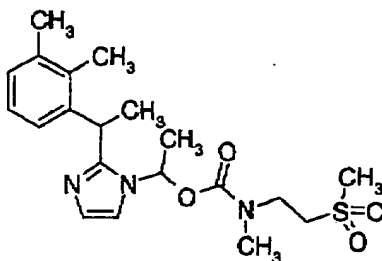
Experimental MH⁺ 432,3; esperado 432,1.

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,48 - 1,55 (3H), 2,23 - 2,27
20 (3H), 2,29 - 2,33 (3H), 4,22 - 4,30 (2H), 4,60 - 4,65 (1H), 5,38 - 5,41 (1H), 5,59 - 5,62 (1H), 6,60 - 6,63 (1H), 6,81 - 6,95 (3H), 7,08 - 7,10 (1H), 7,20 - 7,26 (1H), 7,41 - 7,50 (1H).

Rhip. Funct. ED100 mg/cm² = 1.

25 Exemplo 143

metila[2-(metilsulfoniletetil)carbamato de 1-{2-[1-(2,3-Dimetilfenil)etil-1H-imidazol-1H-il]etila



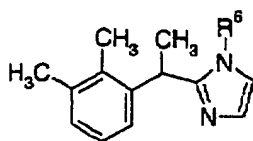
A uma mistura do composto do Exemplo 1 (100 mg, 0,5 mmol) e carbonato de césio (163 mg, 0,5 mmol) em acetona anidra (2 mL) foi acrescentado gota a gota a Preparação 133 (230 mg, 0,5 mmol) em acetona anidra (1 mL). A mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 14 dias e em seguida diclorometano (5 mL) e água (5 mL) foi acrescentado. As duas camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 5 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO₄) e concentrada em vácuo.

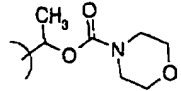
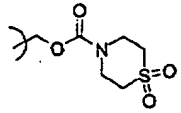
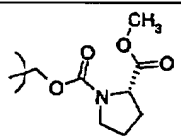
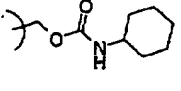
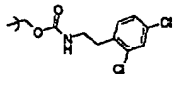
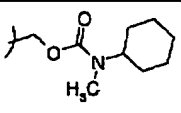
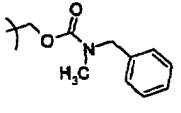
O resíduo foi dissolvido em metanol (1,5 mL) e purificado através de cromatografia líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, 150 mm x 21,4 mm LUNA C18(2) coluna 5 µm, 20 mL / min) usando um gradiente água:acetonitrila [20:80 (3 min) a 98:2 (16 min)]. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para produzir o composto título (7 mg).

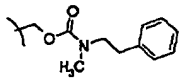
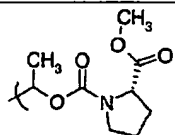
Experimental MH⁺ 408,4; esperado 408,2.

Rhip. Funct. ED₁₀₀ mg/cm² = 0,3.

Preparados de modo similar a partir do Exemplo 1 foram:



Ex. No.	R ⁶	Precursor	Da Prep.	MH ⁺ Encontrado /Esperado	Rhip. Funct ED ₁₀₀ mg/cm ²
144		Morfolin-4-carboxilato de 1-cloroetila	134	358,5 358,2	<=10
145		1,1-dióxido de tiomorfolin-4-carboxilato de clorometila	126	392,4 392,2	<=10
146		(2S)-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(clorometil)-2-metila	127	386,4 386,2	>1
147		Cicloexilcarbmata-to de clorometila	128	356,4 356,2	<=10
148		[2-(2,4-dicloro-fenil)etil] carbamato de clorometila	129	446,3 446,1	>1
149		Cicloexil(metil)-carbamato de clorometila	130	370,5 370,2	<=10
150		Benzil(metil)-carbamato de	131	378,5 378,2	<=10

		clorometila			
151		Metil(2-fenil-etil)carbamato de clorometila	132	392,5 392,2	<=10
152		(2S)-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(1-cloroetil)-2-metila	135	400,4 400,2	>1

Exemplo 144

Morfolin-4-carboxilato de 1-{2-[1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}etila

RNM-¹H (CD₃OD): 1,06 - 1,09 (3H), 1,58 - 1,60 (3H),
 5 2,30 - 2,31 (3H), 2,40 - 2,41 (2H), 3,39 - 3,46 (4H), 3,50 -
 3,43 (4H), 4,88 - 4,92 (1H), 6,17 - 6,20 (1H), 6,38 - 6,40
 (1H), 6,89 - 6,92 (1H), 6,99 - 7,01 (1H), 7,23 - 7,24 (1H).

Exemplo 145

1,1-dióxido de tiomorfolin-4-carboxilato de {2-[1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il)-metila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,52 - 1,55 (3H), 2,25 - 2,27
 (3H), 2,37 - 2,39 (3H), 2,75 - 2,85 (2H), 2,90 - 3,00 (2H),
 3,35 - 3,42 (2H), 3,78 - 3,80 (2H), 4,61 - 4,65 (1H), 5,68 -
 5,69 (2H), 6,62 - 6,64 (1H), 6,89 - 6,95 (2H), 6,98 - 7,01
 15 (1H), 7,09 - 7,10 (1H).

Exemplo 146

2-metil-(2S)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-({2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}metil)

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,55 (3H), 1,78 - 1,89
 20 (3H), 2,10 - 2,20 (1H), 2,22 - 2,27 (3H), 2,34 - 2,39 (3H),

3,58 - 3,63 (3H), 4,59 - 4,64 (1H), 6,59 - 6,61 (1H), 6,82 - 8,90 (3H), 7,01 - 7,06 (1H).

Exemplo 147

Cicloexilcarbamato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,02 - 1,20 (3H), 1,20 - 1,30 (2H), 1,51 - 1,54 (3H), 1,54 - 1,57 (1H), 1,61 - 1,68 (2H), 1,75 - 1,82 (2H), 2,22 - 2,24 (3H), 2,30 - 2,33 (3H), 3,22 - 3,30 (1H), 4,60 - 4,64 (1H), 5,31 - 5,34 (1H), 5,54 - 5,57 (1H), 6,60 - 6,62 (1H), 6,82 - 6,83 (1H), 6,83 - 6,87 (1H), 6,95 - 6,98 (1H), 7,03 - 7,04 (1H).

Exemplo 148

[2-(2,4-diclorofenil)etil]carbamato de {2-[1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,56 (3H), 2,22 - 2,24 (3H), 2,30 - 2,32 (3H), 2,85 - 2,90 (2H), 3,30 - 3,35 (2H), 4,60 - 4,64 (1H), 5,30 - 5,33 (1H), 5,55 - 5,58 (1H), 6,60 - 6,62 (1H), 6,82 - 6,90 (2H), 6,96 - 6,98 (1H), 7,03 - 7,04 (2H), 7,19 - 7,24 (2H), 7,40 - 7,41 (1H).

Exemplo 149

Cicloexil(metil)carbamato de {2-[1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,00 - 1,10 (1H), 1,20 - 1,40 (4H), 1,41 - 1,60 (6H), 1,70 - 1,80 (2H), 2,10 - 2,16 (3H), 2,30 - 2,42 (6H), 4,61 - 4,70 (1H), 5,40 - 5,60 (2H), 6,62 - 6,65 (1H), 6,81 - 6,82 (1H), 6,83 - 6,98 (2H), 7,10 - 7,15 (1H).

Exemplo 150

Benzil(metil)carbamato de {2-[1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,41 - 1,59 (3H), 2,18 - 2,26 (3H), 2,30 - 2,40 (3H), 2,70 - 2,80 (3H), 4,00 - 4,05 (1H),
 5 4,25 - 4,38 (1H), 4,60 - 4,73 (1H), 5,59 - 5,69 (2H), 0,60 - 6,70 (1H), 6,80 - 7,00 (3H), 7,01 - 7,06 (1H), 7,10 - 7,19 (2H), 7,20 - 7,33 (3H).

Exemplo 151

metil(2-feniletil)carbamato de {2-[1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,33 - 1,41 (3H), 1,50 - 1,56 (3H), 2,17 - 2,20 (1H), 2,20 - 2,22 (3H), 2,22 - 2,26 (2H),
 2,36 - 2,39 (3H), 2,45 - 2,55 (1H), 4,62 - 4,70 (1H), 5,60 - 5,70 (2H), 6,67 - 6,70 (1H), 6,82 - 6,92 (3H), 7,10 - 7,18 (2H),
 15 7,18 - 7,24 (2H), 7,24 - 7,27 (2H).

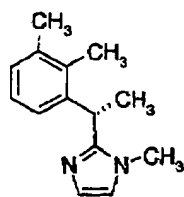
Exemplo 152

(2S)-pirrolidin-1-2-dicarboxilato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila

RNM-¹H (CD₃OD): 1,10 - 1,13 (3H), 1,56 - 1,60 (3H),
 20 1,85 - 1,90 (3H), 2,20 - 2,24 (1H), 2,30 - 2,32 (3H), 2,39 - 2,41 (3H), 3,40 - 3,50 (2H), 3,60 - 3,63 (1H), 3,70 - 3,75 (2H), 4,29 - 4,33 (1H), 4,79 - 4,63 (1H), 6,10 - 6,13 (1H), 6,37 - 6,40 (1H), 6,90 - 9,93 (1H), 7,00 - 7,03 (1H), 7,20 - 7,23 (1H).

Exemplo 153

2 - [(1S) - 1 -(2,3-Dimetilfenil)etil]-1-metil-1H-imidazol



A uma mistura do composto do Exemplo 58 (100 mg, 0,5 mmol) e carbonato de césio (407 mg, 1,25 mmol) em acetona (4 mL) foi acrescentado iodometano (78 μ L, 1,25 mmol). A mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente, sob nitrogênio, por 4 h e em seguida concentrada em vácuo, ao resíduo foi acrescentado água (10 mL) e a solução foi extraída com acetato de etila (2 x 10 mL). Os extratos combinados foram secados (MgSO_4) e concentrada em vácuo.

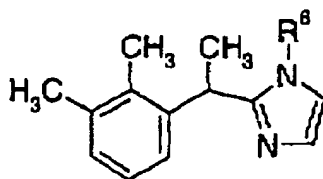
O resíduo foi dissolvido em metanol (1 mL) e purificado através de cromatografia líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, 150 mm x 21,4 mm LUNA C18(2) coluna 5 μ m, 20 mL / min) usando um gradiente água:acetonitrila [20:80 (3 min) a 98:2 (16 min)]. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para produzir o composto título (40 mg).

Experimental MH^+ 215,3; esperado 215,1.

$\text{RNM-}^1\text{H}$ (d_6 -Acetona): 1,45 – 1,50 (3H), 2,20 – 2,30 (6H), 3,10 – 3,15 (3H), 4,35 – 4,45 (1H), 6,55 – 6,60 (1H), 6,80 – 6,85 (1H), 6,85 – 6,90 (2H), 6,90 – 6,95 (1H).

Rhip. Funct. $\text{ED}_{100} \text{ mg/cm}^2 = 0,3$.

Preparado de modo similar a partir do Exemplo 1 foi:



Ex. No.	R ⁶	Precursor	MH ⁺ Encontrado /Esperado	Rhip. Funct. ED ₁₀₀ mg/cm ²
154		(bromometil)ciclopropano	255,2 255,2	1

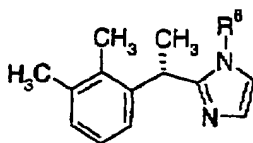
Exemplo 154

1-(Ciclopropilmetil)-2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-
1H-imidazol

RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,00 – 0,05 (1H), 0,10 – 0,20
 5 (1H), 0,30 – 0,45 (2H), 0,80 – 0,90 (1H), 1,50 – 1,60 (3H),
 2,20 – 2,30 (6H), 3,30 – 3,50 (2H), 4,40 – 4,50 (1H), 6,60 –
 6,65 (1H), 6,80 – 6,90 (2H), 6,90 – 6,95 (1H), 7,05 – 7,10
 (1H).

Preparado de modo similar a partir do Exemplo 58

10 foi:



Ex. No.	R ⁶	precursor	MH ⁺ Encontrado/ Esperado	Rhip. Funct. ED ₁₀₀ mg/cm ²
155		bromoetano	229,2 229,2	1

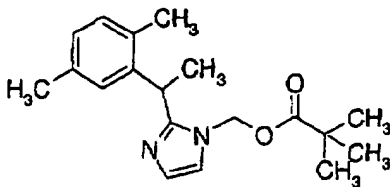
Exemplo 155

2 - [(1S) - 1 - (2,3-Dimetilfenil)etil]-1-etil-1H-imidazol

RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,90 - 1,00 (3H), 1,50 - 1,60 (3H), 2,20 - 2,35 (6H), 3,50 - 3,70 (2H), 4,40 - 4,50 (1H),
5 6,60 - 6,63 (1H), 5,80 - 6,90 (2H), 6,90 - 7,00 (2H).

Exemplo 156

Pivalato de {2-[1-(2,5-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila



A uma mistura do composto do Exemplo 17 (58 mg, 0,29 mmol) e carbonato de cézio (236 mg, 0,72 mmol) em acetona (5 mL) foi acrescentado pivalato de clorometila (87 mg, 0,58 mmol). A mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente e sob nitrogênio por 18 h e em seguida concentrada em vácuo. Ao resíduo foi acrescentado éter dietílico e a solução foi passada através de uma rolha de sílica (10 g), eluindo com éter dietílico. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para produzir o composto título (78 mg).

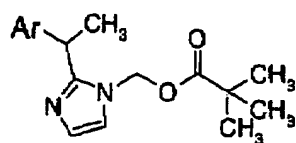
RNM-¹H (CDCl₃): 1,01 - 1,05 (9H), 1,61 - 1,65 (3H),
20 2,13 - 2,16 (3H), 2,35 - 2,37 (3H), 4,38 - 4,44 (1H), 5,34 - 5,38 (1H), 5,47 - 5,51 (1H), 6,65 - 6,67 (1H) 6,85 - 6,89 (1H), 6,96 - 7,02 (3H).

Experimental MH⁺ 315,4; esperado 315,2.

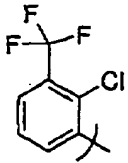
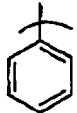
Rhip. Funct. ED₁₀₀ mg/cm² ≤ 10.

25 De modo similar foram preparados por alquilação

com pivalato de clorometila:



Ex. N°	Ar	Do Ex.	MH+ Encontrado/ Esperado	Rhip. Funct. ED ₁₀₀ mg/cm ²
156		26	331,3 331,2	<=10
157		16	355,3 355,2	0,3, 1
158		24	355,3 355,2	<=10
159		20	301,2 301,2	0,1
160		18	315,2 315,2	>1
162		39	321,1 321,1	0,3
163		37	355,1 355,1	<=10
164		27	329,4 329,4	<=1,1
165		43	355,1 355,1	>1

166		54	389,2 389,1	0,3
167		21	287,3 287,2	1, 0,3

Exemplo 157

Pivalato de {2-[1-(3-Metóxi-2-metilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila

RNM-¹H (CDCl₃): 1,01 - 1,05 (9H), 1,61 - 1,65 (3H),
 5 2,23 - 2,25 (3H), 3,79 - 3,81 (3H), 4,45 - 4,55 (1H), 5,33 -
 5,36 (1H), 5,42 - 5,46 (1H), 6,40 - 6,43 (1H), 6,65 - 6,68
 (1H), 6,96 - 7,01 (3H).

Exemplo 158

Pivalato de (2-{1-[2-(Trifluormetil)fenil]etil}-1H-imidazol-1-il)-metila

RNM-¹H (CDCl₃): 0,93 - 0,96 (9H), 1,69 - 1,73 (3H),
 4,61 - 4,68 (1H), 5,51 - 5,60 (2H), 6,98 - 7,01 (2H), 7,24 -
 7,31 (2H), 7,37 - 7,42 (1H), 7,61 - 7,64 (1H).

Exemplo 159

Pivalato de (2-{1-(3-(Trifluormetil)fenil)etil}-1H-imidazol-1-il)-metila

RNM-¹H (CDCl₃): 0,96 - 0,99 (9H), 1,68 - 1,72 (3H),
 4,30 - 4,36 (1H), 5,52 - 5,56 (1H), 5,65 - 5,69 (1H), 6,98 -
 7,01 (2H), 7,36 - 7,38 (2H), 7,42 - 7,45 (2H).

Exemplo 160

Pivalato de {2-[1-(3-metilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila

RNM-¹H (CDCl₃): 1,02 - 1,05 (9H), 1,68 - 1,71 (3H),

2,25 - 2,27 (3H), 4,19, 4,25 (1H), 5,51 - 5,62 (2H), 6,93 - 7,01 (4H), 7,11 - 7,16 (1H).

Exemplo 161

5 Pivalato de [2-[1-(2,6-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il]-metila

RNM-¹H (CDCl₃): 1,03 - 1,06 (9H), 1,72 - 1,76 (3H), 2,00 - 2,10 (6H), 4,54 - 4,60 (1H), 5,13 - 5,17 (1H), 5,32 - 5,36 (1H), 6,92 - 7,02 (5H).

Exemplo 162

10 Pivalato de {2-[1-(3-Clorofenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila

RNM-¹H (CDCl₃): 1,00 - 1,03 (9H), 1,66 - 1,70 (3H), 4,20 - 4,27 (1H), 5,51 - 5,66 (2H) 6,97 - 7,01 (2H), 7,04 - 7,05 (1H), 7,12 - 7,20 (3H).

15 Exemplo 164

Pivalato de {2-[1-(2-Etil-3-metilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila

20 RNM-¹H (CD₃OD): 0,98 - 1,00 (9H), 1,20 - 1,24 (3H), 1,60 - 1,63 (3H), 2,37 - 2,36 (3H), 2,80 - 2,56 (2H), 4,60 - 4,65 (1H), 5,53 - 5,56 (1H), 5,66 - 5,70 (1H), 6,61 - 6,63 (1H), 6,90 - 6,95 (2H), 6,99 - 7,01 (1H), 7,18 - 7,19 (1H).

Exemplo 166

Pivalato de (2-{1-[2-Cloro-3-(trifluormetil)fenil]etil}-1H-imidazol-1-il)-metila

25 RNM-¹H (CDCl₃): 0,96 - 0,99 (9H), 1,69 - 1,72 (3H), 4,94 - 5,01 (1H), 5,60 - 5,64 (1H), 5,72 - 5,76 (1H), 7,03 - 7,05 (2H), 7,26 - 7,30 (1H), 7,40 - 7,43 (1H), 7,55 - 7,59 (1H).

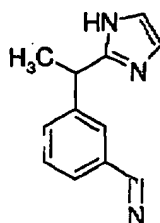
Exemplo 167

Pivalato de [2-(1-Feniletil)-1H-imidazol-1-il]-metila

RNM-¹H (CDCl₃): 1,01 - 1,04 (9H), 1,68 - 1,72 (3H),
 5 4,22 - 4,28 (1H), 5,51 - 5,61 (2H), 6,96 - 7,00 (2H), 7,13 -
 7,19 (3H), 7,22 - 7,27 (2H).

Exemplo 168

3-[1-(1H-imidazol-2-il)etil]-benzonitrila



A uma solução do composto da Preparação 196 (264
 10 mg, 1,23 mmol) N,N-dimetilformamida anidra (3 mL), a -15⁰C,
 foi acrescentado gota a gota cloreto de tionila (0,20 mL,
 2,7 mmol). A mistura reacional foi deixada aquecer até 0⁰C
 durante 4 h e em seguida derramada em uma mistura gelo:água.
 A mistura foi extraída com acetato de etila e os extratos
 15 foi secado (MgSO₄) e concentrado em vácuo. O resíduo foi
 dissolvido em metanol morno (1 mL) e purificado através de
 cromatografia líquida preparativa automatizada (sistema
 Gilson, 150 mm x 50 mm Sunfire C18 10 µm coluna, 120 mL /
 min) usando um gradiente água:acetonitrila [20:80 (2 min) a
 20 95:5 (18,5 min)]. As frações apropriadas foram combinadas e
 concentradas para produzir o composto título (7 mg).

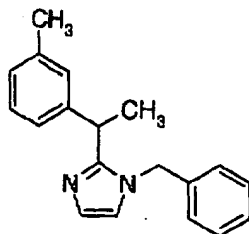
Experimental MH⁺ 198,1; esperado 198,1.

RNM-¹H (CDCl₃): 1,68 - 1,72 (3H), 4,22 - 4,26 (1H),
 6,97 - 7,00 (2H), 7,40 - 7,43 (1H), 7,50 - 7,55 (3H).

Rhip. Funct. $ED_{100} \text{ mg/cm}^2 = >1$.

Exemplo 169

1-Benzil-2-[1-(3-metilfenil)etil]-1H-imidazol



A uma mistura do composto do Exemplo 20 (500 mg,
 5 2,68 mmol) e carbonato de césio (2,19 g, 6,71 mmol) em
 acetona (20 mL) foi acrescentado brometo de benzila (0,64
 mL, 5,37 mmol). A mistura reacional foi agitada na
 temperatura ambiente por 18 h, filtrada através de Celite® e
 em seguida concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em
 10 acetonitrila (2 mL) e purificado através de cromatografia
 líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, 150 mm x
 50 mm LUNA C18(2) 10 μm coluna, 40 mL / min) usando um
 gradiente água:acetonitrila [50:50 (20 min) a 95:5 (21
 min)]. As frações apropriadas foram combinadas e
 15 concentradas para produzir o composto título (272 mg).

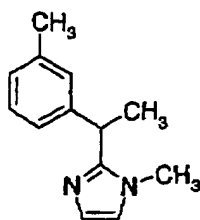
Experimental MH^+ 277,4; esperado 277,2.

RNM- ^1H (d_6 -Acetona): 1,57 - 1,60 (3H), 2,11 - 2,12
 (3H), 4,08 - 4,13 (1H), 4,90 - 4,95 (1H), 5,01 - 5,06 (1H),
 6,90 - 6,91 (1H), 6,91 - 7,00 (6H), 7,10 - 7,14 (1H), 7,21 -
 20 7,25 (3H).

Rhip. Funct. $ED_{100} \text{ mg/cm}^2 = >1$.

Exemplo 170

1-metil-2-[1-(3-metilfenil)etil]-1H-imidazol



A uma mistura do composto do Exemplo 20 (500 mg, 2,68 mmol) e carbonato de césio (2,19 g, 6,71 mmol) em acetona (20 mL) foi acrescentado metila iodide (0,33 mL, 5,37 mmol). A mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 2 h, filtrada através de Celite® e em seguida concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em acetonitrila (2 mL) e purificado através de cromatografia líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, 150 mm x 50 mm LUNA C18(2) 10 µm coluna, 40 mL / min) usando um gradiente água:acetonitrila [50:50 (20 min) a 95:5 (21 min)]. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para produzir o composto título (230 mg).

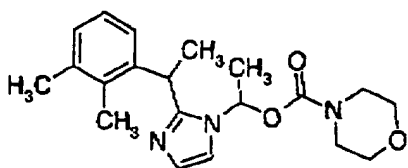
Experimental MH^+ 201,4; esperado 201,1.

^1H NMR (d_6 -Acetona): 1,59 - 1,62 (3H), 2,12 - 2,14 (3H), 4,17 - 4,21 (1H), 6,80 - 6,81 (1H), 6,89 - 6,90 (1H), 6,96 - 7,02 (3H), 7,14 - 7,17 (1H).

Rhip. Funct. ED_{100} mg/cm² = >1.

Exemplo 171

Morfolin-4-carboxilato de 1-{2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}etila



A uma mistura do composto do Exemplo 1 (100 mg,

0,5 mmol) e carbonato de césio (163 mg, 0,5 mmol) em acetona anidra (2 mL) foi acrescentado a Preparação 134 (96 mg, 0,50 mmol) em acetona anidra (1 mL). A mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 14 dias e em seguida
 5 diluída com água (5 mL) e acetato de etila (5 mL). As duas camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 5 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas (MgSO_4) e concentrada em vácuo.

O resíduo foi dissolvido em acetonitrila (1,5 mL)
 10 e purificado através de cromatografia líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, 150 mm x 21,4 mm LUNA C18(2) coluna 5 μm , 20 mL / min) usando um gradiente água:acetonitrila [20:80 (3 min) a 98:2 (16 min)]. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para
 15 produzir o composto título (6 mg).

Tempo de retenção 6,13 min (sistema Gilson, 150 mm x 4,6 mm LUNA C18(2) coluna 5 μm , 15 mL / min) usando um gradiente 0,1% ácido trifluoracético:acetonitrila [95:5 (5 min) a 2:98 (9 min)].

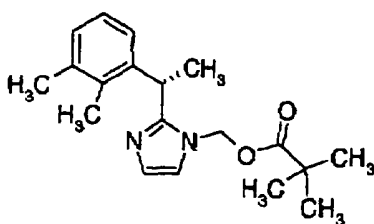
20 Experimental MH^+ 358,5; esperado 358,2.

$\text{RNM-}^1\text{H}$ (CD_3OD): 1,55 - 1,60 (3H), 1,62 - 1,65 (3H), 2,27 - 2,30 (3H), 2,30 - 2,33 (3H), 2,90 - 3,00 (2H), 3,39 - 3,49 (2H), 4,61 - 4,65 (1H), 6,50 - 6,56 (2H), 6,85 - 6,89 (1H), 6,99 - 7,03 (1H), 7,17 - 7,18 (1H).

25 Rhip. Funct. $\text{ED}_{100} \text{ mg/cm}^2 = 1$.

Exemplo 172

Pivalato de {2-[(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila



A uma mistura do composto do Exemplo 58 (500 mg, 2,5 mmol) e carbonato de césio (1,79 g, 5,5 mmol) em acetona anidra (10 mL) foi acrescentado pivalato de clorometila (0,43 mL, 3,0 mmol). A mistura reacional foi agitada na
5 temperatura ambiente por 18 h. À mistura foi acrescentado diclorometano (10 mL) e água (10 mL) e as duas camadas foram separadas. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 10 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secadas (MgSO₄) e concentradas em vácuo.

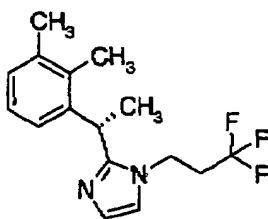
10 O resíduo foi dissolvido em acetonitrila (2 mL) e purificado através de cromatografia líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, 250 mm x 50 mm LUNA C18(2) 10 µm coluna, 120 mL / min) usando um gradiente água:acetonitrila [55:45 (20 min) a 95:5 (20,5 min)]. As
15 frações apropriadas foram combinadas e concentradas para produzir o composto título (410 mg).

Experimental MH⁺ 315,2; esperado 315,2.

RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,97 - 1,00 (9H), 1,57 - 1,60 (3H), 2,28 - 2,30 (3H), 2,37 - 2,39 (3H), 4,60 - 4,65 (1H),
20 5,56 - 5,60 (1H), 5,65 - 5,69 (1H), 6,75 - 6,78 (1H), 6,90 - 7,00 (3H), 7,12- 7,13 (1H).

Exemplo 173

2 - [(1S) - 1 - (2,3 -Dimetilfenil)etil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-imidazol



A uma mistura de the Preparação do Exemplo 58 (50 mg, 0-25 mmol) e carbonato de césio (203 mg, 0,62 mmol) em acetonitrila (2,5 mL) foi acrescentado 1,1,1-trifluor-3-iodopropano (73 μ L, 0,62 mmol). A mistura reacional foi aquecida a 100°C em um microondas (200W) por 45 min e em seguida concentrada em vácuo. Ao resíduo foi acrescentado água (10 mL) e a mistura foi extraída com acetato de etila (2 x 10 mL). Os extratos combinados foram secados (MgSO₄) e concentrada em vácuo.

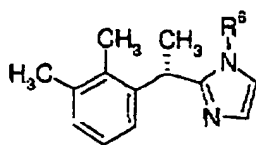
O resíduo foi dissolvido em acetonitrila (1 mL) e dietilamina (2-3 gotas) e purificado através de cromatografia líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, 150 mm x 30 mm LUNA C18(2) 10 μ m coluna, 40 mL / min) usando um gradiente água:acetonitrila [50:50 (20 min) a 98:2 (20,1 min)]. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para produzir o composto título (20 mg).

Experimental MH⁺ 297,3; esperado 297,2.

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,55 - 1,60 (3H), 1,79 - 1,90 (1H), 2,23 - 2,25 (3H), 2,43 - 2,62 (4H), 3,81 - 3,89 (2H), 4,46 - 4,53 (1H), 6,58 - 6,61 (1H), 6,85 - 6,92 (2H), 6,96 - 6,99 (1H), 7,06 - 7,08 (1H).

Rhip. Funct. ED₁₀₀ mg/cm² ≤ 10.

Preparado de modo similar a partir do Exemplo 58 foi:



Ex. No.	R ⁶	Precursor	MH ⁺ Encontrado/ Esperado	Rhip. Funct. ED ₁₀₀ mg/cm ²
174		2-Bromopropano	243,3 243,2	>1

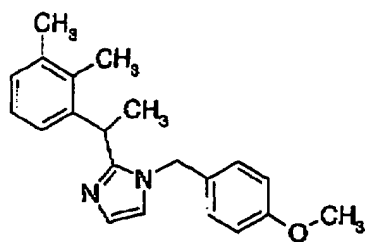
Exemplo 174

2-[(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1-isopropil-1H-imidazol

5 RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,80 - 0,83 (3H), 1,29 - 1,32 (3H), 1,57 - 1,59 (3H), 2,25 - 2,27 (3H), 2,30 - 2,32 (3H), 4,00 - 4,06 (1H), 4,41 - 4,45 (1H), 6,58 - 6,60 (1H), 6,85 - 6,88 (2H), 6,95 - 6,97 (1H), 7,06 - 7,07 (1H).

Exemplo 175

10 2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1-(4-metoxibenzil)-1H-imidazol



A uma solução do composto do Exemplo 1 (100 mg, 0,5 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (77 mg, 0,6 mmol) em diclorometano, sob nitrogênio, foi acrescentado brometo de 4-metoxibenzila (151 mg, 0,75 mmol). A mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 90 min e água (10 mL) foi acrescentado.

As camadas foram separadas, e a camada aquosa lavada com diclorometano (15 mL). Os orgânicos combinados foram secados (MgSO_4) e concentrados em vácuo.

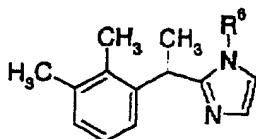
O resíduo foi dissolvido em metanol:água (9:1 , 3 mL) e purificado através de cromatografia líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, 150 mm x 4,6 mm LUNA C18(2) coluna 10 μm , 20 mL / min) usando um gradiente água:acetonitrila [60:40 a 95:5]. As frações apropriadas foram concentradas em vácuo para produzir o composto título (10 mg).

Experimental MH^+ 321,5; esperado 321,2.

$\text{RNM-}^1\text{H}$ (d_6 -Acetona): 1,48 – 1,53 (3H), 2,16 – 2,21 (3H), 2,21 – 2,24 (3H), 3,70 – 3,75 (3H), 4,31 – 4,36 (1H), 4,58 – 4,64 (1H), 4,74 – 4,81 (1H), 6,62 – 6,69 (1H), 6,72 – 6,82 (4H), 6,85 – 6,98 (4H).

Rhip. Funct. $\text{ED}_{100} \text{ mg/cm}^2 = 0,3$.

Preparado de modo similar a partir do Exemplo 1 foram:



Ex. No.	R^6	Precursor	MH^+ Encontrado/ Esperado	Rhip. Funct. $\text{ED}_{100} \text{ mg/cm}^2$
176		1-(Bromometil)-4-(trifluormetil)benzeno	359,3 359,2	>1, 1
177		Bromo (metoxi) metano	245,4	0,1

			245,2	

Exemplo 176

2 - [1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1-[4-trifluormetil)benzil]-1H-imidazol

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,51 – 1,58 (3H), 2,12 – 2,21 (6H), 4,32 – 4,40 (1H), 4,91 – 4,99 (1H), 5,08 – 5,16 (1H), 6,68 – 8,78 (1H), 6,84 – 6,92 (2H), 6,96 – 7,06 (3H), 7,07 – 7,12 (1H), 7,48 – 7,56 (2H).

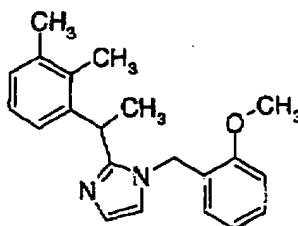
Exemplo 177

2 - [1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1-(metoximeil)-1H-imidazol

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,54 – 1,60 (3H), 2,28 – 2,32 (3H), 2,33 – 2,37 (3H), 3,04 – 3,09 (3H), 4,54 – 4,61 (1H), 4,82 – 4,90 (1H), 4,92 – 4,99 (1H), 6,72 – 6,78 (1H), 6,88 – 7,00 (3H), 7,08 – 7,12 (1H).

Exemplo 178

2 - [1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1-(2-metoxibenzil)-1H-imidazol



1-(Bromometil)-2-metoxibenzeno (J. Indian Chem. Soc; 28, 1951, 277; 150 mg, 0,75 mmol) foi acrescentado a uma suspensão do composto do Exemplo 1 (100 mg, 0,5 mmol) e carbonato de cézio (406 mg, 1-2 mmol) em acetona (4 mL), sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 18 h. A mistura foi filtrada e o

filtrado foi concentrado em vácuo. Ao resíduo foi acrescentado água (10 mL) e acetato de etila (10 mL) e as duas camadas foram separadas. A camada aquosa foi lavada com a further portion de acetato de etila (10 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO_4) e concentrada em vácuo.

O resíduo foi dissolvido em metanol:água (9:1, 2 mL) e purificado através de cromatografia líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, 150 mm x 30 mm LUNA C18(2) coluna 10 μm , 40 mL / min) usando um gradiente água:acetonitrila [20:80 a 98:2]. As frações apropriadas foram concentradas em vácuo para produzir o composto título (24 mg).

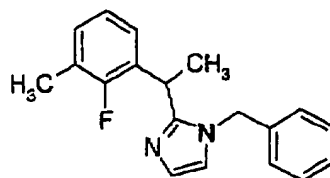
Experimental MH^+ 321,5; esperado 321,2.

RNM- ^1H (d_6 -Acetona): 1,48 – 1,53 (3H), 2,14 – 2,19 (3H), 2,20 – 2,26 (3H), 3,73 – 3,82 (3H), 4,32 – 4,40 (1H), 4,64 – 4,78 (2H), 6,49 – 6,54 (1H), 6,68 – 6,72 (1H), 6,73 – 6,80 (1H), 6,88 – 6,98 (5H), 7,19 – 7,24 (1H).

Rhip. Funct. ED_{100} mg/ cm^2 ≤ 10 .

Exemplo 179

1 - Benzil - 2 - [1-(2-flúor-3-metilfenil)etil]-1H-imidazol



A uma solução do composto do Exemplo 7 (69 mg, 0,34 mmol) e trietilamina (57 μL , 0,41 mmol) em tetraidrofurano anidro (3 mL), sob nitrogênio, foi

acrescentado brometo de benzila (81 μ L, 0,68 mmol). A mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 11 dias e em seguida concentrada em vácuo. Ao resíduo foi acrescentado solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio (10 mL) e a mistura foi extraída com acetato de etila (2 x 10 mL). Os extratos combinados foram secados (MgSO_4), filtrados através de sílica e o filtrado foi concentrado em vácuo para produzir o composto título (66 mg).

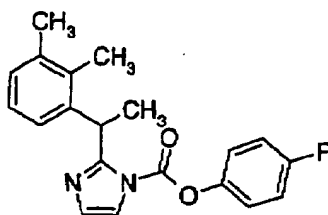
Experimental MH^+ 295,2; esperado 295,2.

10 RNM- ^1H (d_6 -Acetona): 1,56 - 1,60 (3H), 2,19 - 2,22 (3H), 4,43 - 4,50 (1H), 4,95 - 5,00 (1H), 5,04 - 5,10 (1H), 6,90 - 6,99 (5H) 7,00 - 7,04 (2H), 7,10 - 7,17 (3H).

Rhip. Funct. ED_{100} mg/ cm^2 = 1.

Exemplo 180

15 2 - [1 - (2,3 - dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 4-fluorfenila



A uma solução do composto do Exemplo 1 (100 mg, 0,5 mmol) em tetraidrofurano anidro (2 mL) foi acrescentado trietilamina (0,08 mL, 0,6 mmol), seguido por cloroformiato de 4-fluorfenila (0,26 mL, 2,0 mmol). A mistura reacional foi em seguida agitada na temperatura ambiente, sob nitrogênio, por 1 h. À mistura foi acrescentado acetato de etila (10 mL) e água (10 mL) e as duas camadas foram separadas. A camada aquosa foi lavada com acetato de etila (10 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secadas

25

(MgSO₄) e concentrada em vácuo.

O resíduo foi dissolvido em acetonitrila (1 mL) e purificado através de cromatografia líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, 150 mm x 30 mm LUNA C18(2) 10
5 µm coluna, 40 mL / min) usando um gradiente água:acetonitrila [55:45 (20 min) a 98:2 (20,1 min)]. As frações apropriadas foram concentradas em vácuo para produzir o composto título (60 mg).

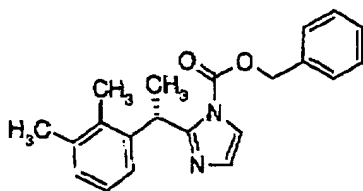
Experimental MH⁺ 339,3; esperado 339,1.

10 RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,60 (3H), 2,15 - 2,25 (6H), 4,40 - 4,50 (1H), 6,80 - 6,85 (1H), 6,90 - 7,00 (3H), 7,00 - 7,05 (1H), 7,15 - 7,25 (2H), 7,35 - 7,40 (1H).

Rhip. Funct. ED₁₀₀ mg/cm² = 0,03.

Exemplo 181

15 2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de benzila



A uma solução do composto do Exemplo 58 (7,50 g, 37,4 mmol) e trietilamina (5,74 mL, 41,2 mmol) em diclorometano (100 mL), resfriada em um banho de gelo, foi
20 acrescentado gota a gota cloroformiato de benzila (21,4 mL, 150 mmol). A mistura reacional foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada sob nitrogênio por 3 h. A mistura foi resfriada, antes da adição da solução aquosa de carbonato ácido de sódio e diclorometano e as duas camadas
25 foram separadas. A fase aquosa foi extraída com

diclorometano e as fases orgânicas combinadas foram secadas (MgSO₄) e concentradas em vácuo. Ao resíduo foi acrescentado cicloexano e a solução foi filtrada e concentrada em vácuo.

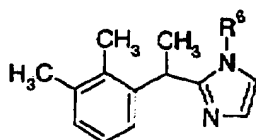
O resíduo foi purificado através de cromatografia flash (sílica) com gradiente de eluição, acetato de etila:cicloexano [10:90 a 100:0]. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para produzir o composto título (9.96 g).

Experimental MH⁺ 335,2; esperado 335,2.

10 RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,53 (3H), 2,22 - 2,29 (6H), 5,05 - 5,10 (1H), 5,23 - 5,25 (2H), 6,50 - 6,52 (1H), 6,83 - 6,87 (1H), 6,97 - 7,00 (2H), 7,28 - 7,31 (2H), 7,35 - 7,38 (3H), 7,50 - 7,51 (1H).

Rhip. Funct. ED₁₀₀ mg/cm² = >0,03.

15 Preparado de modo similar a partir do Exemplo 1 foi:



Ex. No.	R ⁶	Precursor	MH ⁺	Rhip. Funct. ED ₁₀₀ mg/cm ²
			Encontrado/ Esperado	
182		Clorocarbonato de Isopropila	287,4 287,2	0,03

Exemplo 182

2 - [1 - (2,3 - dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de isopropila

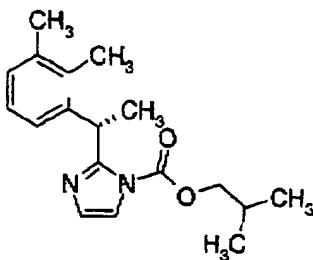
20 RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,10 - 1,20 (6H), 1,45 - 1,55 (3H), 2,20 - 2,35 (6H), 4,90 - 5,00 (1H), 5,00 - 5,10 (1H),

6,40 – 6,45 (1H), 6,80 – 6,85 (1H), 6,90 – 7,00 (2H), 7,40 – 7,45 (1H).

Exemplo 183

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

5 carboxilato de isobutila



A uma solução do composto do Exemplo 58 (1,00 g, 5,0 mmol) e trietilamina (0,77 mL, 5,5 mmol) em diclorometano anidro (10 mL) foi acrescentado gota a gota cloroformiato de isobutila (2,60 mL, 20 mmol). A mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 18 h e em seguida concentrada em vácuo. O resíduo foi particionado entre água (10 mL) e acetato de etila (10 mL) e as duas camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (10 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO₄) e concentrada em vácuo.

O resíduo foi dissolvido em acetonitrila:água (9:1, 4 mL) e purificado através de cromatografia líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, 150 mm x 30 mm LUNA C18(2) coluna 5 µm, 40 mL / min) usando um gradiente água:acetonitrila [65:35 a 95:5]. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para produzir o composto título (150 mg).

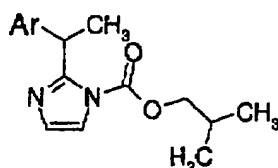
Experimental MH⁺ 301,4; esperado 301,2.

RNM-¹H (CDCl₃): 0,89 – 0,95 (6H), 1,60 – 1,63 (3H),

1,91 - 2,00 (1H), 2,28 - 2,39 (6H), 3,95 - 4,04 (2H), 5,05 - 5,11 (1H), 6,82 - 6,65 (1H), 6,90 - 7,01 (3H), 7,40 - 7,41 (1H).

Rhip. Funct. $ED_{100} \text{ mg/cm}^2 = 0,03$.

5 De modo similar preparado por acilação com clorocarbonato de isobutila foram:



Ex. No.	R ⁶	Do Ex.	MH ⁺ Encontrado/ Esperado	Rhip. Funct. $ED_{100} \text{ mg/cm}^2$
184		52	305,4 305,2	0,3
185		29	323,6 323,2	1
186		1	301,4 301,2	0,01

Exemplo 184

2 - [1-(3-flúor-2-metilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de isobutila

10 RNM-¹H (CDCl₃): 0,83 - 0,95 (6H), 1,60 - 1,84 (3H), 1,91 - 1,99 (1H), 2,35 - 2,38 (3H), 3,97 - 4,02 (2H), 5,00 - 5,03 (1H), 6,59 - 6,61 (1H), 6,80 - 6,85 (1H), 6,98 - 7,03 (2H), 7,39 - 7,40 (1H).

Exemplo 185

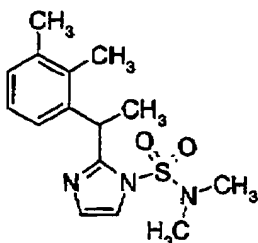
15 2-[1-(2,6-difluor-3-metilfenil)etil]-1H-imidazol-1-

-carboxilato de isobutila

RNM-¹H (CDCl₃): 0,85 - 0,96 (6H), 1,74 - 1,78 (3H),
 1,95 - 2,00 (1H), 2,17 - 2,20 (3H), 3,96 - 4,04 (2H), 4,99 -
 5,03 (1H), 6,65 - 6,71 (1H), 6,90 - 6,97 (2H), 7,39 - 7,41
 5 (1H).

Exemplo 1862 - [1 - (2,3 - dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de isobutila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,80 - 0,90 (6H), 1,40 - 1,50
 10 (3H), 1,80 - 1,90 (1H), 2,20 - 2,30 (6H), 3,90 - 4,00 (2H),
 5,00 - 5,10 (1H), 6,45 - 6,50 (1H), 6,80 - 6,85 (1H), 6,90 -
 6,95 (2H), 7,45 - 7,50 (1H).

Exemplo 1872 - [1 - (2,3 - dimetilfenil)etil]-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida

A uma solução do composto do Exemplo 1 (100 mg,
 0,5 mmol) e trietilamina (77 µL, 0,55 mmol) em
 tetraidrofurano anidro (4 mL), foi acrescentado cloreto de
 dimetilsulfamoíla (59 µL, 0,55 mmol). A mistura reacional
 20 foi agitada a 60°C, sob nitrogênio, por 36 h e em seguida
 concentrada em vácuo. O resíduo foi particionado entre água
 (10 mL) e acetato de etila (10 mL) e as duas camadas foram
 separadas. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila
 (10 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram secadas

(MgSO₄) e concentrada em vácuo.

O resíduo foi dissolvido em metanol (1,5 mL) e purificado através de cromatografia líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, 150 mm x 50 mm LUNA C18(2) 10
5 µm coluna, 120 mL / min) usando um gradiente acetonitrila:água [20:80 a 95:5]. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para produzir o composto título (49 mg).

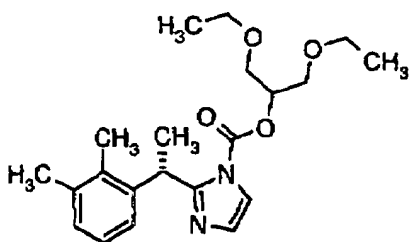
Experimental MH⁺ 308,2; esperado 308,1.

10 RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,56 (3H), 2,22 - 2,26 (3H), 2,31 - 2,36 (3H), 2,50 - 2,57 (6H), 4,95 - 5,01 (1H), 6,70 - 6,74 (1H), 6,85 - 6,95 (2H), 7,00 - 7,04 (1H), 7,40 - 7,41 (1H).

Rhip. Funct. ED₁₀₀ mg/cm² ≤ 10.

15 Exemplo 188

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2-Etóxi-1-(etoximetil)-etila



A uma mistura do Exemplo 58 (500 mg, 2,5 mmol) e piridina (0,44 mL, 5,5 mmol) em diclorometano anidro (5 mL),
20 a 0°C e sob nitrogênio, foi acrescentado fosgênio (20% em tolueno, 1,44 mL, 2,75 mmol). A mistura foi agitada a 0°C por 20 min, antes da adição de 1,3-dietoxipropan-2-ol (407 mg, 2,75 mmol). A mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 30 min e em seguida derramada em

gelo:água (10 mL). A mistura foi ajustada a pH 7 pela adição de bicarbonato de sódio sólido e as duas camadas foram separadas. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 10 mL) e os extratos combinados foram secados (MgSO₄) e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em metanol (1,5 mL) e purificado através de cromatografia líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, 150 mm x 50 mm Sunfire C18 10 µm coluna, 120 mL / min) usando um gradiente água:acetonitrila [60:40 (20 min) a 98:2 (20,5 min)]. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para produzir o composto título (435 mg).

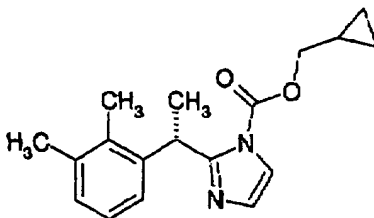
Experimental MH⁺ 375,2; esperado 375,2.

RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,97 - 1,02 (3H), 1,05 - 1,10 (3H), 1,55 - 1,59 (3H), 2,25 - 2,28 (3H), 2,32 - 2,35 (3H), 3,32 - 3,50 (5H), 3,52 - 3,58 (3H), 5,05 - 5,12 (1H), 6,54 - 6,57 (1H), 6,84 - 6,89 (1H), 6,96 - 6,99 25 (2H), 7,49 - 7,50 (1H).

Rhip. Funct. ED₁₀₀ mg/cm² = 0,03.

Exemplo 189

20 2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de ciclopropilmetila



A uma mistura do composto do Exemplo 58 (100 mg, 0,5 mmol) e piridina (90 µL, 1,1 mmol) em acetonitrila anidra (1 mL), a 0°C e sob nitrogênio, foi acrescentado

difosgênio (33 μ L, 0,28 mmol). A mistura foi agitada a 0°C por 30 min, antes da adição de ciclopropilmetanol (43 μ L, 0,55 mmol). A mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 1 h e em seguida filtrada.

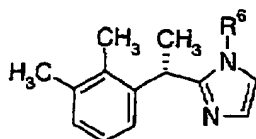
5 O filtrado foi purificado por cromatografia líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, 150 mm x 22,4 mm LUNA C18(2) coluna 5 μ m, 20 mL / min) usando um gradiente água:acetonitrila [15:85 (3 min) a 98:2 (16 min)]. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para
10 produzir o composto título (30 mg).

Experimental MH^+ 299,4; esperado 299,2.

RNM- ^1H ($CDCl_3$): 0,20 - 0,30 (2H), 0,50 - 0,60 (2H), 1,02 - 1,10 (1H), 1,59 - 1,65 (3H), 2,30 - 2,29 (6H), 3,96 - 4,05 (2H), 5,03 - 5,10 (1H), 6,62 - 6,65 (1H), 6,91 - 7,00
15 (3H), 7,40- 7,41 (1H).

Rhip. Funct. ED_{100} mg/cm ^{2} = 0,03.

Preparado de modo similar a partir do Exemplo 58
foram:



Ex. No.	R ^{6}	Precursor	MH $^+$	Rhip.
			Encontrad o/ Esperado	Funct. ED_{100} mg/cm ^{2}
190		2-isoproxietanol	331,8 331,2	≤ 10

191		3-(3-propoxipropoxy)- propan-1-ol	403,5 403,3	<=10
192		2-etoxietanol	317,2 317,2	0,03
193		Ciclobutanol	300,0 299,2	<=10
194		2-cicloexiletanol	355,2 355,2	0,03
195		Tetraidro-2H-piran-4- ilmetanol	343,9 343,2	<=10
196		3-(3-metoxipropoxi)- propan-1-ol	375,2 375,2	0,03
197		(2-metilciclopropil) - metanol	270,2 269,2 decarboxi latos	<=10
198		3-[3-(3-butóxi- propóxi)-propóxi]- propan-1-ol	476,1 475,3	>0,03
199		2,2,2-trifluoetanol	327,9 327,1	<=10
200		Ciclobutilmetanol	313,2 313,2	0,03
201		(1-metilciclopropil) - metanol	313,9 313,2	

202		2-ciclopropiletanol	313,8 313,2	<=10
203		1,3-cimetoxipropan-2-ol	348,0 347,2	>0,03
204		(3-metoxietan-3-il)-metanol	329,9 329,2	>0,03
205		5-metilexan-1-ol	300,0 299,2 Decarboxi 1	>0,03
206		3-(4-fluorfenoxi)-propan-1-ol	397,2 397,2	0,03
207		2,2,3,3,3-pentafluor -propan-1-ol	377,8 377,1	<=10
208		2-(metiltio)-etanol	319,8 319,1	<=10
209		Etanol	273,7 273,2	<0,03
210		3-cicloexilpropan-1-ol	369,9 369,3	<=10
211		3-metilbutan-1-ol	315,7 315,2	>0,03
212		2-isopropilciclohexanol	369,9 369,3	<=10
213		2-metoxietanol	303,2 303,2	<=0,03, 0,1

214		tetraidro-2H-piran-4-ol	370,8 (adutor MeCN) 370,2	$\leq 0,03$
215		3-ciclopentilpropan-1-ol	355,9 355,2	$> 0,03$
216		1-metilpiperidin-4-ol	342,9 342,2	≤ 10
217		4,4,4-trifluorbutan-1-ol	355,2 355,2	0,03
218		Ciclopentanol	313,8 313,2	≤ 10
219		(1-metilcicloexil)-metanol	-	$> 0,03$
220		Ciclopentilmetanol	328,1 327,2	≤ 10
221		4-metilpentan-1-ol	329,8 329,2	$> 0,03$
222		(1-propilciclobutil) - metanol	355,9 355,2	$> 0,03$
223		2-[(4-ciclofenil)-tio]etanol	415,9 415,1	$> 0,03$
224		(2S)-2-metilbutan-1-ol	316,0 315,2	$> 0,03$

225		3-(metiltio)propan-1-ol	333,8 333,2	>0,03
226		Cicloexilmetanol	341,2 341,2	0,03
227		3-etoxipropan-1-ol	332,0 331,2	>0,03
228		2-metilcicloexanol	-	>0,03
229		2-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-etanol	387,1 386,2	<=10
230		Pentan-1-ol	315,8 315,2	<=10
231		Trans-4-metil-cicloexanol	298,1 297,2 decarboxi latos	<=10
232		2-propilpentan-1-ol	-	>0,03
233		2-etilbutan-1-ol	-	<=10
234		2,2-dimetilpropan-1-ol	315,8 315,2	<=10
235		Biciclo[2.2.1]-hept-2-il-metanol	354,0 353,2	>0,03

236		3,3-dimetilbutan-1-ol	330,1 329,2	>0,03
237		4-isopropilciclo- hexanol	369,3 369,3	<=0,03, <=0,01
238		3-(etiltio)propan-1-ol	347,9 347,2	>0,03
239		Propan-1-ol	287,7 287,2	>0,03
240		3-metóxi-3-metilbutan- 1-ol	346,0 345,2	>0,03
241		3-(dimetilamino)-2,2- dimetilpropan-1-ol	359,0 358,2	<=10
242		4-metoxibutan-1-ol	332,1 331,2	>0,03
243		2,2,4-trimetilpentan - 1-ol	357,3 357,3	0,03
244		Butan-1-ol	301,8 301,2	>0,03
245		3-flúor-3-metil-butan- 1-ol	333,8 333,2	>0,03
246		2-isobutoxietanol	346,0 345,2	0,1
247		4-cicloexilbutan-1-ol	383,3 383,3	0,1
248		4-metilpent-3-en-1-ol	327,9 327,2	<=10

249		Pentan-3-ol	315,9 315,2	>0,03
250		(2S)-pentan-2-ol	-	>0,03
251		(3S)-3,7-dimetil- octan-1-ol	386,1 385,3	>0,03
252		2-propoxietanol	331,8 331,2	>0,03
253		2,3-dimetilpentan-1-ol	343,2 343,2	0,1
254		2,2-dimetilbutan-1-ol	-	>0,03
255		3-hidr3xi-2,2- dimetilpropanoato de metila	360,0 359,2	<=10

Exemplo 190

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2-isopropiletila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,00 - 1,09 (6H), 1,51 - 1,55
 5 (3H), 2,25 - 2,27 (3H), 2,36 , 2,38 (3H), 3,50 - 3,63 (3H),
 4,32 - 4,36 (2H), 5,08 - 5,12 (1H), 6,55 - 6,58 (1H), 6,82 -
 6,87 (1H), 6,95 - 6,98 (2H), 7,45 - 7,47 5 (1H).

Exemplo 191

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
 10 carboxilato de 3-(3-propoxipropoxi)propila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,81 - 0,92 (3H), 0,97 - 1,13
 (6H), 1,42 - 1,53 (2H), 1,57 - 1,60 (3H), 2,25 - 2,40 (6H),

3,21 - 3,40 (4H), 3,50 - 3,61 (3H), 5,00 - 5,15 (2H), 6,50 - 6,58 (1H), 6,83 - 8,91 (1H), 6,95 - 6,98 (2H), 7,47 - 7,50 (1H).

Exemplo 192

5 2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2-etoxietila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,02 - 1,09 (3H), 1,52 - 1,57 (3H), 2,24 - 2,25 (3H), 2,37 - 2,39 (3H), 3,40 - 3,48 (2H), 3,59 - 3,66 (2H), 4,30 - 4,37 (2H), 5,05 - 5,11 (1H), 6,55 - 10 6,58 (1H), 6,84 - 6,90 (1H), 6,95 - 6,99 (2H), 7,48 - 7,49 (1H).

Exemplo 193

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de ciclobutila

15 RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,63 - 1,56 (3H), 1,60 - 1,65 (1H), 1,70 - 1,75 (1H), 1,98 - 2,08 (2H), 2,22 - 2,30 (5H), 2,36 - 2,39 (3H), 4,98 - 5,06 (2H), 6,48 - 6,50 (1H), 6,84 - 6,87 (1H), 6,95 - 6,98 (2H), 7,50 - 7,52 (1H).

Exemplo 194

20 2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2-cicloexiletila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,81 - 0,97 (2H), 1,10 - 1,30 (4H), 1,42 - 1,55 (5H), 1,59 - 1,70 (5H), 2,27 - 2,29 (3H), 2,36 2,38 (3H), 4,20 - 4,30 (2H), 5,04 - 5,09 (1 H), 6,50 - 25 6,53 (1H), 6,85 - 6,89 (1H), 6,95 - 6,99 (2H), 7,46 - 7,47 (1H).

Análise CHN.

Previsto: %C = 74,54, %H = 8,53, %N = 7,90.

Observado: %C = 74,31, %H = 8,50, %N = 7,95.

Exemplo 195

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de tetraidro-2H-piran-4-ilmetila

5 RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,17 - 1,24 (2H), 1,40 - 1,48 (2H), 1,54 - 1,57 (3H), 1,80 - 1,90 (1H), 2,27 - 2,29 (3H), 2,37 - 2,39 (3H), 3,20 - 3,30 (2H), 3,79 - 3,84 (2H), 4,01 - 4,15 (2H), 5,02 - 5,09 (1H), 6,51 - 6,54 (1H), 6,83 - 6,86 (1H), 6,95 - 6,98 (2H), 7,50 - 7,51 (1H).

10 Exemplo 196

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 3-(3-Metoxipropoxi)propila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,95 - 1,04 (4H), 1,18 - 1,21 (3H), 1,51 - 1,56 (3H), 2,27 - 2,29 (3H), 2,37 - 2,39 (3H),
15 3,20 - 3,23 (2H), 3,24 - 3,40 (3H), 3,40 - 3,59 (2H), 5,04 - 5,10 (2H), 6,4 - 6,59 (1H), 6,82 - 6,88 (1H), 6,96 - 6,99 (2H), 7,46 - 7,48 (1H).

Exemplo 197

20 2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de (2-Metilciclopropil)-metila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,21 - 0,26 (1H), 0,4,0 - 0,48 (1H), 0,62 - 0,81 (2H), 0,92 - 0,97 (3H), 1,53 - 1,56 (3H),
2,26 - 2,28 (3H), 2,37 - 2,39 (3H), 4,00 - 4,12 (2H), 5,05 - 5,10 (1H), 8,56 - 6,59 (1H), 6,86 - 6,89 (1H), 6,95 - 6,98
25 (2H), 7,50 - 7,51 (1H).

Exemplo 198

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 3-[3-(3-butoxipropoxi)propóxi]propila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,15 - 1,20 (3H), 1,30 - 1,40 (2H), 1,41 - 1,50 (2H), 1,53 - 1,56 (3H), 2,25 - 2,29 (3H), 2,33 - 2,37 (3H), 3,20 - 3,25 (1H), 3,30 - 3,41 (4H), 3,47 - 3,61 (5H), 5,00 - 5,05 (1H), 5,10 - 5,17 (2H), 6,50 - 6,54 (1H), 6,82 - 6,86 (1H), 6,95 - 6,98 (2H), 7,50 - 7,53 (1H).

Exemplo 199

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoretila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,53 - 1,56 (3H), 2,26 - 2,28 (3H), 2,36 - 2,38 (3H), 4,80 - 4,91 (2H), 5,05 - 5,10 (1H), 6,56 - 6,59 (1H), 6,86 - 6,88 (1H), 6,96 - 6,98 (1H), 7,00 - 7,01 (1H), 7,50 - 7,51 (1H).

Exemplo 200

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de ciclobutilmetila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,55 (3H), 1,70 - 1,80 (2H), 1,80 - 1,90 (2H), 1,90 - 2,02 (2H), 2,25 - 2,27 (3H), 2,35 - 2,37 (3H), 4,12 - 4,21 (2H), 5,03 - 5,08 (1H), 6,53 - 6,57 (1H), 6,85 - 6,89 (1H), 6,95 - 6,98 (2H), 7,46 - 7,47 (1H).

Exemplo 201

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de (1-metilciclopropil)-metila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,30 - 0,40 (2H), 0,45 - 0,55 (2H), 1,02 - 1,05 (3H), 1,53 - 1,56 (3H), 2,23 - 2,25 (3H), 2,34 - 2,36 (3H), 4,00 - 4,07 (2H), 5,10 - 5,15 (1H), 6,57 - 6,59 (1H), 6,84 - 6,86 (1H), 6,95 - 6,98 (2H), 7,51 - 7,53 (1H).

Exemplo 202

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2-Ciclopropiletila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,00 - 0,05 (2H), 0,35 - 0,40
 5 (2H), 0,60 - 0,68 (1H), 1,45 - 1,56 (5H), 2,24 - 2,26 (3H),
 2,35 - 2,38 (3H), 4,20 - 4,35 (2H), 5,05 - 5,13 (1H), 6,51 -
 6,53 (1H), 6,84 - 6,88 (1H), 6,92 - 6,98 (2H), 7,49 - 7,50
 (1H).

Exemplo 203

10 2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2-Metoxi-1-(metoximetil)-etila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,53 (3H), 2,29 - 2,31
 (3H), 2,36 - 2,38 (3H), 3,29 - 3,35 (6H), 3,41 - 3,51 (4H),
 5,05 - 5,12 (2H), 6,53 - 6,55 (1H), 6,85 - 6,87 (1H), 6,95 -
 15 6,98 (2H), 7,49 - 7,51 (1H).

Exemplo 204

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de (3-Metiloxetan-3-il)-metila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,25 - 1,26 (3H), 1,55 - 1,58
 20 (3H), 2,26 - 2,28 (3H), 2,36 - 2,38 (3H), 4,23 - 4,29 (3H),
 4,39 - 4,44 (3H), 5,05 - 5,10 (1H), 6,58 - 6,60 (1H), 6,84 -
 6,87 (1H), 6,96 - 6,98 (2H), 7,50 - 7,52 (1H).

Exemplo 205

25 2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 5-Metilexila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,80 - 0,84 (6H), 1,15 - 1,20
 (2H), 1,25 - 1,30 (2H), 1,49 - 1,61 (5H), 2,26 - 2,28 (3H),
 2,37 - 2,39 (3H), 4,19 - 4,25 (2H), 5,05 - 5,10 (1H), 6,56 -

6,58 (1H), 6,84 - 6,86 (1H), 6,95 - 6,98 (2H), 7,48 - 7,50 (1H).

Exemplo 206

2 - [(1S)-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
5 carboxilato de 3-(4-Fluorfenoxi)propila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,53 (3H), 2,05 - 2,10 (2H), 2,24 - 2,26 (3H), 2,34 - 2,37 (3H), 3,97 - 4,01 35 (2H), 4,36 - 4,40 (1H), 4,01 - 4,05 (1H), 5,02 - 5,07 (1H), 6,50 - 6,53 (1H), 6,82 - 6,90 (3H), 6,91 - 6,96 (2H), 7,00-
10 7,05 (2H), 7,51 - 7,52 (1H).

Análise CHN.

Previsto: %C = 69,68, %H = 6,36, %N = 7,07.

Observado: %C = 69,70, %H = 6,37, %N = 7,07.

Exemplo 207

15 2-[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
carboxilato de 2,2,3,3,3-Pentafluorpropila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,53 - 1,57 (3H), 2,25 - 2,27 (3H), 2,35 - 2,38 (3H), 4,85 - 4,99 (2H), 5,03 - 5,09 (1H), 6,55 - 6,58 (1H), 6,85 - 6,99 (2H), 7,00 - 7,01 (1H), 7,45 -
20 7,46 (1H).

Exemplo 208

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)tetil]-1H-imidazol-1-
carboxilato de 2-(metiltio)-etila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,51 - 1,54 (3H), 2,02 - 2,05 (3H), 2,24 - 2,26 (3H), 2,35 - 2,38 (3H), 2,61 - 2,72 (2H), 4,30 - 4,41 (2H), 5,03 - 5,10 (1H), 6,52 - 6,56 (1H), 8,85 - 6,91 (1H), 6,95 - 6,99 (2H), 7,50 - 7,51 (1H).

Exemplo 209

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de etila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,17 - 1,21 (3H), 1,51 - 1,53 (3H), 2,26 - 2,28 (3H), 2,36 - 2,38 (3H), 4,19 - 4,26 (2H),
 5 5,03 - 5,08 (1H), 6,51 - 6,53 (1H), 6,85 - 6,88 (1H), 6,96 - 6,99 (2H), 7,47 - 7,49 (1H).

Exemplo 210

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 3-Cicloexilpropila

10 RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,79 - 0,89 (2H), 1,10 - 1,25 (6H), 1,51 - 1,54 (3H), 1,58 - 1,70 (7H), 2,25 - 2,27 (3H), 2,35 - 2,38 (3H), 4,12 - 4,25 (2H), 5,02 - 5,09 (1H), 6,50 - 6,53 (1H), 6,84 - 6,89 (1H), 6,95 - 6,98 (2H), 7,49 - 7,54 (1H).

15 Exemplo 211

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 3-Metilbutila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,81 - 0,87 (6H), 1,43 - 1,60 (8H), 2,27 - 2,29 (3H), 2,36 - 2,38 (3H), 4,19 - 4,27 (2H),
 20 5,03 - 5,08 (1H), 6,51 - 6,53 (1H), 6,86 - 6,88 (1H), 6,96 - 6,99 (2H), 7,47 - 7,49 (1H).

Exemplo 212

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2-isopropilcicloexila

25 RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,50 - 0,54 (3H), 0,70 - 0,80 (3H), 1,30 - 1,20 (3H), 1,20 - 1,45 (3H) 1,50 - 1,60 (3H), 1,61 - 1,72 (3H), 1,80 - 1,89 (1H), 2,24 - 2,28 (3H), 2,35 - 2,38 (3H), 4,60 - 4,65 (1H), 4,70 - 4,76 (1H), 5,00 - 5,08

(1H), 6,35 - 6,45 (1H), 6,82 - 6,90 (1H), 6,95 - 6,98 (2H),
7,49 - 7,54 (1H).

Exemplo 213

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil-1H-imidazol-1-
5 carboxilato de 2-Metoxietila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,51 - 1,54 (3H), 2,25 - 2,27
(3H), 2,31 - 2,33 (3H), 3,22 - 3,23 (3H), 3,45 - 3,60 (2H),
4,30 - 4,40 (2H), 5,04 - 5,11 (1H), 6,56 - 6,58 (1H), 6,84 -
6,86 (1H), 6,95 - 6,99 (2H), 7,44, - 7,45 (1H).

10 Exemplo 214

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
carboxilato de Tetraidro-2H-piran-4-ila

RNM-¹H (d₆-Acetona); 1,50 - 1,55 (3H), 1,90 - 1,96
(1H), 2,09 - 2,11 (1H), 2,24 - 2,27 (3H), 2,32 - 2,34 (3H),
15 3,70 - 3,83 (4H), 5,02 - 5,09 (1H), 5,34 - 5,37 (1H), 6,50 -
6,53 (1H), 6,83 - 6,86 (1H), 6,96 - 6,99 5 (2H), 7,44 - 7,45
(1H).

Exemplo 215

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
20 carboxilato de 3-Ciclopentilpropila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,99 - 1,05 (2H), 1,22 - 1,28
(2H), 1,48 - 1,62 (9H), 1,69 - 1,74 (3H), 2,25 - 2,28 (3H),
2,36 - 2,38 (3H), 4,15 - 4,22 (2H), 5,03 - 5,08 (1H), 6,51 -
6,53 (1H), 6,85 - 6,87 (1H), 6,95 - 6,98 (2H), 7,47 - 7,49
25 (1H).

Exemplo 216

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
carboxilato de 1-Metilpiperidin-4-ila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,54 (3H), 1,60 - 1,71 (3H), 1,79 - 1,88 (2H), 2,10 - 2,21 (4H), 2,27 - 2,29 (3H), 2,36 - 2,38 (3H), 2,50 - 2,60 (2H), 4,70 - 4,80 (1H), 5,03 - 5,10 (1H), 6,52 - 6,54 (1H), 6,82 - 6,88 (1H), 6,95 - 6,98 (2H), 7,49 - 7,50 (1H).

Exemplo 217

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 4,4,4-Trifluorbutila

RNM-¹H (d₆-Acetona); 1,50 - 1,55 (3H), 1,69 - 1,96 (3H), 2,10 - 2,21 (4H), 2,37 - 2,39 (3H), 4,21 - 4,26 (1H), 4,35 - 4,40 (1H), 5,02 - 5,09 (1H), 6,50 - 6,53 (1H), 6,83 - 6,86 (1H), 6,96 - 6,99 (2H), 7,47 - 7,48 (1H).

Exemplo 218

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de Ciclopentila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,54 (3H), 1,55 - 1,75 (6H), 1,80 - 1,90 (2H), 2,25 - 2,27 (3H), 2,35 - 2,37 (3H), 5,05 - 5,11 (1H), 5,18 - 5,20 (1H), 6,52 - 6,54 (1H), 6,83 - 6,98 (3H), 7,44 - 7,45 (1H).

Exemplo 219

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de (1-metilcicloexil)-metila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,92 - 0,93 (3H), 1,20 - 1,40 (5H), 1,40 - 1,49 (5H), 1,53 - 1,56 (3H), 2,26 - 2,28 (3H), 2,36 - 2,38 (3H), 3,96 - 4,02 (2H), 5,10 - 5,15 (1H), 6,56 - 6,59 (1H), 6,85 - 6,87 (1H), 6,95 - 6,98 (2H), 7,48 - 7,50 (1H).

Exemplo 220

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de Ciclopentilmetila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,17 - 1,25 (2H), 1,45 - 1,70 (11H), 2,15 - 2,21 (1H), 2,25 - 2,26 (3H), 2,35 - 2,37 (3H),
 5 4,04 - 4,19 (2H), 5,04 - 5,10 (1H), 6,52 - 6,55 (1H), 6,83 - 6,88 (1H), 6,95 - 5,98 (2H), 7,47 - 7,48 (1H).

Exemplo 221

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 4-Metilpentila

10 RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,80 - 0,85 (6H), 1,12 - 1,20 (2H), 1,50 - 1,56 (4H), 1,58 - 1,61 (2H), 2,27 - 2,29 (3H), 2,35 - 2,37 (3H), 4,14 - 4,19 (1H), 4,20 - 4,24 (1H), 5,04 - 5,08 (1H), 6,52 - 6,55 (1H), 6,85 - 6,87 (1H), 6,93 - 6,97 (2H), 7,47 - 7,49 (1H).

15 Exemplo 222

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de (1-Propilciclobutil)-metila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,81 - 0,85 (3H), 1,20 - 1,26 (2H), 1,42 - 1,46 (2H), 1,52 - 1,56 (3H), 1,75 - 1,86 (6H),
 20 2,26-2,28 (3H), 2,35 - 2,37 (3H), 4,15 - 4,22 (2H), 5,09 - 5,13 (1H), 6,5,8 - 6,60 (1H), 6,85 - 6,87 (1H), 6,95 - 6,98 (2H), 7,43 - 7,45 (1H).

Exemplo 223

25 2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2-[(4-Clorofenil)tio]-etila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,54 - 1,56 (3H), 2,25 - 2,27 (3H), 2,35 - 2,37 (3H), 3,20 - 3,25 (2H), 4,38 - 4,40 (2H),
 5,00 - 5,05 (1H), 6,51 - 6,53 (1H), 5,85 - 6,87 (1H), 6,91 -

6,95 (2H), 7,30 - 7,40 (5H).

Exemplo 224

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de (2S)-2-Metilbutila

5 RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,90 - 0,95 (3H), 1,10 - 1,20 (1H), 1,32 - 1,41 (1H), 1,54 - 1,56 (3H), 1,65 - 1,71 (1H), 2,25 - 2,27 (3H), 2,34 - 2,36 (3H), 4,03 - 4,05 (2H), 5,04 - 5,08 (1H), 6,52 - 6,54 (1H), 6,83 - 6,86 (1H), 6,96 - 7,00 (2H), 7,48 - 7,50 (1H).

10 Exemplo 225

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 3-(Metiltio)-propila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,52 - 1,54 (3H), 1,85 - 1,92 (2H), 2,05 - 2,07 (3H), 2,27 - 2,29 (3H), 2,36 - 2,38 (3H),
15 2,42 - 2,46 (2H), 4,22 - 4,30 (2H), 4,23 - 4,29 (1H), 4,32 - 4,38 (1H), 6,51 - 6,53 (1H), 6,83 - 6,88 (1H), 6,96 - 6,99 (2H), 7,51 - 7,53 (1H).

Exemplo 226

20 2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de Cicloexilmetila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,82 - 0,99 (2H), 1,05 - 1,23 (3H), 1,50 - 1,55 (3H), 1,56 - 1,70 (6H), 2,25 - 2,27 (3H), 2,37 - 2,39 (3H), 3,98 - 4,08 (2H), 5,02 - 5,09 (1H), 6,49 - 6,52 (1H), 6,83 - 6,86 (1H), 6,96 - 6,99 (2H), 7,48 - 7,49
25 (1H).

Análise CHN.

Previsto: %C = 74,08, %H = 8,29, %N = 8,23.

Observado: %C = 74,09, %H = 8,27, %N = 8,27.

Exemplo 227

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 3-Etoxipropila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,02 - 1,06 (3H), 1,54 - 1,57 (3H), 1,80 - 1,86 (2H), 2,26 - 2,28 (3H), 2,36 - 2,38 (3H), 3,35 - 3,40 (4H), 4,21 - 4,30 (2H), 5,03 - 5,05 (1H), 6,52 - 6,54 (1H), 6,83 - 6,86 (1H), 6,96 - 6,99 (2H), 7,50 - 7,52 (1H).

Exemplo 228

10 2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2-metilcicloexila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,70 - 0,78 (3H), 1,00 - 1,10 (2H), 1,20 - 1,30 (2H), 1,40 - 1,45 (1H), 1,55 - 1,58 (3H), 1,60 - 1,64 (1H), 1,65 - 1,75 (2H), 1,80 - 1,85 (1H), 2,26 - 2,28 (3H), 2,36 - 2,38 (3H), 4,30 - 4,36 (1H), 5,00 - 6,05 (1H), 6,40 - 6,44 (1H), 6,82 - 6,86 (1H), 6,96 - 6,99 (2H), 7,50 - 7,52 (1H).

Exemplo 229

20 2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2-(2,6-Dimetilmorfolin-4-il)-etila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,98 - 1,03 (3H), 1,53 - 1,56 (3H), 1,59 - 1,65 (1H), 2,21 - 2,24 (1H), 2,27 - 2,28 (3H), 2,38 - 2,39 (3H), 2,42 - 2,56 (2H), 2,60 - 2,63 (1H), 2,65 - 2,67 (1H), 3,20 - 3,29 (1H), 3,35 - 3,41 (1H), 4,30 - 4,35 (2H), 5,04 - 5,09 (1H), 6,54 - 6,56 (1H), 6,82 - 6,87 (1H), 6,95 - 7,00 (2H), 7,49 - 7,50 (1H).

Exemplo 230

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

carboxilato de pentila

RNM-¹H (d₆-Acetona: 0,81 - 0,86 (3H), 1,20 - 1,33 (4H), 1,53 - 1,56 (3H), 1,59 - 1,62 (2H), 2,26 - 2,27 (3H), 2,35 - 2,36 (3H), 4,17 - 4,25 (2H), 5,04 - 5,10 (1H), 6,52 - 6,54 (1H), 6,83 - 6,87 (1H), 6,95 - 6,97 (2H), 7,49 - 7,50 (1H).

Exemplo 231

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de trans-4-Metilcicloexila

10 RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,82 - 0,90 (3H), 1,00 - 1,10 (1H), 1,20 - 1,45 (4H), 1,52 - 1,55 (3H), 1,65 - 1,70 (2H), 1,85 - 1,95 (2H), 2,24 - 2,30 (6H), 4,60 - 4,66 (1H), 5,02 - 5,10 (1H), 6,52 - 6,55 (1H), 6,82 - 6,98 (3H), 7,46 - 7,49 (1H).

15 Exemplo 232

2-[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2-Propilpentila

20 RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,90 - 0,97 (6H), 1,20 - 1,38 (8H), 1,54 - 1,58 (3H), 1,65 - 1,72 (1H), 2,27 - 2,29 (3H), 2,36 - 2,38 (3H), 4,10 - 4,19 (2H), 5,10 - 5,15 (1H), 6,55 - 6,58 (1H), 6,85 - 6,88 (1H), 6,96 - 6,99 (2H), 7,44 - 7,46 (1H).

Exemplo 233

25 2 - [(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2-Etilbutila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,90 - 0,96 (6H), 1,24 - 1,36 (4H), 1,54 - 1,58 (4H), 2,27 - 2,29 (3H), 2,36 - 2,38 (3H), 4,10-4,15 (1H), 4,16 - 4,20 (1H), 5,07 - 5,11 (1H), 5,57 -

5,59 (1H), 6,83 - 6,87 (1H), 6,95 - 8,98 (2H), 7,46 - 7,48 (1H).

Exemplo 234

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
5 carboxilato de 2,2-Dimetilpropila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,95 - 0,98 (9H), 1,54 - 1,57 (3H), 2,26 - 2,28 (3H), 2,32 - 2,34 (3H), 3,90 - 3,94 (1H), 3,96 - 4,00 (1H), 5,09 - 5,13 (1H), 6,57 - 6,59 (1H), 6,84 - 6,88 (1H), 6,94 - 6,98 (2H), 7,55 - 7,57 (1H).

10 Exemplo 235

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
carboxilato de Biciclo[2,2,1]hept-2-il-ilmetila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,62 - 0,70 (1H), 1,10 - 1,16 (2H), 1,25 - 1,35 (3H), 1,40 - 1,48 (2H), 1,52 - 1,57 (3H),
15 1,61 - 1,66 (1H), 2,12 - 2,19 (2H), 2,28 - 2,30 (3H), 2,37 - 2,39 (3H), 4,19 - 4,27 (2H), 5,03 - 5,08 (1H), 6,51 - 6,53 (1H), 6,84 - 6,88 (1H), 6,96 - 6,99 (2H), 7,48 - 7,48 (1H).

Exemplo 236

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
20 carboxilato de 3,3-Dimetilbutila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,89 - 0,92 (3H), 1,48 - 1,57 (5H), 2,28 - 2,30 (3H), 2,37 - 2,39 (3H), 4,20 - 4,25 (1H), 4,30 - 4,35 (1H), 5,02 - 5,08 (1H), 6,51 - 6,53 (1H), 6,84 - 6,87 (1H), 6,96 - 6,99 (2H), 7,45, 7,47 (1H).

25 Exemplo 237

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
carboxilato de 4-isopropilcicloexila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,81 - 0,86 (6H), 1,03 - 1,20

(2H), 1,20 - 1,29 (2H), 1,38 - 1,48 (2H), 1,54 - 1,57 (3H),
1,75 - 1,81 (2H), 1,90 - 2,00 (2H), 2,27 - 2,29 (3H), 2,37 -
2,39 (3H), 4,60 - 4,67 (1H), 5,02 - 5,08 (1H), 6,49 - 6,52
(1H), 6,84 - 6,87 (1H), 6,96 - 6,99 (2H), 7,46 - 7,48 (1H).

5 Análise CHN.

Previsto: %C = 74,96, %H = 8,75, %N = 7,60.

Observado: %C = 74,98, %H = 8,78, %N = 7,58.

Exemplo 238

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
10 carboxilato de 3-(Etiltio)propila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,15 - 1,20 (3H), 1,55 - 1,58
(3H), 1,83 - 1,89 (2H), 2,28 - 2,30 (3H), 2,36 - 2,38 (3H),
2,42 - 2,50 (4H), 4,25 - 4,30 (1H), 4,33 - 4,38 (1H), 5,04 -
5,08 (1H), 6,53 - 6,55 (1H), 6,85 - 6,88 (1H), 6,96 - 6,99
15 (2H), 7,50 - 7,52 (1H).

Exemplo 239

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
carboxilato de Propila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,82 - 0,86 (3H), 1,55 - 1,58
20 (3H), 1,60 - 1,66 (2H), 2,27 - 2,29 (3H), 2,36 - 2,38 (3H),
4,10 - 4,20 (2H), 5,04 - 5,10 (1H), 6,53 - 6,55 (1H), 6,85 -
6,88 (1H), 6,96 - 6,99 (2H), 7,49 - 7,51 (1H).

Exemplo 240

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
25 carboxilato de 3-metóxi-3-metilbutila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,10 - 1,12 (6H), 1,53 - 1,55
(3H), 1,70 - 1,80 (2H), 2,26 - 2,28 (3H), 2,37 - 2,38 (3H),
3,09 - 3,10 (3H), 4,21 - 4,31 (2H), 5,00 - 5,07 (1H), 6,51 -

6,5,3 (1H), 6,85 - 6,88 (1H), 6,97 - 6,99 (2H), 7,46 - 7,47 (1H).

Exemplo 241

5 2-[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,83 - 0,90 (6H), 1,52 - 1,55 (3H), 2,15 - 2,20 (6H), 2,23 - 2,24 (3H), 2,35 - 2,36 (3H), 4,00 - 4,08 (2H), 5,10 - 5,16 (1H), 6,52 - 6,55 (1H), 8,83 - 6,87 (1H), 6,95 - 6,99 (2H), 7,49 - 7,50 (1H).

10 Exemplo 242

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 4-Metoxibutila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,47 - 1,55 (5H), 1,61 - 1,66 (2H), 2,28 - 2,30 (3H), 2,37 - 2,39 (3H), 3,21 - 3,22 (3H),
15 3,30 - 3,34 (2H), 4,20 - 4,26 (2H), 5,04 - 5,08 (1H), 6,52 - 6,54 (1H), 6,83 - 6,86 (1H), 6,97 - 7,00 (2H), 7,48 - 7,49 (1H).

Exemplo 243

20 2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2,2,4-Trimetilpentila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,82 - 0,90 (6H), 0,95 - 0,97 (6H), 1,20 - 1,22 (2H), 1,53 - 1,57 (3H), 1,61 - 1,71 (1H),
2,25 - 2,27 (3H), 2,35 - 2,37 (3H), 3,95 - 4,01 (2H), 5,10 - 5,15 (1H), 6,55 - 6,58 (1H), 6,84 - 6,87 (1H), 6,95 - 7,00
25 (2H), 7,49 - 7,50 (1H).

Análise CHN.

Previsto: %C = 74,12, %H = 9,05, %N = 7,86.

Observado: %C = 74,22, %H = 9,05, %N = 7,91.

Exemplo 244

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de butila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,82 - 0,88 (3H), 1,21 - 1,28
 5 (2H), 1,54 - 1,60 (5H), 2,28 - 2,30 (3H), 2,37 - 2,39 (3H),
 4,17 - 4,25 (2H), 5,03 - 5,07 (1H), 6,52 - 6,54 (1H), 6,82 -
 6,85 (1H), 6,97 - 7,00 (2H), 7,47 - 7,49 (1H).

Exemplo 245

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
 10 carboxilato de 3-Flúor-3-metilbutila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,30 - 1,33 (3H), 1,37 - 1,39
 (3H), 1,53 - 1,56 (3H), 1,85 - 1,95 (2H), 2,29 - 2,31 (3H),
 2,36 - 2,38 (3H), 4,30 - 4,34 (1H), 4,39 - 5,02 (1H), 5,03 -
 5,07 (1H), 6,52 - 6,54 (1H), 6,85 - 6,88 (1H), 6,96 - 6,99
 15 (2H), 7,45 - 7,46 (1H).

Exemplo 246

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
carboxilato de 2-isobutoxietila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,80 - 0,85 (6H), 1,53 - 1,57
 20 (3H), 1,65 - 1,79 (1H), 2,26 - 2,28 (3H), 2,35 - 2,37 (3H),
 3,15 - 3,20 (2H), 3,57 - 3,64 (1H), 4,31 - 4,40 (2H), 5,06 -
 5,15 (1H), 6,57 - 6,60 (1H), 6,84 - 6,87 (1H), 6,95 - 6,99
 (2H), 7,47 - 7,48 (1H).

Exemplo 247

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
 25 carboxilato de 4-Ciclohexilbutila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,80 - 0,90 (2H), 1,10 - 1,25
 (8H), 1,50 - 1,70 (10H), 2,27 - 2,29 (3H), 2,37 - 2,39 (3H),

4,15 - 4,26 (2H), 5,02 - 5,10 (1H), 6,50 - 6,52 (1H), 6,84 - 6,87 (1H), 6,96 - 7,00 (2H), 7,47 - 7,48 (1H).

Exemplo 248

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 4-Metilpent-3-en-1-ila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,60 (6H), 1,62 - 1,64 (3H), 2,28 - 2,30 (3H), 2,25 - 2,35 (2H), 2,37 - 2,39 (3H), 4,11 - 4,21 (2H), 5,02 - 5,10 (2H), 6,53 - 6,57 (1H), 8,84 - 6,89 (1H), 8,96 - 6,99 (2H), 7,42 - 7,43 (1H).

10 Exemplo 249

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 1-Etilpropila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,72 - 0,78 (3H), 1,44 - 1,53 (7H), 2,25 - 2,28 (3H), 2,32 - 2,35 (3H), 4,74 - 4,79 (1H), 15 5,01 - 5,06 (1H), 6,42 - 6,44 (1H), 6,82 - 6,86 (1H), 6,96 - 6,99 (2H), 7,50 - 7,52 (1H).

Exemplo 250

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de (1S)-1-Metilbutila

20 RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,89 - 0,93 (3H), 1,10 - 1,22 (5H), 1,41 - 1,52 (5H), 2,25 - 2,28 (3H), 2,36 - 2,39 (3H), 4,89 - 4,95 (1H), 5,01 - 5,06 (1H), 6,41 - 6,46 (1H), 6,85 - 6,90 (1H), 6,96 - 6,99 (2H), 7,47 - 7,49 (1H).

Exemplo 251

25 2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)tetil]-1H-imidazol-1-carboxilato de (3S)-3,7-dimetiloctila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,91 - 0,96 (3H), 1,10 - 1,16 (3H), 1,20 - 1,30 (3H), 1,38 - 1,43 (1H), 1,45 - 1,55 (5H),

1,80 - 1,65 (1H), 2,29 - 2,31 (3H), 2,36 - 2,38 (3H), 4,20 - 4,30 (2H), 5,05 - 5,10 (1H), 6,51 - 6,53 (1H), 6,83 - 6,85 (1H), 6,96 - 6,98 (2H), 7,46 - 7,48 (1H).

Exemplo 252

5 2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2-Propoxietila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,90 - 0,95 (3H), 1,42 - 1,52 (5H), 2,27 - 2,29 (3H), 2,36 - 2,38 (3H), 3,31 - 3,37 (2H), 3,59 - 3,64 (2H), 4,30 - 4,36 (2H), 5,07 - 5,12 (1H), 6,57 - 10 6,59 (1H), 6,83 - 6,85 (1H), 6,95 - 6,98 (2H), 7,46 - 7,48 (1H).

Exemplo 253

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2,3-Dimetilpentila

15 RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,75 - 0,88 (6H), 1,10 - 1,21 (1H), 1,30 - 1,43 (2H), 1,52 - 1,55 (3H), 1,79 - 1,88 (1H), 2,25 - 2,27 (3H), 2,34 - 2,36 (3H), 4,00 - 4,25 (2H), 5,02 - 5,11 (1H), 6,50 - 6,52 (1H), 6,84 - 6,87 (1H), 6,96 - 6,99 (2H), 7,44 - 7,46 (1H).

Exemplo 254

20 2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2,2-dimetilbutila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,79 - 0,83 (3H), 0,90 - 0,92 (6H), 1,25 - 1,33 (2H), 1,52 - 1,55 (3H), 2,24 - 2,26 (3H), 25 2,33 - 2,35 (3H), 3,90 - 3,95 (1H), 4,00-4,04 (1H), 5,10 - 5,15 (1H), 6,57 - 6,59 (1H), 6,85 - 6,88 (1H), 6,94 - 6,97 (2H), 7,49 - 7,50 (1H).

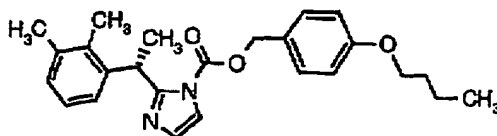
Exemplo 255

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 3-Metóxi-2,2-dimetil-3-oxopropila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,19 - 1,24 (6H), 1,51 - 1,54 (3H), 2,23 - 2,26 (3H), 2,31 - 2,34 (3H), 3,59 - 3,60 (3H),
 5 4,20 - 4,30 (2H), 5,05 - 5,11 (1H), 6,57 - 6,60 (1H), 8,8,2 - 6,86 (1H), 6,95 - 6,99 (2H), 7,19 - 7,20 (1H).

Exemplo 256

2-[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 4-Butoxibenzila



10 A uma mistura do composto do Exemplo 58 (200 mg, 1.0 mmol) e piridina (177 µL, 2,2 mmol) em acetonitrila anidra (3 mL), a 0°C e sob nitrogênio, foi acrescentado difosgênio (132 µL, 1,1 mmol). A mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada por 10 min, antes da
 15 adição ao (4-butoxifenil)-metanol (198 mg, 1,1 mmol) por meio de seringa. A mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 30 min e filtrada.

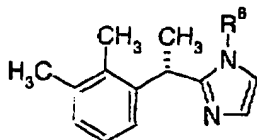
O filtrado foi purificado por cromatografia líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, 150 mm x
 20 22-4 mm LUNA C18(2) 10 µm coluna, 24 mL / min) usando um gradiente água:acetonitrila [15:85 (3 min) a 98:2 (16 min)]. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para produzir o composto título (6 mg).

Experimental MH⁺ 364,0; esperado 363,2 (compostos
 25 decarboxilatos).

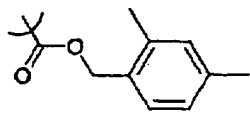
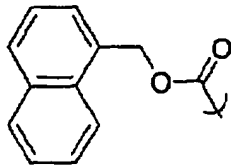
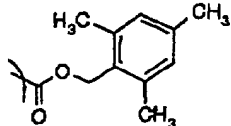
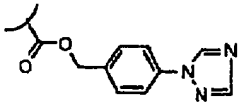
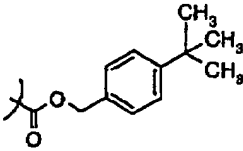
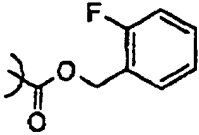
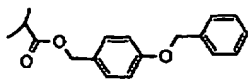
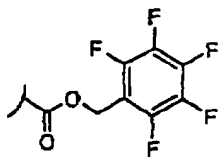
RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,92 - 0,98 (3H), 1,43 - 1,55 (5H), 1,69 - 1,78 (2H), 2,24 - 2,30 (6H), 3,97 - 4,01 (2H), 5,04 - 5,09 (1H), 5,17 - 5,18 (2H), 8,48 - 6,50 (1H), 8,83 - 6,88 (3H), 6,95 - 6,98 (2H), 7,10 - 7,13 (2H), 7,44 - 7,45 (1H).

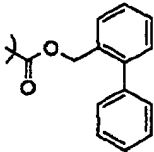
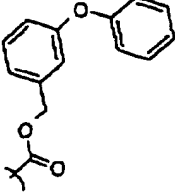
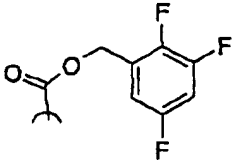
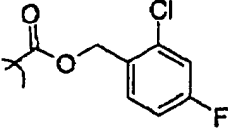
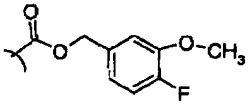
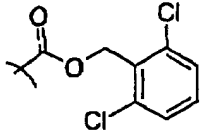
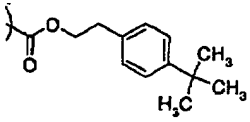
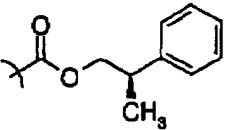
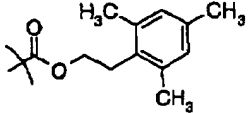
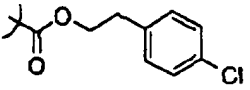
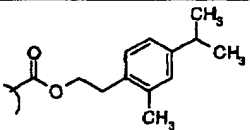
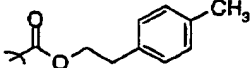
Rhip. Funct. ED₁₀₀ mg/cm² = 0,03.

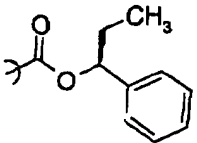
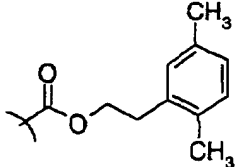
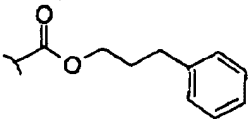
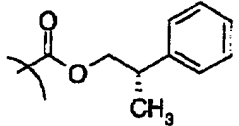
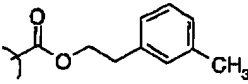
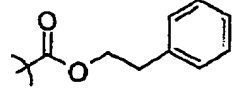
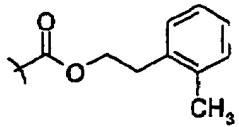
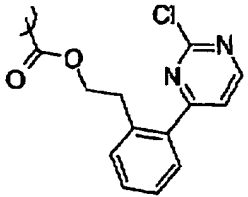
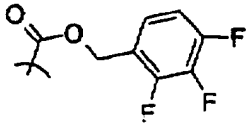
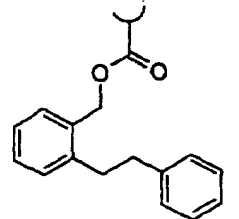
Preparado de modo similar a partir do Exemplo 58 foram:

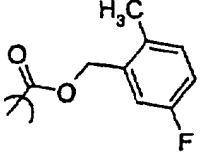
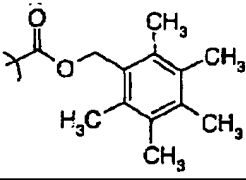
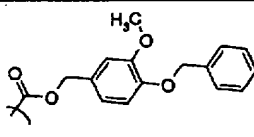
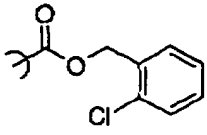
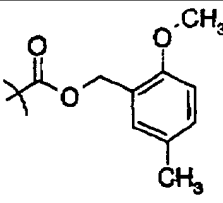
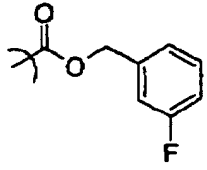
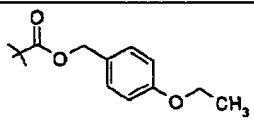


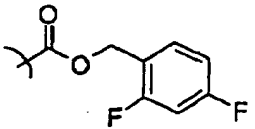
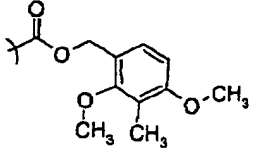
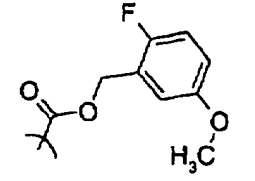
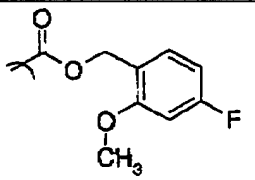
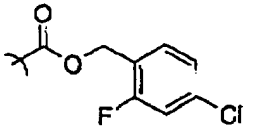
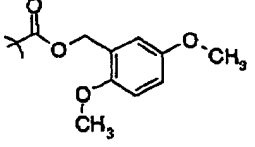
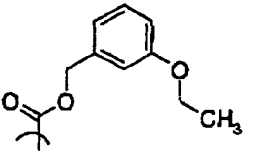
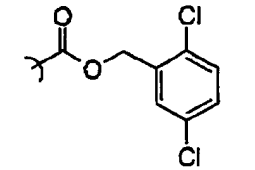
Ex. No.	R ⁶	Precursor	MH ⁺ Encontrado /Esperado	Rhip. Funct. ED ₁₀₀ mg/cm ²
257		Bifenil-4-ilmetanol	412,1 411,2	<=10
258		2,2-difeniletanol	426,0 425,0	<=10
259		(3,5-difluorfenil)- metanol	371,2 371,2	0,1
260		(4-clorofenil)- metanol	369,8 369,1	>0,03
261		{4-[(4-fluorbenzil) oxi]-fenil)-metanol	460,0 459,2	<=10
262		(2,4,5- trimetilfenil)-	334,0 333,2	>0,03

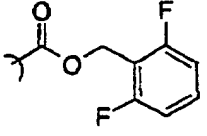
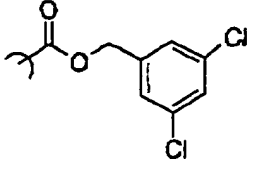
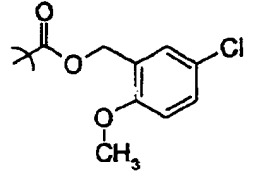
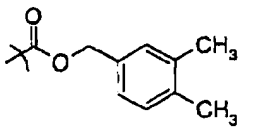
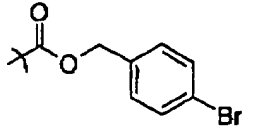
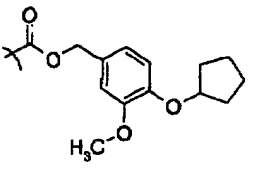
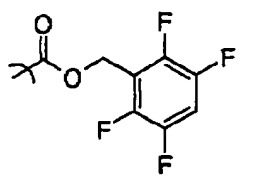
		metanol	decarboxil atos	
263		(2,4-dimetilfenil)- metanol	363,9 363,2	>0,03
264		1-naftilmetanol	342,1 341,2 decarboxil atos	0,03
265		Mesitilmetanol	334,0 333,2 decarboxil atos	<=10
266		[4-(1H-1,2,4- triazol-1-il)- fenil]metanol	-	>0,03
267		(4-ter-butilfenil)- metanol	348,1 347,2 decarboxil atos	<=10
268		(2-fluorfenil)- metanol	310,0 309,2 decarboxil atos	0,01
269		[4-(benziloksi)fenil] -metanol	-	<=10
270		(pentafluorfenil)- metanol	423,0 423,1	<=10

271		Bifenil-2-ilmetanol	-	<=10
272		(3-fenoxifenil)- metanol	384,0 383,2 decarboxil atos	<=10
273		(2,3,5- trifluorfenil)- metanol	389,1 389,1	>0,03
274		(2-cloro-4- fluorfenil)-metanol	-	>0,03
275		(4-flúor-3- metoxifenil)-metanol	383,9 383,2	>0,03
276		(2,6-diclorofenil)- metanol	403,9 403,1	>0,03
277		2-(4-ter-butilfenil) -etanol	406,0 405,3	>0,03
278		(2R)-2-fenilpropan- 1-ol	363,9 363,2	
279		2-mesitiletanol	392,0 391,2	>0,03
280		2-(4-clorofenil)- etanol	383,9 383,2	0,03
281		2-(4-isopropil-2- metil-fenil)-etanol	406,0 405,3	<=10
282		2-(4-metilfenil)-	364,0	<=10

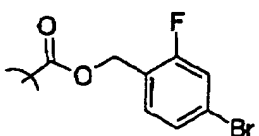
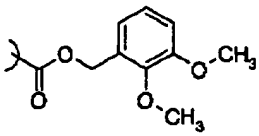
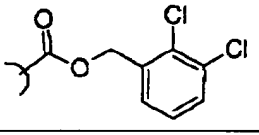
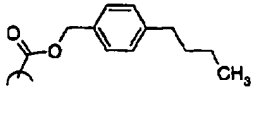
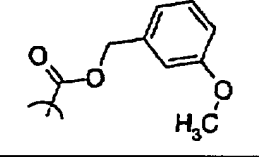
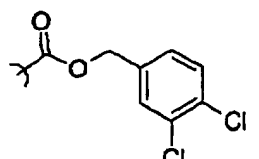
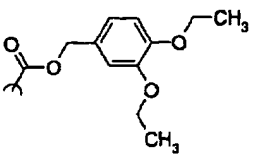
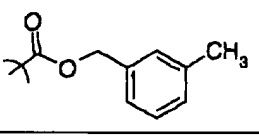
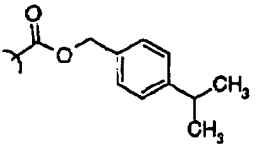
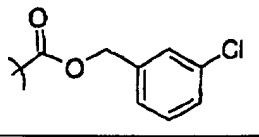
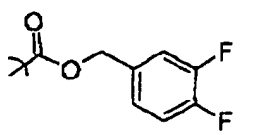
		etanol	363,2	
283		(1S)-1-fenilpropan- 1-ol	363,9 363,2	<=10
284		2-(2,5-dimetilfenil) -etanol	377,2 377,2	0,1
285		3-fenilpropan-1-ol	363,9 363,2	>0,03
286		(2S)-2-fenilpropan- 1-ol	363,2 363,2	0,03
287		2-(3-metilfenil)- etanol	363,9 363,2	>0,03
288		2-feniletanol	349,9 349,2	<=10
289		2-(2-metilfenil)- etanol	363,2 363,2	0,03
290		2-[2-(2- cloropirimidin-4-il) fenil]etanol	-	<=10
291		(2,3,4- trifluorfenil)- metanol	389,1 389,1	0,03
292		[2-(2-feniletil) fenil]-metanol	396,1 395,2 decarboxil atos	>0,03

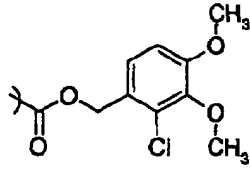
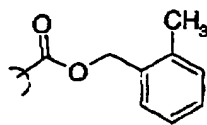
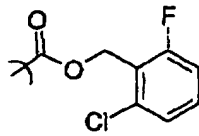
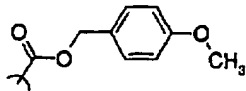
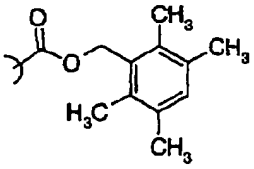
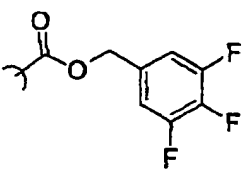
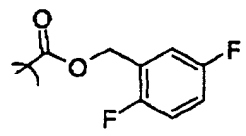
293		(5-flúor-2-metilfenil)-metanol	324,1 323,2 decarboxilatos	>0,03
294		(pentametilfenil)-metanol	-	>0,03
295		[4-(benziloxi)-3-metóxi-fenil]metanol	428,1 427,2 decarboxilatos	>0,03
296		(2-clorofenil)-metanol	326,0 325,1 decarboxilatos	>0,03
297		(2-metóxi-5-metilfenil)-metanol	336,1 335,2 decarboxilatos	<=10
298		(3-fluorfenil)-metanol	310,0 309,2 decarboxilatos	>0,03
299		(4-etoxifenil)-metanol	336,0 335,2 decarboxilatos	<=10

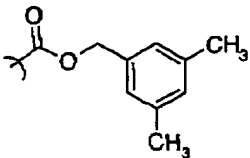
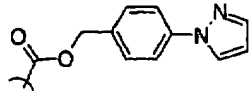
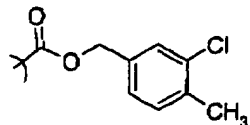
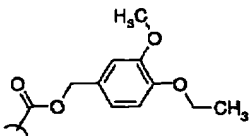
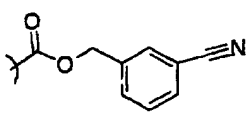
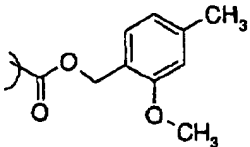
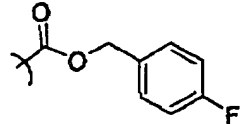
300		(2,4-difluorfenil)- metanol	-	>0,03
301		(2,4-dimetoxi-3- metil-fenil)-metanol	366,0 365,2 decarboxil atos	<=10
302		(2-flúor-5- metoxifenil)-metanol	339,9 339,2 decarboxil atos	>0,03
303		(4-flúor-2- metoxifenil)-metanol	340,0 339,2 decarboxil atos	>0,03
304		(4-cloro-2- fluorfenil)-metanol	-	<=10
305		(2,5-dimetoxifenil)- metanol	-	<=10
306		(3-etoxifenil)- metanol	335,9 335,2 decarboxil atos	>0,03
307		(2,5-diclorofenil)- metanol	359,9 359,1 decarboxil atos	>0,03

308		(2,6-difluorfenil)- metanol	328,0 327,2 decarboxil atos	>0,03
309		(3,5-diclorofenil)- metanol	359,9 359,1 decarboxil atos	>0,03
310		(5-cloro-2- metoxifenil)-metanol	355,9 355,1 decarboxil atos	>0,03
311		(3,4-dimetilfenil)- metanol	319,9 319,2 decarboxil atos	>0,03
312		(4-bromofenil)- metanol	369,9 369,1 decarboxil atos	<=10
313		[4-(ciclopentiloxi)- 3-metoxifenil] metanol	406,1 405,2 decarboxil atos	<=10
314		(2,3,5,6- tetrafluorfenil)- metanol	408,0 407,1 decarboxil atos	>0,03

315		(3-metóxi-4-metilfenil)-metanol	380,0 379,2	<=10
316		(4-metilfenil)-metanol	305,8 305,2 decarboxilatos	>0,03
317		4-(hidroximetil)-benzonitrila	361,0 360,2	<=10
318		(2-etoxifenil)-metanol	380,1 379,2	<=10
319		(2-flúor-5-metilfenil)-metanol	324,0 323,2 decarboxilatos	<=10
320		(2,5-difluor-4-metil-fenil)-metanol	385,2 385,2	<=0,03
321		(2,3,6-trifluorfenil)-metanol	389,9 389,1	>0,03
322		(2-metilbifenil-3-il)-metanol	426,0 425,2	<=10
323		(2-metoxifenil)-metanol	322,0 321,2 decarboxilatos	<=0,03

324		(4-bromo-2-fluorfenil)-metanol	431,9 431,1	>0,03
325		(2,3-dimetoxifenil)-metanol	396,0 395,2	>0,03
326		(2,3-diclorofenil)-metanol	403,9 403,1	>0,03
327		(4-butilfenil)-metanol	392,1 391,2	<=10
328		(3-metoxifenil)-metanol	365,9 365,2	<=10
329		(3,4-diclorofenil)-metanol	403,9 403,1	>0,03
330		(3,4-dietoxifenil)-metanol	380,1 379,2 decarboxilatos	<=10
331		(3-metilfenil)-metanol	350,1 349,2	>0,03
332		(4-isopropilfenil)-metanol	378,0 377,2	>0,03
333		(3-clorofenil)-metanol	369,9 369,1	>0,03
334		(3,4-difluorfenil)-metanol	327,8 327,2	>0,03

			Decarboxil atos	
335		(2-cloro-3,4- dimetoxi-fenil)- metanol	385,9 485,2 decarboxil atos	
336		(2-metilfenil)- metanol	349,9 349,1	>0,03
337		(2-cloro-6- fluorfenil)-metanol	387,1 387,1	<=0,03
338		(4-metoxifenil)- metanol	321,9 321,9 decarboxil atos	<=10
339		(2,3,5,6- tetrametilfenil)- metanol	391,1 391,2	<=10
340		(3,4,5- trifluorfenil)- metanol	345,1 345,1 decarboxil atos	>0,03
341		(2,5-difluorfenil)- metanol	327,1 327,2 decarboxil atos	>0,03

342		(3,5-dimetilfenil)- metanol	319,1 319,1 decarboxil atos	>0,03
343		[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-metanol	-	<=10
344		(3-cloro-4-metilfenil)-metanol	340,0 339,2 decarboxil atos	>0,03
345		(4-etóxi-3-metoxifenil)-metanol	365,1 339,2 decarboxil atos	>0,03
346		3-(hidroximetil)- benzonitrila	360,1 360,2	<=10
347		(2-metóxi-4-metilfenil)-metanol	335,2 335,2 decarboxil atos	>0,03
348		(4-fluorfenil)- metanol	309,1 309,2 decarboxil atos	<=0,03

Exemplo 257

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de Bifenil-4-ilmetila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,52 - 1,55 (3H), 2,23 - 2,30

(6H), 5,09 - 5,13 (2H), 6,50 - 6,52 (1H), 6,84 - 6,99 (2H), 7,35 - 7,39 (3H), 7,42 - 7,46 (2H), 7,57 - 7,58 (1H), 7,60 - 7,68 (4H).

Exemplo 258

5 2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2,2-Difeniletila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,48 - 1,56 (3H), 2,25 - 2,35 (6H), 4,40 - 4,47 (1H), 4,79 - 4,87 (2H), 5,00 - 5,05 (1H), 6,55 - 6,58 (1H), 6,82 - 6,88 (2H), 6,95 - 6,99 (1H), 7,19 - 10 7,21 (1H), 7,21 - 7,24 (2H), 7,29 - 7,39 (8H).

Exemplo 259

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 3,5-Difluorbenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,52 - 1,56 (3H), 2,22 - 2,24 (3H), 2,28 - 2,30 (3H), 5,02 - 5,10 (1H), 5,22 - 5,25 (1H), 15 5,32 - 5,37 (1H), 6,48 - 6,50 (1H), 6,84 - 7,00 (6H), 7,59 - 7,60 (1H).

Exemplo 260

20 2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 4-Clorobenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona); 1,53 - 1,56 (3H), 2,22 - 2,28 (6H), 5,02 - 5,07 (1H), 5,21 - 5,28 (2H), 6,48 - 6,51 (1H), 6,84 - 6,87 (1H), 6,97 - 6,99 (2H), 7,25 - 7,28 (2H), 7,36 - 7,39 (2H), 7,50 - 7,51 (1H).

25 Exemplo 261

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 4-[(4-Fluorbenzil)oxi]benzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,52 - 1,55 (3H), 2,22 - 2,30

(6H), 5,04 - 5,13 (3H), 5,19 - 5,20 (2H), 6,51 - 6,53 (1H), 6,82 - 6,86 (1H), 6,95 - 7,00 (4H), 7,11 - 7,20 (2H), 7,22 - 7,25 (2H), 7,45 - 7,46 (1H), 7,50 - 7,56 (2H).

Exemplo 262

5 2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2,4,5-Trimetilbenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,51 - 1,54 (3H), 2,15 - 2,17 (3H), 2,19 - 2,23 (6H), 2,23 - 2,25 (3H), 5,02 - 5,06 (1H), 5,17 - 5,20 (1H), 5,21 - 5,24 (1H), 6,48 - 6,51 (1H), 6,84 - 10 6,86 (1H), 8,96 - 6,99 (3H), 7,00 - 7,01 (1H), 7,46 - 7,48 (1H).

Exemplo 263

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2,4-dimetilbenzila

15 Exemplo 264

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 1-Naftilmetila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,46 - 1,51 (3H), 2,19 - 2,26 (6H), 5,04 - 5,10 (1H), 5,75 - 5,79 (2H), 6,52 - 6,55 (1H), 20 6,83 - 6,87 (1H), 6,90 - 6,96 (2H), 7,42 - 7,50 (3H), 7,53 - 7,58 (2H), 7,95 - 7,99 (2H), 8,00 - 8,03 (1H).

Exemplo 265

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de Mesitilmetila

25 Exemplo 266

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 4-(1H-1,2,4-Triazol-1-il)benzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,53 - 1,56 (3H), 2,22 - 2,24

(3H), 2,30 - 2,32 (3H), 5,03 - 5,08 (1H), 5,31 - 5,39 (2H), 6,49 - 6,52 (1H), 6,84 - 6,86 (1H), 6,97 - 7,00 (2H), 7,41 - 7,44 (2H), 7,56 - 7,58 (1H), 7,80 - 7,83 5 (2H), 8,13 - 8,14 (1H), 9,02 - 9,04 (1H).

5 Exemplo 267

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 4-ter-Butilbenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,28 - 1,33 (9H), 1,52 - 1,55 (3H), 2,22 - 2,28 (6H), 5,02 - 5,07 (1H), 5,20 - 5,22 (2H),
10 6,51 - 6,53 (1H), 6,84 - 8,88 (1H), 6,95 - 6,98 (2H), 7,20 - 7,23 (2H), 7,38 - 7,41 (2H), 7,50 - 7,51 (1H).

Exemplo 268

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2-Fluorbenzila

15 RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,54 (3H), 2,22 - 2,28 (6H), 5,02 - 5,07 (1H), 5,28 - 5,31 (1H), 5,37 - 5,40 (1H), 6,51 - 6,53 (1H), 6,83 - 6,8,5 (1H), 6,95 - 6,98 (2H), 7,16 - 7,20 (2H), 7,30 - 7,33 (1H), 7,40 - 7,43 (1H), 7,46 - 7,47 (1H).

20 Exemplo 269

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 4-(benziloxi)benzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,53 (3H), 2,24 - 2,29 (6H), 5,02 - 5,07 (1H), 5,11 - 5,13 (2H), 5,18 - 5,20 (2H),
25 6,48 - 6,50 (1H), 6,81 - 6,84 (1H), 6,94 - 7,00 (4H), 7,20 - 7,24 (2H), 7,33 - 7,41 (3H), 7,42 - 7,45 (3H).

Exemplo 270

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

carboxilato de Pentafluorbenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,53 (3H), 2,25 - 2,27 (3H), 2,29 - 2,31 (3H), 4,99 - 5,02 (1H), 5,38 - 5,41 (1H), 5,42 - 5,45 (1H), 6,40 - 6,42 (1H), 6,80 - 6,83 (1H), 6,90 - 6,92 (1H), 6,97 - 8,98 (1H), 7,46 - 7,47 (1H).

Exemplo 271

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de Bifenil-2-ilmetila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,53 (3H), 2,15 - 2,17 (3H), 2,19 - 2,21 (3H), 4,98 - 5,02 (1H), 5,19 - 5,21 (2H), 6,48 - 6,50 (1H), 6,85 - 6,95 (3H), 7,20 - 7,24 (2H), 7,30 - 7,38 (5H), 7,30 - 7,41 (2H), 7,41 - 7,44 (1H).

Exemplo 272

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 3-Fenoxibenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,54 - 1,57 (3H), 2,23 - 2,25 (3H), 2,28 - 2,30 (3H), 5,02 - 5,10 (1H), 5,20 - 5,27 (2H), 6,51 - 6,54 (1H), 6,83 - 6,85 (1H), 6,91 - 7,04 (7H), 7,13 - 7,17 (1H), 7,30 - 7,41 (3H), 7,49 - 7,50 (1H).

Exemplo 273

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2,3,5-Trifluorbenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,53 - 1,56 (3H), 2,22 - 2,25 (3H), 2,29 - 2,32 (3H), 5,00 - 5,05 (1H), 5,30 - 5,33 (1H), 5,40 - 5,43 (1H), 6,48 - 6,50 (1H), 6,82 - 6,85 (1H), 6,93 - 6,98 (3H), 7,25 - 7,29 (1H), 7,57 - 7,59 (1H).

Exemplo 274

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

carboxilato de 2-Cloro-4-fluorobenzil

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,53 (3H), 2,21 - 2,27 (6H), 5,02 - 5,06 (1H), 5,30 - 5,34 (1H), 5,36 - 5,40 (1H), 6,49 - 6,51 (1H), 6,84 - 6,86 (1H), 6,95 - 8,98 (2H), 7,09 - 7,12 (1H), 7,32 - 7,34 (1H), 7,39 - 7,41 (1H), 7,49 - 7,51 (1H).

Exemplo 275

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 4-Flúor-3-metoxibenzila

10 RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,53 (3H), 2,01 - 2,03 (3H), 2,21 - 2,25 (5H), 3,80 - 3,81 (3H), 5,05 - 5,10 (1H), 5,20 - 5,23 (2H), 6,47 - 6,49 (1H), 6,84 - 6,87 (2H), 6,95 - 6,98 (2H), 7,09 - 7,16 (2H), 7,49 - 7,51 (1H).

Exemplo 276

15 2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2,6-Diclorobenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,53 (3H), 2,20 - 2,26 (6H), 5,00 - 5,05 (1H), 5,70 - 5,72 (1H), 5,77 - 5,79 (1H), 6,47 - 6,49 (1H), 6,81 - 6,83 (1H), 6,95 - 6,98 (2H), 7,42 - 7,43 (1H), 7,49 - 7,52 (3H).

Exemplo 277

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2-(4-ter-Butilfenil)-etila

25 RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,23 - 1,27 (9H), 1,50 - 1,53 (3H), 2,23 - 2,30 (6H), 2,85 - 2,93 (2H), 4,38 - 4,42 (2H), 5,00 - 5,05 (1H), 6,54 - 6,56 (1H), 6,85 - 6,88 (1H), 6,91 - 6,95 (2H), 7,16 - 7,19 (2H), 7,35 - 7,38 (2H), 7,42 - 7,43 (1H).

Exemplo 278

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de (2R)-2-Fenilpropila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,22 - 1,26 (3H), 1,50 - 1,53 (3H), 2,25 - 2,27 (3H), 2,30 - 2,32 (3H), 3,12 - 3,18 (1H), 4,24 - 4,30 (2H), 5,00 - 5,06 (1H), 6,52 - 6,54 (1H), 6,85 - 6,90 (2H), 6,90 - 6,94 (1H), 7,20 - 7,25 (3H), 7,29 - 7,32 (2H), 7,37 - 7,39 (1H).

Exemplo 279

10 2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2-Mesitiletila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,53 - 1,55 (3H), 2,20 - 2,21 (3H), 2,24 - 2,26 (6H), 2,27 - 2,29 (3H), 2,36 - 2,38 (3H), 4,20 - 4,25 (2H), 5,01 - 5,06 (1H), 6,51 - 6,53 (1H), 6,80 - 6,81 (2H), 6,85 - 6,87 (1H), 6,95 - 6,99 (2H), 7,46 - 7,48 (1H).

Exemplo 280

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2-(4-Clorofenil)-etila

20 RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,53 (3H), 2,24 - 2,26 (3H), 2,26 - 2,28 (3H), 2,90 - 2,96 (2H), 4,40 - 4,50 (2H), 5,01 - 5,06 (1H), 6,52 - 6,54 (1H), 6,83 - 6,96 (3H), 7,20 - 7,23 (2H), 7,25 - 7,27 (2H), 7,39 - 7,40 (1H).

Exemplo 281

25 2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2-(4-isopropil-2-metilfenil)-etila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,19 - 1,26 (9H), 1,50 - 1,55 (3H), 2,25 - 2,29 (6H), 2,85 - 2,92 (1H), 3,04 - 3,15 (1H),

4,22 - 4,31 (2H), 5,00 - 5,10 (1H), 6,52 - 6,55 (1H), 6,82 - 6,96 (3H), 7,15 - 7,21 (4H), 7,38 - 7,39 (1H).

Exemplo 282

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
5 carboxilato de 2-(4-Metilfenil)-etila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,52 - 1,55 (3H), 2,25 - 2,28 (6H), 2,30 - 2,31 (3H), 2,84 - 2,89 (2H), 4,35 - 4,42 (2H), 5,01 - 5,09 (1H), 6,53 - 6,55 (1H), 6,82 - 6,87 (1H), 6,95 - 6,98 (2H), 7,06 - 7,09 (4H), 7,40 - 7,41 (1H).

10 Exemplo 283

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
carboxilato de 1-Fenilpropila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,89 - 0,93 (3H), 1,54 - 1,57 (3H), 1,79 - 1,84 (1H), 1,90 - 2,00 (1H), 2,30 - 2,36 (6H),
15 5,00 - 5,05 (1H), 5,60 - 5,64 (1H), 6,47 - 6,49 (1H), 6,89 - 6,93 (1H), 6,98 - 7,02 (2H), 7,19 - 7,21 (2H), 7,29 - 7,33 (3H), 7,60 - 7,61 (1H).

Exemplo 284

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
20 carboxilato de 2-(2,5-Dimetilfenil)-etila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,52 - 1,56 (3H), 2,20 - 2,25 (6H), 2,29 - 2,36 (6H), 2,81 - 2,94 (2H), 4,31 - 4,41 (2H), 5,00 - 5,05 (1H), 6,50 - 6,52 (1H), 6,84 - 6,98 (5H), 7,00 - 7,02 (1H), 7,42 - 7,43 (1H).

25 Exemplo 285

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
carboxilato de 3-fenilpropila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,53 (3H), 1,90 - 1,98

(2H), 2,23 - 2,25 (3H), 2,36 - 2,38 (3H), 2,60 - 2,64 (2H),
4,20 - 4,26 (2H), 5,04 - 5,08 (1H), 6,51 - 6,53 (1H), 6,85 -
6,88 (1H), 6,96 - 6,98 (2H), 7,16 - 7,19 (3H), 7,22 - 7,25
(2H), 7,46 - 7,48 (1H).

5 Exemplo 286

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
carboxilato de 2-Fenilpropila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,20 - 1,24 (3H), 1,51 - 1,55
(3H), 2,25 - 2,27 (3H), 2,32 - 2,34 (3H), 3,05 - 3,09 (1H),
10 4,25 - 4,39 (2H), 5,02 - 5,10 (1H), 6,51 - 6,53 (1H), 6,81 -
6,95 (3H), 7,19 - 7,22 (1H), 7,27 - 7,30 (4H), 7,37 - 7,38
(1H).

Análise CHN.

Previsto: %C = 76,21 , %H = 7,23, %N = 7,73.

15 Observado: %C = 76,07, %H = 7,24, %N = 7,63.

Exemplo 287

2-[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
carboxilato de 2-(3-Metilfenil)-etila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,53 (3H), 2,22 - 2,25
20 (8H), 2,32 - 2,35 (3H), 4,38 - 4,42 (2H), 5,01 - 5,05 (1H),
6,55 - 6,57 (1H), 6,85 - 6,88 (1H), 6,92 - 7,00 (3H), 7,00 -
7,05 (2H), 7,14 - 7,18 (1H), 7,40 - 7,41 (1H).

Exemplo 288

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
25 carboxilato de 2-Feniletila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,51 - 1,54 (3H), 2,26 - 2,28
(3H), 2,31 - 2,33 (3H), 2,90 - 2,95 (2H), 4,39 - 4,44 (2H),
5,02 - 5,06 (1H), 6,52 - 6,55 (1H), 6,85 - 6,95 (3H), 7,20 -

7,30 (5H), 7,39 - 7,40 (1H).

Exemplo 289

2 - [(1S)-1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2-(2-Metilfenil)-etila

5 RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,53 (3H), 2,27 - 2,30 (6H), 2,33 - 2,35 (3H), 2,85 - 2,99 (2H), 4,35 - 4,42 (2H), 5,02 - 5,09 (1H), 6,50 - 8,52 (1H), 6,84 - 6,87 (1H), 6,96 - 6,99 (2H), 7,10 - 7,19 (4H), 7,41 - 7,42 (1H).

Análise CHN.

10 Previsto: %C = 76,21, %H = 7,23, %N = 7,73.

Observado: %C = 76,22, %H = 7,22, %N = 7,66.

Exemplo 290

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2-[2-(2-Cloropirimidin-4-il)fenil]-etila

15 RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,54 (3H), 2,21 - 2,29 (6H), 3,10 - 3,20 (1H), 3,20 - 3,28 (1H), 4,40 - 4,50 (2H), 4,97 - 5,03 (1H), 6,50 - 6,52 (1H), 6,83 - 6,91 (3H), 7,18 - 7,29 (4H), 7,35 - 7,38 (1H), 7,40 - 7,42 (1H), 8,75 - 8,17 (1H).

20 Exemplo 291

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2,3,4-Trifluorbenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,53 (3H), 2,22 - 2,30 (6H), 5,01 - 5,07 (1H), 5,25 - 5,30 (1H), 5,39 - 5,41 (1H),
25 6,42 - 6,44 (1H), 6,81 - 6,85 (1H), 6,92 - 6,97 (2H), 7,16 - 7,20 (2H), 7,44 - 7,46 (1H).

Análise CHN.

Previsto: %C = 64,94, %H = 4,93, %N = 7,21.

Observado: %C = 64,90, %H = 4,93, %N = 7,21.

Exemplo 292

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2-(2-Feniletíl)benzila

5 RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,53 (3H), 2,21 - 2,25 (6H), 2,80 - 2,85 (2H), 2,90 - 2,95 (2H), 5,01 - 5,06 (1H), 5,20 - 5,24 (1H), 5,31 - 5,35 (1H), 6,49 - 6,52 (1H), 6,82 - 6,85 (1H), 6,94 - 6,97 (2H), 7,12 - 7,20 (4H), 7,20 - 7,26 (3H), 7,30 - 7,34 (2H), 7,46 - 7,47 (1H).

10 Exemplo 293

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 5-Flúor-2-metilbenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,53 (3H), 2,20 - 2,29 (9H), 5,01 - 5,06 (1H), 5,20 - 5,25 (1H), 5,31 - 5,35 (1H), 15 6,48 - 6,51 (1H), 6,82 - 6,85 (1H), 6,92 - 7,00 (2H), 7,00 - 7,05 (2H), 7,20 - 7,24 (1H), 7,56 - 7,58 (1H).

Exemplo 294

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de pentametilbenzila

20 RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,45 - 1,49 (3H), 2,00 - 2,02 (3H), 2,11 - 2,13 (6H), 2,18 - 2,22 (9H), 2,22 - 2,23 (3H), 4,98 - 5,02 (1H), 5,31 - 5,35 (1H), 5,40 - 5,43 (1H), 6,40 - 6,43 (1H), 6,81 - 6,84 (1H), 6,90 - 6,94 (2H), 7,43 - 7,45 (1H).

25 Exemplo 295

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 4-(Benziloxi)-3-metoxibenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,51 - 1,54 (3H), 2,21 - 2,27

(6H), 3,78 - 3,80 (3H), 5,04 - 5,11 (3H), 5,18 - 5,20 (2H), 6,50 6,53 (1H), 6,80 - 6,90 (2H), 6,90 - 7,00 (4H), 7,30 - 7,40 (3H), 7,43 - 7,46 (2H).

Exemplo 296

5 2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2-Clorobenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,61 - 1,54 (3H), 2,20 - 2,26 (6H), 5,04 - 5,09 (1H), 5,30 - 5,40 (2H), 6,50 - 8,53 (1H), 6,83 - 6,85 (1H), 6,96 - 7,00 (2H), 7,30 - 7,33 (2H), 7,39 - 10 7,41 (1H), 7,43 - 7,45 (1H), 7,54 - 7,55 (1H).

Exemplo 297

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2-Metoxila-5-metilbenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,53 (3H), 2,20 - 2,30 15 (9H), 3,78 - 3,80 (3H), 5,04 - 5,12 (1H), 5,20 - 5,27 (2H), 6,52 - 6,54 (1H), 6,85 - 6,90 (2H), 6,95 - 7,00 (2H), 7,00 - 7,02 (1H), 7,15 - 7,18 (1H), 7,42 - 7,44 (1H).

Exemplo 298

20 2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 3-Fluorbenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,51 - 1,54 (3H), 2,22 - 2,28 (6H), 5,02 - 5,07 (1H), 5,12 - 5,19 (2H), 6,49 - 6,51 (1H), 6,82 - 6,84 (1H), 6,96 - 7,00 (2H), 7,02 - 7,10 (3H), 7,36 - 7,40 (1H), 7,57 - 7,58 (1H).

25 Exemplo 299

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 4-Etoxibenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,37 - 1,40 (3H), 1,50 - 1,53

(3H), 2,23 - 2,28 (6H), 4,00 - 4,05 (2H), 5,03 - 5,07 (1H), 5,17 - 5,20 (2H), 6,49 - 6,51 (1H), 6,82 - 6,90 (3H), 6,95 - 6,99 (2H), 7,10 - 7,14 (2H), 7,44 - 7,46 (1H).

Exemplo 300

5 2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2,4-Difluorbenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,53 (3H), 2,22 - 2,27 (6H), 5,01 - 5,05 (1H), 5,21 - 5,24 (1H), 5,35 - 5,39 (1H), 6,43 - 6,45 (1H), 6,91 - 6,93 (1H), 6,95 - 7,00 (2H), 7,00 - 10 7,09 (2H), 7,37 - 7,40 (1H), 7,44 - 7,46 (1H).

Exemplo 301

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2,4-Dimetoxi-3-metilbenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,57 - 1,60 (3H), 2,09 - 2,11 15 (3H), 2,22 - 2,27 (6H), 3,71 - 3,73 (3H), 3,79 - 3,81 (3H), 4,45 - 4,54 (3H), 6,69 - 6,72 (1H), 6,89 - 6,91 (2H), 6,95 - 7,00 (3H), 7,10 - 7,12 (1H).

Exemplo 302

20 2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2-Flúor-5-metoxibenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,51 - 1,54 (3H), 2,22 - 2,27 (6H), 3,79 - 3,81 (3H), 5,02 - 5,07 (1H), 5,21 - 5,24 (1H), 5,26 - 5,29 (1H), 6,51 - 6,54 (1H), 6,83 - 6,86 (1H), 6,90 - 6,96 (4H), 7,03 - 7,06 (1H), 7,49 - 7,51 (1H).

25 Exemplo 303

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 4-Flúor-2-metoxibenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,51 - 1,54 (3H), 2,22 - 2,26

(6H), 3,80 - 3,81 (3H), 5,02 - 5,07 (1H), 5,19 - 5,22 (1H), 5,23 - 5,26 (1H), 6,49 - 6,52 (1H), 6,62 - 6,66 (1H), 6,80 - 6,90 (2H), 6,95 - 6,98 (2H), 7,21 - 7,24 (1H), 7,42 - 7,44 (1H).

5 Exemplo 304

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 4-Cloro-2-fluorbenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,51 - 1,54 (3H), 2,21 - 2,27 (6H), 5,01 - 5,05 (1H), 5,21 - 5,25 (1H), 5,35 - 5,39 (1H),
10 6,47 - 6,50 (1H), 6,82 - 6,86 (1H), 6,92 - 6,96 (2H), 7,20 - 7,22 (1H), 7,25 - 7,35 (2H), 7,47 - 7,49 (1H).

Exemplo 305

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2,5-Dimetoxibenzila

15 RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,53 (3H), 2,21 - 2,25 (6H), 3,72 - 3,76 (6H), 5,05 - 5,09 (1H), 5,20 - 5,24 (2H), 6,54 - 6,57 (1H), 6,82 - 6,93 (6H), 7,47 - 7,49 (1H).

Exemplo 306

20 2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 3-Etoxibenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,35 - 1,39 (3H), 1,52 - 1,55 (3H), 2,22 - 2,27 (6H), 4,00 - 4,04 (2H), 5,03 - 5,07 (1H), 5,20 - 5,24 (2H), 6,51 - 6,53 (1H), 6,80 - 6,89 (4H), 6,95 - 6,98 (2H), 7,20 - 7,24 (1H), 7,50 - 7,52 (1H).

25 Exemplo 307

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2,5-Diclorobenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,51 - 1,54 (3H), 2,21 - 2,27

(6H), 5,01 - 5,06 (1H), 5,30 - 5,34 (1H), 5,39 - 5,43 (1H), 6,50 - 6,53 (1H), 6,84 - 6,87 (1H), 6,92 - 6,97 (2H), 7,40 - 7,47 (3H), 7,48 - 7,50 (1H).

Exemplo 308

5 2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2,6-Difluorbenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,51 - 1,54 (3H), 2,21 - 2,27 (6H), 5,01 - 5,06 (1H), 5,32 - 5,36 (1H), 5,40 - 5,44 (1H), 6,50 - 6,53 (1H), 6,82 - 6,85 (1H), 6,90 - 6,95 (2H), 7,42 - 10 7,44 (1H), 7,50 - 7,55 (1H).

Exemplo 309

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 3,5-Diclorobenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,51 - 1,54 (3H), 2,22 - 2,24 (3H), 2,27 - 2,30 (3H), 5,01 - 5,06 (1H), 5,20 - 5,24 (1H), 15 5,31 - 5,35 (1H), 6,50 - 6,53 (1H), 6,85 - 6,88 (1H), 6,95 - 6,99 (2H), 7,29 - 7,31 (1H), 7,42 - 7,44 (1H), 7,57 - 7,59 (1H).

Exemplo 310

20 2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 5-Cloro-2-metoxibenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,51 - 1,54 (3H), 2,21 - 2,27 (6H), 3,79 - 3,81 (3H), 5,03 - 5,09 (1H), 5,20 - 5,23 (1H), 5,27 - 5,30 (1H), 6,51 - 6,53 (1H), 6,84 - 6,86 (1H), 6,90 - 25 6,94 (2H), 7,00 - 7,03 (1H), 7,21 - 7,23 (1H), 7,35 - 7,38 (1H), 7,50 - 7,51 (1H).

Exemplo 311

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

carboxilato de 3,4-Dimetilbenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,51 - 1,54 (3H), 2,20 - 2,25 (6H), 2,26 - 2,30 (6H), 5,05 - 5,10 (1H), 5,17 - 5,21 (2H), 6,50 - 6,53 (1H), 6,83 - 6,85 (1H), 6,95 - 6,97 (2H), 8,98 - 7,03 (2H), 7,05 - 7,08 (1H), 7,44 - 7,46 (1H).

Exemplo 312

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 4-Bromobenzila

10 RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,53 (3H), 2,22 - 2,29 (6H), 5,01 - 5,06 (1H), 5,20 - 5,29 (2H) 6,43 - 6,45 (1H), 6,83 - 6,86 (1H), 6,95 - 6,99 (2H), 7,09 - 7,11 (2H), 7,49 - 7,53 (3H).

Exemplo 313

15 2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 4-(Ciclopentiloxi)-3-metoxibenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,51 - 1,54 (3H), 1,58 - 1,62 (2H), 1,70 - 1,81 (4H), 1,82 - 1,89 (2H), 2,22 - 2,28 (6H), 3,75 - 3,77 (3H), 4,80 - 4,83 (1H), 5,06 - 5,10 (1H), 5,17 - 5,19 (2H), 6,50 - 6,53 (1H), 6,80 - 6,90 (3H), 6,93 - 6,98 (3H), 7,47 - 7,46 (1H).

Exemplo 314

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2,3,5,6-Tetrafluorbenzila

25 RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,51 - 1,54 (3H), 2,22 - 2,28 (6H), 5,00 - 5,05 (1H), 5,39 - 5,43 (1H), 5,45 - 5,48 (1H), 6,42 - 6,45 (1H), 6,80 - 6,83 (1H), 6,89 - 6,91 (1H), 6,95 - 6,97 (1H), 7,47 - 7,48 (1H), 7,59 - 7,63 (1H).

Exemplo 315

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
carboxilato de 3-Metóxi-4-metilbenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,51 - 1,54 (3H), 2,07 - 2,09
 5 (3H), 2,22 - 2,28 (6H), 3,78 - 3,80 (3H), 5,04 - 5,09 (1H),
 5,20 - 5,22 (2H), 6,50 - 8,53 (1H), 6,78 - 6,80 (1H), 6,82 -
 6,88 (2H), 6,95 - 6,98 (2H), 7,18 - 7,20 (1H), 7,50 - 7,51
 (1H).

Exemplo 316

10 2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
carboxilato de 4-Metilbenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,51 - 1,55 (3H), 2,22 - 2,30
 (9H), 5,02 - 5,06 (1H), 5,20 - 5,23 (2H), 6,60 - 6,53 (1H),
 6,83 - 6,86 (1H), 6,95 - 6,98 (2H), 7,15 - 7,19 (3H), 7,45 -
 15 7,46 (1H).

Exemplo 317

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
carboxilato de 4-Cianobenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,53 (3H), 2,21 - 2,28
 20 (6H), 5,02 - 5,08 (1H), 5,35 - 5,42 (2H), 6,49 - 6,52 (1H),
 6,88 - 6,92 (1H), 6,97 - 7,00 (2H), 7,40 - 7,43 (2H), 7,58 -
 7,59 (1H), 7,70 - 7,73 (2H).

Exemplo 318

25 2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
carboxilato de 2-Etoxibenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,20 - 1,26 (3H), 1,50 - 1,53
 (3H), 2,20 - 2,24 (6H), 3,97 - 4,03 (2H), 5,05 - 5,13 (1H),
 5,21 - 5,24 (1H), 5,33 - 5,36 (1H), 6,53 - 6,55 (1H), 6,82 -

6,89 (2H), 8,92 - 6,98 (3H), 7,19 - 7,21 (1H), 7,30 - 7,33 (1H), 7,46 - 7,47 (1H).

Exemplo 319

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2-Flúor-5-metilbenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,54 (3H), 2,22 - 2,31 (9H), 5,02 - 5,10 (1H), 5,20 - 5,23 (1H), 5,31 - 5,34 (1H), 6,50 - 6,52 (1H), 6,82 - 8,86 (1H), 6,94 - 8,98 (2H), 7,00 - 7,04 (1H), 7,10 - 7,13 (1H), 7,20 - 7,24 (1H), 7,45 - 7,46 (1H).

Exemplo 320

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2,5-Difluor-4-metilbenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,54 (3H), 2,22 - 2,31 (9H), 5,01 - 5,06 (1H), 5,20 - 5,24 (1H), 5,30 - 5,33 (1H), 6,46 - 6,48 (1H), 6,82 - 6,99 (3H), 7,00 - 7,10 (2H), 7,49 - 7,53 (1H).

Exemplo 321

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2,3,6-Trifluorbenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,51 - 1,54 (3H), 2,21 - 2,28 (6H), 5,01 - 5,06 (1H), 5,36 - 5,39 (1H), 5,41 - 5,45 (1H), 6,44 - 6,46 (1H), 6,81 - 6,85 (1H), 6,93 - 6,98 (2H), 7,05 - 7,08 (1H), 7,40 - 7,45 (2H).

Exemplo 322

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de (2-Metilbifenil-3-il)-metila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,54 (3H), 2,17 - 2,18

(3H), 2,21 - 2,26 (6H), 5,0,5 - 5,11 (1H), 5,36 - 5,41 (2H), 6,50 - 6,52 (1H), 6,85 - 6,88 (1H), 6,93 - 6,98 (2H), 7,20 - 7,32 (5H), 7,38 - 7,40 (1H), 7,41 - 7,45 (2H) 7,56 - 7,57 (1H).

5 Exemplo 323

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2-Metoxibenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,54 (3H), 2,22 - 2,29 (8H), 3,79 - 3,80 (3H), 5,03 - 5,11 (1H), 5,20 - 5,30 (2H),
10 6,51 - 6,53 (1H), 6,82 - 6,85 (4H), 7,00 - 7,02 (1H), 7,18 - 7,20 (1H), 7,33 - 7,38 (1H), 7,45 - 7,46 (1H).

Exemplo 324

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 4-Bromo-2-fluorbenzila

15 RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,51 - 1,55 (3H), 2,21 - 2,27 (6H), 5,01 - 5,06 (1H), 5,22 - 5,26 (1H), 5,32 - 5,36 (1H), 6,45 - 6,47 (1H), 6,82 - 6,85 (1H), 6,95 - 6,98 (2H), 7,20 - 7,23 (1H), 7,35 - 7,38 (1H), 7,40 - 7,43 (1H), 7,51 - 7,53 (1H).

20 Exemplo 325

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2,3-Dimetoxibenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,52 - 1,55 (3H), 2,22 - 2,27 (6H), 3,69 - 3,70 (3H), 3,83 - 3,84 (3H), 5,04 - 5,09 (1H),
25 5,24 - 5,27 (2H), 6,51 - 6,53 (1H), 6,79 - 6,81 (1H), 6,84 - 6,87 (1H), 6,95 - 6,98 (2H), 7,00 - 7,06 (2H), 7,45 - 7,46 (1H).

Exemplo 326

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2,3-diclorobenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,54 - 1,57 (3H), 2,21 - 2,26 (6H), 5,02 - 5,08 (1H), 5,35 - 5,40 (1H), 5,41 - (1H), 6,47
5 - 6,49 (1H), 6,84 - 6,87 (1H), 6,97 - 7,00 (2H), 7,21 - 7,23 (1H), 7,30 - 7,33 (1H), 7,57 - 7,58 (1H), 7,58 - 7,59 (1H).

Exemplo 327

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 4-Butilbenzila

10 RNM-¹H (d₆-Acetona): 0,88 - 0,94 (3H), 1,30 - 1,40 (2H), 1,50 - 1,61 (5H), 2,23 - 2,26 (6H) 2,80 - 2,83 (2H), 5,02 - 5,10 (1H), 5,20 - 5,21 (2H), 6,50 - 6,52 (1H), 6,83 - 6,86 (1H), 6,95 - 6,99 (2H), 7,17 - 7,20 15 (4H), 7,47 - 7,48 (1H).

15 Exemplo 328

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 3-Metoxibenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,54 (3H), 2,22 - 2,27 (6H), 3,88 - 4,00 (3H), 5,04 - 5,09 (1H), 5,21 - 5,23 (2H),
20 6,52 - 6,54 (1H), 6,81 - 6,90 (4H), 8,95 - 6,99 (2H), 7,21 - 7,25 (1H), 7,46 - 7,47 (1H).

Exemplo 329

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 3,4-Diclorobenzila

25 RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,53 - 1,56 (3H), 2,23 - 2,28 (6H), 5,02 - 8,08 (1H), 5,20 - 5,24 (1H), 5,27 - 5,31 (1H), 6,44 - 6,46 (1H), 6,84 - 6,87 (1H), 6,98 - 6,99 (2H), 7,20 - 7,22 (1H), 7,50 - 7,56 (3H).

Exemplo 330

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
carboxilato de 3,4-Dietoxibenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,31 - 1,39 (6H), 1,50 - 1,55
 5 (3H), 2,22 - 2,28 (6H), 3,96 - 4,07 (4H), 5,03 - 5,09 (1H),
 5,17 - 5,18 (2H), 6,52 - 6,54 (1H), 6,80 - 8,90 (3H), 6,95 -
 7,00 (3H), 7,4,5 7,46 (1H).

Exemplo 331

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
 10 carboxilato de 3-Metilbenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,53 - 1,56 (3H), 2,23 - 2,30
 (9H), 5,04 - 5,09 (1H), 5,20 - 5,24 (2H), 6,49 - 6,51 (1H),
 6,84 - 6,87 (1H), 6,95 - 6,98 (2H), 7,05 - 7,10 (2H), 7,15 -
 7,18 (1H), 7,20 - 7,23 (1H), 7,48 - 7,49 (1H).

15 Exemplo 332

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
carboxilato de 4-isopropilbenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,20 - 1,24 (6H), 1,52 - 1,55
 (3H), 2,23 - 2,28 (6H), 5,03 - 5,08 (1H), 5,20 - 5,22 (2H),
 20 6,49 - 6,51 (1H), 6,83 - 6,86 (1H), 6,96 - 6,99 (2H), 7,20 -
 7,24 (4H), 7,50 - 7,51 (1H).

Exemplo 333

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
carboxilato de 3-Clorobenzila

25 RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,52 - 1,55 (3H), 2,22 - 2,24
 (3H), 2,27 - 2,29 (3H), 5,02 - 5,07 (1H), 5,21 - 5,30 (2H),
 6,49 - 6,51 (1H), 6,85 - 6,88 (1H), 6,95 - 6,99 (2H), 7,20 -
 7,22 (1H), 7,35 - 7,39 (3H), 7,57 - 7,58 (1H).

Exemplo 334

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
carboxilato de 3,4-Difluorbenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,52 - 1,55 (3H), 2,22 - 2,24
 5 (3H), 2,28 - 2,30 (3H), 5,02 - 5,07 (1H), 5,20 - 5,24 (1H),
 5,25 - 5,29 (1H), 6,44 - 6,46 (1H), 6,8,3 - 6,86 (1H), 6,95
 - 6,99 (2H), 7,09 - 7,12 (1H), 7,21 - 7,28 (2H), 7,56 - 7,57
 (1H).

Exemplo 335

10 2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
carboxilato de 2-Cloro-3,4-dimetoxibenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,52 - 1,55 (3H), 2,22 - 2,26
 (6H), 3,80 - 3,81 (3H), 3,90 - 3,92 (3H), 5,02 - 5,06 (1H),
 5,21 - 5,29 (2H), 6,49 - 6,51 (1H), 6,85 - 6,89 (1H), 6,94 -
 15 7,00 (3H), 7,09 - 7,12 (1H), 7,44 - 7,48 (1H).

Exemplo 336

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
carboxilato de 2-Metilbenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,51 - 1,54 (3H), 2,20 - 2,29
 20 (9H), 5,02 - 5,07 (1H), 5,21 - 5,25 (1H), 5,29 - 5,34 (1H),
 6,48 - 6,51 (1H), 6,84 - 6,89 (2H), 6,90 - 6,96 (2H), 7,16 -
 7,25 (3H), 7,50 - 7,51 (1H).

Exemplo 337

25 2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
carboxilato de 2-Cloro-6-fluorobenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,54 (3H), 2,21 - 2,25
 (6H), 5,01 - 5,06 (1H), 5,39 - 5,67 (2H), 6,49 - 6,52 (1H),
 6,82 - 6,87 (1H), 6,90 - 6,95 (2H), 7,19 - 7,24 (1H), 7,35 -

7,38 (1H), 7,4,3 - 7,44 (1H), 7,50 - 7,56 (1H).

Exemplo 338

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 4-Metoxibenzila

5 RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,54 (3H), 2,24 - 2,29 (6H), 3,80 - 3,81 (3H), 5,02 - 5,10 (1H), 5,19 - 5,20 (2H), 6,50 - 6,53 (1H), 6,83 - 6,90 (3H), 6,95 - 6,99 (2H), 7,20 - 7,23 (2H), 7,43 - 7,44 (1H).

Exemplo 339

10 2 - [(1S)-1-(2-,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2,3,5,6-Tetrametilbenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,44 - 1,47 (3H), 2,02 - 2,06 (3H), 2,09 - 2,12 (6H), 2,19 - 2,23 (9H), 4,98 - 5,03 (1H), 5,33 - 5,35 (1H), 5,30 - 5,03 (1H), 6,40 - 6,42 (1H), 6,80 - 15 6,84 (1H), 6,90 - 6,94 (2H), 7,00 - 7,01 (1H), 7,43 - 7,44 (1H).

Exemplo 340

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 3,4,5-Trifluorbenzila

20 RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,52 - 1,54 (3H), 2,22 - 2,24 (3H), 2,29 - 2,31 (3H), 5,02 - 5,08 (1H), 5,20 - 5,24 (1H), 5,30 - 5,34 (1H), 6,45 - 6,47 (1H), 6,83 - 6,86 (1H), 6,93 - 6,97 (2H), 7,10 - 7,16 (2H), 7,57 - 7,58 (1H).

Exemplo 341

25 2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2,5-Difluorbenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,52 - 1,55 (3H), 2,22 - 2,28 (6H), 5,02 - 5,09 (1H), 6,23 - 5,26 (1H), 5,36 - 5,40 (1H),

6,50 - 6,52 (1H), 6,82 - 6,86 (1H), 6,92 - 6,96 (2H), 7,05 - 7,10 (1H), 7,19 - 7,23 (2H), 7,51 - 7,52 (1H).

Exemplo 342

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
5 carboxilato de 3,5-Dimetilbenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,53 (3H), 2,22 - 2,31 (12H), 5,05 - 5,15 (1H), 5,18 - 5,20 (2H), 6,52 - 6,54 (1H), 6,87 - 6,90 (3H), 6,95 - 6,98 (3H), 7,50 - 7,51 (1H).

Exemplo 343

10 2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
carboxilato de 4-(1H-Pirazol-1-il)benzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,51 - 1,54 (3H), 2,22 - 2,28 (6H), 5,05 - 5,14 (1H), 5,25 - 5,31 (2H) 6,43 - 6,45 (2H), 6,83 - 6,86 (1H), 6,96 - 6,99 (2H), 7,39 - 7,42 (2H), 7,53 -
15 7,54 (1H), 7,69 - 7,70 (1H), 7,80 - 7,83 (2H), 8,35 - 8,36 (1H).

Exemplo 344

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
carboxilato de 3-Cloro-4-metilbenzila

20 RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,53 (3H), 2,21 - 2,33 (9H), 5,02 - 5,10 (1H), 5,20 - 5,27 (2H), 6,47 - 6,49 (1H), 6,83 - 6,86 (1H), 6,94 - 6,97 (2H), 7,10 - 7,21 (2H), 7,33 - 7,36 (1H), 7,51 - 7,53 (1H).

Exemplo 345

25 2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
carboxilato de 4-Etóxi-3-metoxibenzila

Exemplo 346

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

carboxilato de 3-Cianobenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,51 - 1,54 (3H), 2,22 - 2,28 (6H), 5,02 - 5,09 (1H), 5,28 - 5,31 (1H), 5,38 - 5,41 (1H), 6,43 - 8,45 (1H), 6,84 - 6,86 (1H), 6,95 - 6,98 (2H), 7,55 - 7,60 (3H), 7,61 - 7,63 (1H), 7,85 - 7,88 (1H).

Exemplo 347

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2-Metóxi-4-metilbenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,53 (3H), 2,21 - 2,25 (6H), 2,32 - 2,34 (3H), 3,78 - 3,79 (3H), 5,06 - 5,11 (1H), 5,19 - 5,25 (2H), 6,50 - 6,53 (1H), 6,72 - 6,74 (1H), 6,81 - 6,90 (2H), 6,93 - 6,97 (2H), 7,05 - 6,08 (1H), 7,42 - 7,43 (1H).

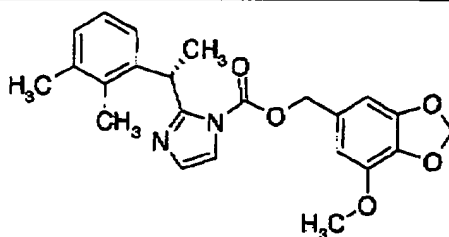
Exemplo 348

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 4-Fluorbenzila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,54 (3H), 2,23 - 2,27 (6H), 5,01 - 5,06 (1H), 5,21 - 5,29 (2H), 6,47 - 6,49 (1H), 6,82 - 6,85 (1H), 6,95 - 6,98 (2H), 7,05 - 7,11 (2H), 7,32 - 7,38 (2H), 7,48 - 7,50 (1H).

Exemplo 349

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de (7-Metóxi-1,3-benzodioxol-5-il)-metila



A uma mistura do composto do Exemplo 1 (180 mg,

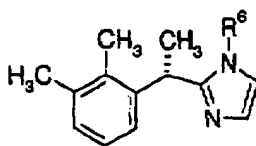
0,90 mmol) e piridina (146 μ L, 1,80 mmol) em acetonitrila anidra (3 mL), a 0°C e sob nitrogênio, foi acrescentado difosgênio (54 μ L, 89 mg, 0,45 mmol). A mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada por 10 min, antes da adição de (7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)-metanol (137 mg, 0,75 mmol) em acetonitrila (1 mL), por meio de seringa. A mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 30 min e em seguida filtrada. O filtrado foi purificado por cromatografia líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, 150 mm x 22-4 mm LUNA C18(2) coluna 5 μ m, 20 mL / min) usando um gradiente água:acetonitrila [15:85 a 98:2]. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para produzir o composto título (20 mg).

Experimental MH^+ 365,9 (minus 44); esperado 409,2 ou 365,2.

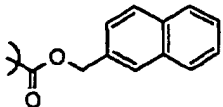
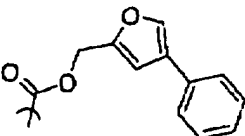
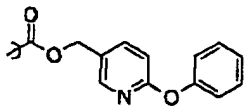
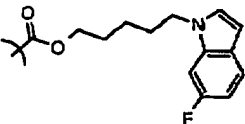
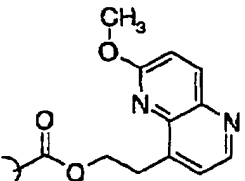
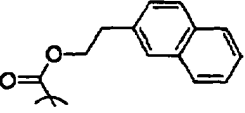
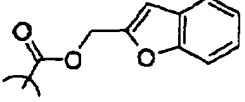
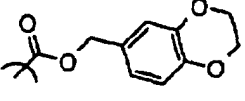
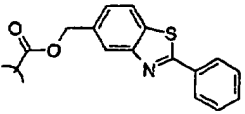
RNM- ^1H (d_6 -Acetona): 1,50 - 1,54 (3H), 2,24 - 2,32 (6H), 3,80 - 3,81 (3H), 5,05 - 6,12 (1H), 5,15 - 5,18 (2H), 6,00 - 6,01 (2H), 6,50 - 6,53 (2H), 6,63 - 6,64 (1H), 6,82 - 6,86 (1H), 6,95 - 6,97 (2H), 7,49 - 7,50 (1H).

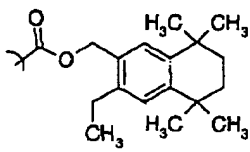
Rhip. Funct. ED_{100} mg/cm ^{2} = 0,03.

Preparado de modo similar a partir do Exemplo 58
foram:



Ex. No.	R ^{6}	Precursor	MH $^+$ Encontrado	Rhip. Funct. ED_{100} mg/cm ^{2}

			/Esperado	
350		2-naftilmetanol	385,9 385,2	<=10
351		(4-fenil-2-furil)- metanol	-	>0,03
352		(6-fenoxipiridin-3-il)- metanol	428,9 428,2	<=10
353		5-(6-flúor-1H-indol- 1-il)pentan-1-ol	449,0 448,2	>0,03
354		2-(6-metóxi-1,5- naftiridin-4-il)- etanol	432,0 431,2	<=10
355		2-(2-naftil)-etanol	399,9 399,2	<=10
356		1-benzofuran-2- ilmetanol	331,8 331,2 decarboxila tos	0,1
357		2,3-diidro-1,4- benzodioxin-6-il- metanol	350,0 331,2 decarboxila tos	>0,03
358		(2-fenil-1,3- benzotiazol-5-il)- metanol	469,0 468,2	<=10

359		(3-etil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftalen-2-il)-metanol	430,1 429,3 decarboxila tos	<=10

Exemplo 350

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2-Naftilmetila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,53 - 1,56 (3H), 2,20 - 2,22 (3H), 2,26 - 2,28 (3H), 5,05 - 5,12 (1H), 5,40 - 5,45 (2H), 6,51 - 6,53 (1H), 6,85 - 6,96 (3H), 7,18 - 7,21 (1H), 7,51 - 7,56 (3H), 7,80 - 7,81 (1H), 7,83 - 7,95 (3H).

Exemplo 351

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de (4-Fenil-2-furil)-metila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,48 - 1,56 (3H), 2,20 - 2,30 (6H), 4,42 - 4,51 (1H), 4,80 - 4,86 (2H), 6,49 - 6,53 (2H), 6,85 - 7,01 (10H).

Exemplo 352

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de (6-Fenoxipiridin-3-il)-metila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,51 - 1,54 (3H), 2,23 - 2,29 (6H), 5,01 - 5,10 (1H), 5,20 - 5,30 (2H), 6,44 - 6,47 (1H), 6,84 - 6,88 (1H), 6,90 - 6,98 (3H), 7,12 - 7,15 (2H), 7,20 - 7,24 (1H), 7,40 - 7,46 (2H), 7,50 - 7,51 (1H), 7,65 - 7,67 (1H), 8,10 - 8,12 (1H).

Exemplo 353

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 5-(6-Flúor-1H-indol-1-il)pentila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,22 - 1,28 (2H), 1,52 - 1,55 (3H), 1,60 - 1,66 (2H), 1,80 - 1,85 (2H), 2,24 - 2,25 (3H), 2,35 - 2,37 (3H), 4,16 - 4,26 (4H), 5,01 - 5,06 (1H), 5,40 - 6,42 (1H), 6,51 - 6,53 (1H), 6,80 - 6,90 (2H), 6,96 - 6,99 (2H), 7,19 - 7,21 (1H), 7,22 - 7,23 (1H), 7,40 - 7,41 (1H), 7,49 - 7,52 (1H).

Exemplo 354

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2-(6-Metoxila-1,5-naftiridin-4-il)-etila

10 RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,43 - 1,46 (3H), 2,21 - 2,26 (6H), 3,42 - 3,60 (2H), 4,00 - 4,01 (3H), 4,61 - 4,75 (2H), 4,92 - 4,97 (1H), 6,51 - 6,53 (1H), 6,82 - 6,95 (3H), 7,08 - 7,10 (1H), 7,29 - 7,30 (1H), 7,42 - 7,44 (1H), 8,20 - 8,23 (1H), 8,61 - 8,63 (1H).

15 Exemplo 355

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2-(2-Naftil)-etila

20 RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,52 - 1,55 (3H), 2,24 - 2,30 (6H), 3,10 - 3,15 (2H), 4,45 - 4,60 (2H), 5,00 - 5,07 (1H), 8,52 - 6,55 (1H), 6,82 - 6,95 (3H), 7,39 - 7,49 (4H), 7,71 - 7,72 (1H), 7,80 - 7,87 (3H).

Exemplo 356

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 1-Benzofuran-2-ilmetila

25 RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,52 - 1,56 (3H), 2,21 - 2,23 (3H), 2,30 - 2,32 (3H), 5,03 - 5,10 (1H), 5,39 - 5,42 (2H), 6,45 - 6,47 (1H), 6,81 - 6,08 (4H), 7,21 - 7,24 (1H), 7,30 - 7,34 (1H), 7,45 - 7,51 (2H), 7,62 - 7,64 (1H).

Exemplo 357

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 2,3-Diidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,51 - 1,54 (3H), 2,24 - 2,29 (6H), 4,21 - 4,24 (4H), 5,03 - 5,11 (3H), 6,50 - 6,53 (1H), 6,78 - 6,80 (2H), 6,82 - 6,68 (2H), 6,96 - 6,99 (2H), 7,46 - 7,48 (1H).

Exemplo 358

2 - [(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de (2-Fenil-1,3-benzotiazol-5-il)-metila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,51 - 1,54 (3H), 2,21 - 2,22 (3H), 2,27 - 2,28 (3H), 5,02 - 5,09 (1H), 5,20 - 5,28 (2H), 6,50 - 6,52 (1H), 6,82 - 6,98 (3H), 7,36 - 7,39 (1H), 7,58 - 7,61 (4H), 8,00 - 8,05 (2H), 8,14 - 8,18 (2H).

Exemplo 359

2 - [(1S)-1-(2,3-dime.hilfenvDetil)-1H-imidazol-1-carboxilato de (3-Etil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftalen-2-il)-metila

RNM-¹H (d₆-Acetona): 1,09 - 1,15 (3H), 1,20 - 1,30 (12H), 1,50 - 1,54 (3H), 1,64 - 1,86 (4H), 2,20 - 2,29 (6H), 2,50 - 2,60 (2H), 5,04 - 5,10 (1H), 5,22 - 5,24 (2H), 6,52 - 6,55 (1H), 6,81 - 6,84 (1H), 6,92 - 6,95 (2H), 7,20 - 7,21 (1H), 7,37 - 7,38 (1H), 7,44 - 7,4,5 (1H).

PREPARAÇÕESPreparação 1

2-[1-(2,3-Dimetilfenil)vinil]-1H-imidazol

O composto da Preparação 13 (80 mg, 0,37 mmol) foi agitado a 50 °C em cloreto de tionila (2 mL) por 1 h. A

reação foi resfriada rapidamente em água congelada (5 mL) e em seguida tornada básica com solução aquosa diluída de hidróxido de sódio. A fase aquosa foi em seguida extraída com diclorometano (2 x 10 mL). Os extratos combinados foram
5 secados (MgSO_4) e concentrados em vácuo para produzir o composto título (72 mg).

Síntese Alternativa

Uma solução de cloreto de tionila (37 mL, 498 mmol) em acetonitrila (200 mL) foi acrescentado ao composto
10 da Preparação 13 (48,90 g, 226 mmol). Uma solução resultante foi agitada na temperatura ambiente por 2 h, em seguida derramada em gelo/água (600 mL), tempo durante o qual a temperatura interna foi mantida a $< 25^\circ\text{C}$. A mistura reacional foi em seguida neutralizada pela adição de solução
15 aquosa de hidróxido de sódio (4N) enquanto mantendo a temperatura a $< 35^\circ\text{C}$. A mistura foi ajustada a pH 6, e a suspensão obtida foi filtrada na temperatura ambiente. O sólido bege cristalino obtido foi lavado com água (100 mL) e
20 g). secado em vácuo a 60°C para produzir o composto título (3₀₋₆ g).

Experimental MH^+ 199,2; esperado 199,1.

Síntese Alternativa

A uma solução do composto da Preparação 195 (1,0 kg, 3,25 mol) em 2-propanol (10 L) foi acrescentado paládio
25 (10 %p em carvão, 100,0 g) e a mistura reacional foi aquecida a 60°C sob uma atmosfera de hidrogênio 310,2-413,7 kPa (45-60 psi) por 24 h. A mistura foi resfriada e filtrada através de Hyflo Super Cel®, lavando abundantemente com 2-

propanol (2 x 250 mL). O filtrado foi concentrado em vácuo e diluído com acetonitrila (1300 mL) e agitada para produzir uma solução. A esta solução, foi em seguida acrescentado ácido sulfúrico gota a gota (conc, 1-2L). A mistura
5 reacional foi agitada a 55 °C por 18 h. A mistura foi resfriada a -5°C, resfriada rapidamente com água (12,5 L), e ajustado a pH 10 pela adição de solução aquosa de hidróxido de sódio (50%). O sólido resultante foi coletado por filtração, repulpado com água (15,0 L) filtrado, lavado com
10 água (2,5 L) e secado em vácuo a 50°C para produzir o composto título (0,413kg, pureza por HPLC 99,90%).

Preparação 2

2-[1-(2,3-Difluorfenil)vinil-1H-imidazol

Uma solução do composto da Preparação 14 (240 mg, 1,1 mmol) e cloreto de tionila (1,56 mL, 21,4 mmol) em
15 acetonitrila (5 mL) foi aquecida a 70°C por 10 h e em seguida agitada na temperatura ambiente por 18 h. A mistura foi concentrada em vácuo e ao resíduo foi acrescentado tolueno. Esta solução foi concentrada em vácuo e o processo
20 foi repetido. O resíduo foi em seguida particionado entre acetato de etila (50 mL) e solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio (30 mL). As duas camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 40 mL). As fases orgânicas combinadas foram
25 secadas (MgSO₄) e agitada com carvão vegetal ativado, antes de ser filtrada e concentrada em vácuo para produzir o composto título (325 mg).

Experimental MH⁺ 207,1; esperado 207,1.

De modo similar foram preparados:

Prep. No.	Nome	MH ⁺ Encontrado /Esperado	Da preparação	De
3	2-[1-(2-cloro-6-flúor-3-metilfenil)vinil]-1H-imidazol	237,1 237,1	88	1-(2-cloro-6-flúor-3-metilfenil)-1-(1H-imidazol-2-il)-etanol
4	2-[1-(4-flúor-3-metilfenil)vinil]-1-imidazol	203,1 203,1	15	1-(4-flúor-3-metilfenil)-1-(1H-imidazol-2-il)-etanol
5	2-[1-(2,6-difluorfenil)vinil]-1H-imidazol	207,3 207,1	16	1-(2,6-difluorfenil)-1-(1H-imidazol-2-il)-etanol
6	2-[1-(3-flúor-2-metilfenil)vinil]-1H-imidazol	203,1 203,1	17	1-(3-flúor-2-metilfenil)-1-(1H-imidazol-2-il)-etanol
7	2-[1-(3-fluorfenil)vinil]-1H-imidazol	189,3 189,1	18	1-(3-fluorfenil)-1-(1H-imidazol-2-il)-etanol
8	2-[1-(2-cloro-3-(trifluormetil)fenil)vinil]-1H-	273,1 273,0	21	1-[2-cloro-3-(trifluormetil)fenil]-1-(1H-

	imidazol			imidazol-2-il)- etanol
9	2-[1-(3-flúor-5- metilfenil)-vinil]-1H- imidazol	-	19	1-(3-flúor-5- metilfenil)-1- (1H-imidazol-2- il)-etanol
10	2-[1-(3,5- difluorfenil)vinil]- 1H-imidazol	-	22	1-(3,5- difluorfenil)-1- (1H-imidazol-2- il)-etanol
11	2-[1-(5-metóxi-2,4- dimetilfenil)vinil]- 1H-imidazol	229,3 229,1	20	1-(1H-imidazol- 2-il)-1-(5- metóxi-2,4- dimetilfenil)- etanol
12	2-{1-[2-flúor-3- (trifluormetil)- fenil]vinil}-1H- imidazol	257,4 257,1	23	1-[2-flúor-3- (trifluormetil)- fenil]-1-(1H- imidazol-2-il)- etanol

Preparação 13

1-(2,3-dimetilfenil)-1-(1H-imidazol-2-il)-etanol

1-(Dietoximetil)imidazol (76,0 g, 446 mmol) e N,N,N,N-tetrametileno diamina (67,6 mL, 446 mmol) foram dissolvidos em 2-metiltetraidrofurano (400 mL) e resfriados a -40 °C, sob nitrogênio. n-Butil lítio (2,5 M em hexano, 180 mL, 446 mmol) foi acrescentado lentamente mantendo a temperatura reacional a <-25°C em seu transcurso. A mistura

reacional foi agitada por uma hora e deixada aquecer a 0 °C, após o que 2,3-dimetilacetofenona (44,00 g, 297,00 mmol) foi acrescentado enquanto mantendo a temperatura reacional a < 15 °C em seu transcurso. A reação foi agitada na temperatura ambiente de um dia para o outro e em seguida resfriada rapidamente com ácido clorídrico aquoso (2N, 1 L). A mistura foi extraída com acetato de etila (500 mL) e à camada aquosa foi acrescentado carbonato de sódio. A camada aquosa foi novamente extraída com acetato de etila (800 mL) e os extratos combinados foram lavados com água (500 mL), secados (MgSO₄) e concentrados em vácuo para produzir o composto título (48,9 g).

Experimental MH⁺ 217,2; esperado 217,1.

Síntese Alternativa

A uma solução de brometo de metil-magnésio (0,63 mL, 0,88 mmol) foi acrescentada uma solução agitada do composto da Preparação 24 (80 mg, 0,4 mmol) em tetraidrofurano anidro a 0°C. A mistura reacional foi agitada por 30 min, resfriada rapidamente com solução saturada de cloreto de amônio, tornada básica com adição de solução aquosa de bicarbonato de sódio e extraída com diclorometano (2 x 3 mL). As camadas orgânicas foram secadas (MgSO₄) e concentradas em vácuo para produzir o composto título (85 mg).

Experimental MH⁺ 217,2; esperado 217,1.

Preparação 14

1-(2,3-Difluorfenil)-1-(1H-imidazol-2-il)-etanol

A uma solução do composto da Preparação 25 (450

mg, 2.2 mmol) em tetraidrofurano (5 mL), a 0 °C, foi acrescentado brometo de metil-magnésio (3M em éter dietílico, 2,16 mL, 6,5 mmol) e a mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 1 h. À mistura foi acrescentado ácido clorídrico (0,1 M, 15 mL) e a mistura tornada básica por adição de solução aquosa de bicarbonato de sódio. A mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL) e os orgânicos combinados foram secados (MgSO₄) e concentrados em vácuo para produzir o composto título (240 mg) Experimental MH⁺ 225,1 ; esperado 225,1

De modo similar foram preparados:

Prep. No.	Nome	MH ⁺ Encontrado /Esperado	Da preparação	De
15	1-(4-flúor-3-metilfenil)-1-(1H-imidazol-2-il)-etanol	221,1 221,1	26	(4-flúor-3-metilfenil)(1H-imidazol-2-il)-metanona
16	1-(2,6-difluorfenil)-1-(1H-imidazol-2-il)-etanol	-	27	(2,6-difluorfenil)(1H-imidazol-2-il)-metanona
17	1-(3-flúor-2-metilfenil)-1-(1H-imidazol-2-il)-etanol	-	28	(3-flúor-2-metilfenil)(1H-imidazol-2-il)-metanona
18	1-(3-fluorfenil)-1-	-	29	(3-fluorfenil)(1H-

	(1H-imidazol-2-il)- etanol			imidazol-2-il)- metanona
19	1-(3-flúor-5- metilfenil)-1-(1H- imidazol-2-il)- etanol	-	31	(3-flúor-5- metilfenil)(1H- imidazol-2-il)- metanona
20	1-(1H-imidazol-2- il)-1-(5-metóxi- 2,4-dimetilfenil)- etanol	247,4 247,1	34	1H-imidazol-2-il- (5-metóxi-2,4- dimetilfenil)- metanona

Preparação 16

RNM-¹H (CD₃OD): 2,00 - 2,05 (3H), 6,84 - 6,95 (4H),
7,26 - 7,34 (1H)

Preparação 18

5 RNM-¹H (CD₃OD): 1,89 - 1,92 (3H), 6,69 - 6,96 (3H),
7,18 - 7,23 (2H), 7,25 - 7,31 (1H).

Preparação 19

RNM-¹H (CDCl₃): 1,20 - 1,25 (3H), 2,21 - 2,27 (3H),
6,62 - 6,66 (1H), 6,80 - 7,00 (3H), 7,41 - 7,49 (1H).

10

Preparação 21

1-[2-Cloro-3-(trifluormetil)fenil]-1-(1H-imidazol-
2-il)-etanol

A uma solução do composto da Preparação 30 (1,1 g,
4,0 mmol) em tetraidrofurano (10 mL), a -78 °C, foi
15 acrescentado gota a gota metil-lítio(1,6 M em éter
dietílico, 3 mL, 4,8 mmol). Após agitação por 2 h, ácido
clorídrico frio (0,1 M) foi acrescentado e a mistura foi

ajustada a pH 7 pela adição de carbonato de potássio. A mistura foi extraída com acetato de etila e os extratos combinados foram secados (MgSO_4) e concentrados em vácuo para produzir o composto título (600 mg).

5 De modo similar foram preparados:

Prep. No.	Nome	MH ⁺ Encontrado /Esperado	Da preparação	De
22	1-(3,5-difluorfenil)- 1-(1H-imidazol-2-il)- etanol	225,4 225,1	32	(3,5- difluorfenil)(1H- imidazol-2-il)- metanona
23	1-[2-flúor-3- (trifluormetil)- fenil]-1-(1H- imidazol-2-il)-etanol	275,5 275,1	33	[2-flúor-3- (trifluormetil)- fenil](1H- imidazol-2-il)- metanona

Preparação 24

(2,3-Dimetilfenil)(1H-imidazol-2-il)-metanona

Ao composto da Preparação 201 (200 mg, 1,0 mmol) em diclorometano (10 mL) foi acrescentado Periodinano Dess
 10 Martin (15 % em diclorometano, 3 mL) e a mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 30 min. A mistura filtrados através de sílica, eluindo com éter dietílico e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado
 15 através de cromatografia de flash (sílica), com gradiente de eluição, éter dietílico:diclorometano [0:1 a 1:1]. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para

produzir o composto título (100 mg).

Experimental MH⁺ 201,2; esperado 201,1.

Preparação 25

(2,3-difluorfenil)(1H-imidazol-2-il)-metanona

5 A uma solução do composto da Preparação 37 (350 mg, 1,67 mmol) em diclorometano (20 mL) foi acrescentado Periodinano Dess-Martin (780 mg, 1,80 mmol) e a mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 1 h. A mistura foi filtrada através de sílica, lavando
10 abundantemente com diclorometano e acetato de etila e o filtrado foi concentrado em vácuo. Ao resíduo foi acrescentado acetato de etila (100 mL) e a solução foi lavada com solução aquosa de meta-bissulfito de sódio (10%, 40 mL). A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (100
15 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secadas (MgSO₄) e concentradas em vácuo para produzir o composto título (450 mg).

Experimental MH⁺ 209,1 ; esperado 209,1.

De modo similar foram preparados:

Prep. No.	Nome	MH ⁺ Encontrado /Esperado	Da preparação	De
26	(4-flúor-3-metilfenil)(1H-imidazol-2-il)-metanona	205,3 205,1	38	(4-flúor-3-metilfenil)(1H-imidazol-2-il)-metanol
27	(2,6-difluorfenil)(1H-imidazol-2-il)-	209,1 209,1	39	(2,6-difluorfenil)(1H-

	metanona			imidazol-2-il)- metanol
28	(3-flúor-2- metilfenil) (1H- imidazol-2-il)- metanona	205,3 205,1	40	(3-flúor-2- metilfenil) (1H- imidazol-2-il)- metanol
29	(3-fluorfenil) (1H- imidazol-2-il)- metanona	191,1 191,1	41	(3-fluorfenil) (1H-imidazol-2- il)-metanol
30	[2-cloro-3- (trifluormetil)- fenil] (1H-imidazol-2- il)-metanona	Sem dados	42	[2-cloro-3- (trifluormetil) fe nil]- (1H-imidazol -2-il)-metanol
31	(3-flúor-5- metilfenil) (1H- imidazol-2-il)- metanona	205,3 205,1	43	(3-flúor-5- metilfenil) (1H- imidazol-2-il)- metanol
32	(3,5-difluorfenil) (1H- imidazol-2-il)- metanona	209,3 209,1	44	(3,5- difluorfenil) (1H-imidazol-2- il)-metanol
33	[2-flúor-3- (trifluormetil) fenil]- (1H-imidazol-2-il)- metanona	259,4 259,1	46	[2-flúor-3- (trifluormetil) fe nil]- (1H-imidazol -2-il)-metanol

Preparação 34

1H - imidazol - 2 - il (5-metóxi-2,4-dimetilfenil)-
metanona

A uma solução do composto da Preparação 45 (433 mg, 1,8 mmol) em acetato de etila (10 mL) foi acrescentado óxido de manganês(IV) (810 mg, 9,3 mmol) e a mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 3 h. A
 5 mistura foi filtrada através de Arbocel®, lavando abundantemente com etila acetato, e o filtrado foi concentrado em vácuo para produzir o composto título (440 mg).

Experimental MH^+ 231,3; esperado 231,1.

10 Preparação 35

1-(2,3-Dimetilfenil)propan-1-ona

Uma mistura do composto da Preparação 192 (1,0 g, 6,1 mmol) e Periodinano Dess-Martin (2,58 g, 6,1 mmol) em diclorometano (20 mL) foi agitada na temperatura ambiente
 15 por 1 h. A mistura foi em seguida purificada através de coluna de cromatografia (sílica), eluindo com diclorometano:cicloexano [1:1]. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para produzir o composto título (0,95 g).

20 $RNM-^1H$ ($CDCl_3$): 1,11 - 1,19 (3H), 2,23 - 2,29 (6H), 2,79 - 2,87 (2H), 7,07 - 7,12 (1H), 7,17 - 7,27 (3H).

Preparação 36

(1 - Benzil - 1H-imidazol-2-il)(2,3-dimetilfenil)-metanona

25 Uma solução de ácido 2,3-dimetil benzóico (100 g, 666 mmol) em cloreto de tionila (350 mL) foi aquecida a 80°C por 1 h, antes do resfriamento até a temperatura ambiente e concentrando em vácuo. Ao resíduo foi acrescentado tolueno

(100 mL) e a solução foi novamente concentrada em vácuo. O intermediário cloreto ácido foi acrescentado a uma mistura de benzilimidazol (100 g, 632 mmol) e trietilamina (100 mL) em acetonitrila (1 L) e a mistura reacional foi aquecida ao refluxo por 18 h. A mistura reacional foi concentrada em vácuo e ao resíduo foi acrescentado éter dietílico (500 mL) e acetato de etila (50 mL). Esta solução foi lavada com água (500 mL) e solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio (500 mL), filtrados através de sílica gel (100 g) e concentrada em vácuo para produzir o composto título (182 g).

Experimental MH^+ 291,4; esperado 291,1.

Síntese Alternativa

A uma solução de ácido 2,3-dimetil benzóico (2,0 kg, 13,2 mol) em tolueno (20 L) foi acrescentado N,N-dimetilformamida (20 mL), seguido por cloreto de oxalila (2,0 kg, 15,6 mol) na temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 4 h e monitorada por cromatografia de camada fina. Se necessário, excesso de cloreto de oxalila (25 g) era acrescentado até não ser mais observado o material de partida. O excesso de tolueno e cloreto de oxalila foram removidos por destilação sob vácuo em temperaturas abaixo de 70 °C. Ao resíduo foi acrescentado tolueno (150 mL) e a mistura foi novamente concentrada em vácuo para produzir cloreto de 2,3-dimetilbenzoíla (2,0 kg).

A uma solução de 1-benzil-1H-imidazol (1,69 Kg, 10,56 mol) em diclorometano (14,0 L), a -7°C, foi

acrescentado trietilamina (1,61 kg, 10,56 mol). Uma solução de cloreto de 2,3-dimetilbenzoíla (2,0 kg, 11,99 mol) em diclorometano (6,0 L) foi em seguida acrescentado gota a gota e a mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 16 h. A reação foi monitorada por Cromatografia de camada fina. Após o término da reação, a mistura reacional foi diluída com água (5,0 L) e a mistura foi agitada por mais 15 min. As duas camadas foram separadas e a fase orgânica foi concentrada em vácuo. Ao resíduo foi acrescentado tolueno (8,0 L) e a solução foi resfriada a -5 °C, antes da adição de ácido clorídrico (5N, 8,0 L). As duas camadas foram separadas e a camada aquosa foi ajustada a pH 9-12, pela adição de solução aquosa de hidróxido de sódio (50%), e extraída com tolueno (4,0 L e em seguida 8,0 L). As fases orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo para produzir o composto título (2,8 kg).

Preparação 37

(2,3-Difluorfenil)(1H-imidazol-2-il)-metanol

A uma solução de 1-(dietoximetil)-1H-imidazol (1,65 mL, 10,1 mmol) em tetraidrofurano (15 mL), a -60 °C e sob nitrogênio, foi acrescentado n-butil-lítio (2,5 M em hexanos, 4,03 mL, 10,1 mmol). A mistura reacional foi agitada a 60 °C por 1 h, antes da adição de 2,3-difluorbenzaldeído (1,00 mL, 9,2 mmol), e em seguida deixada aquecer até a temperatura ambiente durante 18 h. A mistura foi concentrada em vácuo e ao resíduo foi acrescentado acetato de etila (50 mL) e ácido clorídrico (3M, 50 mL). As duas camadas foram separadas e a fase aquosa foi tornada

básica com solução aquosa de hidróxido de sódio (20%) e extraída com acetato de etila (3 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas (MgSO_4) e concentradas em vácuo e o resíduo foi re-cristalizado a partir de 2-propanol para produzir o composto título (1,25 g).

Experimental MH^+ 211,1 ; esperado 211,1.

De modo similar foram preparados:

Prep. No.	Nome	MH^+ Encontrado /Esperado	De	De
38	(4-flúor-3-metilfenil) (1H-imidazol-2-il)-metanol	207,2 207,1	-	4-flúor-3-metil-benzaldeído
39	(2,6-difluorfenil) (1H-imidazol-2-il)-metanol	211,1 211,1	-	2,6-difluor-benzaldeído
40	(3-flúor-2-metilfenil) (1H-imidazol-2-il)-metanol	207,3 207,1	-	3-flúor-2-metil-benzaldeído
41	(3-fluorfenil) (1H-imidazol-2-il)-metanol	193,1 193,1	-	3-flúor-benzaldeído
42	[2-cloro-3-(trifluormetil)-fenil] (1H-imidazol-2-il)-metanol	-	-	2-cloro-3-(trifluormetil)-benzaldeído

43	(3-flúor-5-metilfenil) (1H-imidazol-2-il)-metanol	207,3 207,1	-	3-flúor-5-metil-benzaldeído
44	(3,5-difluorfenil) (1H-imidazol-2-il)-metanol	211,3 211,1	-	3,5-difluor-benzaldeído
45	1H-imidazol-2-il (5-metóxi-2,4-dimetilfenil)-metanol	233,3 233,1	Prep. 190	5-metóxi-2,4-dimetil-benzaldeído
46	[2-flúor-3-(trifluormetil)-fenil] (1H-imidazol-2-il)-metanol	261,4 261,1	-	2-flúor-3-(trifluormetil)-benzaldeído

Preparação 47

2-[1-(2,3-Dimetilfenil)prop-1-en-1-il]-1H-imidazol

Uma solução do composto da Preparação 83 (350 mg, 1,52 mmol) em ácido clorídrico (2N, 50 mL) foi aquecida ao refluxo por 18 h. A mistura reacional foi concentrada em vácuo e o resíduo foi particionado entre diclorometano (20 mL) e solução aquosa de bicarbonato de sódio (20 mL). As duas camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 20 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas (MgSO₄) e concentradas em vácuo para produzir o composto título (255 mg).

Experimental MH⁺ 213,2; esperado 213,1.

Preparação 48

2-[1-(3-Metilfenil)vinil]-1H-imidazol

Uma solução do composto da Preparação 78 (850 mg, 4,2 mmol) em ácido clorídrico (6N, 20 mL) foi aquecida ao refluxo por 18 h. A mistura reacional foi concentrada em vácuo e o resíduo foi particionado entre diclorometano (20 mL) e água (10 mL). A mistura foi ajustada a pH 7 pela adição de solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio e as duas camadas foram separadas. A fase orgânica foi secada (MgSO₄) e concentrada em vácuo para produzir o composto título (800 mg).

10 Experimental MH⁺ 185,3; esperado 185,1.

De modo similar foram preparados:

Prep. No.	Nome	MH ⁺ Encontrado /Esperado	Da preparação	De
49	2-[1-(2,5-dimetilfenil)vinil]-1H-imidazol	217,0 217,3	80	1-(2,5-dimetilfenil)-1-(1H-imidazol-2-il)-etanol
50	2-[1-(3,5-dimetilfenil)vinil]-1H-imidazol	199,3 199,1	82	1-(3,5-dimetilfenil)-1-(1H-imidazol-2-il)-etanol
51	2-[1-[2-(trifluormetil)fenil]vinil]-1H-imidazol	239,4 239,1	79	1-(1H-imidazol-2-il)-1-[2-(trifluormetil)fenil]-etanol
52	2-[1-(2,3-diclorofenil)vinil]-	239,2 239,0	84	1-(2,3-diclorofenil)-1-

	1H-imidazol			(1H-imidazol-2-il)-etanol
53	2-[1-(3,4-diclorofenil)vinil]-1H-imidazol	239,2 239,0	85	1-(3,4-diclorofenil)-1-(1H-imidazol-2-il)-etanol
54	2-[1-(3-clorofenil)vinil]-1H-imidazol	205,1 205,3	86	1-(3-clorofenil)-1-(1H-imidazol-2-il)-etanol
55	2-[1-(2,5-diclorofenil)vinil]-1H-imidazol	239,2 239,0	87	1-(2,5-diclorofenil)-1-(1H-imidazol-2-il)-etanol
56	2-[1-(2,4-diclorofenil)vinil]-1H-imidazol	239,2 239,0	98	1-(2,4-diclorofenil)-1-(1H-imidazol-2-il)-etanol
57	1-(1-fenilvinil)-1H-imidazol	171,2 171,1	99	1-(1H-imidazol-2-il)-1-feniletanol
58	2-[1-(4-metilfenil)vinil]-1H-imidazol	185,3 185,1	100	1-(1H-imidazol-2-il)-1-(4-metil-fenil)-etanol
59	2-(1-mesitilvinil)-1H-imidazol	213,4 213,1	101	1-(1H-imidazol-2-il)-1-

				mesitiletanol
60	2-{1-[3-(trifluormetil)fenil]vinil}-1H-imidazol	239,3 239,1	102	1-(1H-imidazol-2-il)-1-[3-(trifluormetil)fenil]-etanol
61	2-{1-[4-(trifluormetil)fenil]vinil}-1H-imidazol	239,3 239,1	103	1-(1H-imidazol-2-il)-1-[4-(trifluormetil)fenil]-etanol
62	2-[1-(3-metóxi-2-metilfenil)vinil]-1H-imidazol	215,3 215,1	104	1-(1H-imidazol-2-il)-1-(3-metóxi-2-metilfenil)-etanol
63	2-[1-(2-etil-3-metilfenil)vinil]-1H-imidazol	213,3 213,1	105	1-(2-etil-3-metilfenil)-1-(1H-imidazol-2-il)-etanol
64	2-[1-(2-bromo-3,5,6-trimetil-fenil)vinil]-1H-imidazol	291,3 291,0	106	1-(2-bromo-3,5,6-trimetilfenil)-1-(1H-imidazol-2-il)-etanol
65	2-{1-[3-(trifluormetil)fenil]vinil}-1H-imidazol	255,1 255,1	107	1-(1H-imidazol-2-il)-1-[3-(trifluormetoxi)fenil]-etanol
66	2-[1-(2,6-	199,3	109	1-(2,6-

	dimetilfenil)vinil]- 1H-imidazol	199,1		dimetilfenil)-1- (1H-imidazol-2- il)-etanol

Preparação 67

2-[1-(2-Cloro-3-metilfenil)vinil]-1H-imidazol

Uma solução do composto da Preparação 97 (1,22 g, 5,2 mmol) em Reagente de Eaton (15 mL) foi agitada na temperatura ambiente por 18 h. À mistura foi acrescentado acetato de etila e solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio e as duas camadas foram separadas. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secada (MgSO₄) e concentrada em vácuo para produzir o composto título (1,00 g).

Experimental MH⁺ 219,3; esperado 219,1.

De modo similar foram preparados:

Prep. No.	Nome	MH ⁺ Encontrado /Esperado	Da preparação	De
68	2-[1-(3-cloro-4-metilfenil)-vinil]-1H-imidazol	219,3 219,1	93	1-(3-cloro-4-metilfenil)-1-(1H-imidazol-2-il)-etanol
69	2-[1-(3-cloro-2-metil-fenil)-vinil]-1H-imidazol	219,3 219,1	94	1-(3-cloro-2-metilfenil)-1-(1H-imidazol-2-il)-etanol
70	2-[1-(3-cloro-5-metóxi-fenil)-	235,3 235,1	95	1-(2-cloro-5-metoxifenil)-1-

	vinil]-1H-imidazol			(1H-imidazol-2-il)-etanol
71	2-[1-(3-cloro-5-metil-fenil)-vinil]-1H-imidazol	219,3 219,1	96	1-(2-cloro-5-metilfenil)-1-(1H-imidazol-2-il)-etanol
72	2-[1-[3-metil-2-(trifluormetil)-fenil]vinil]-1H-imidazol	253,3 253,1	89	1-(1H-imidazol-2-il)-1-[3-metil-2-(trifluormetil)fenil]etanol
73	2-[1-(2,6-difluor-3-metil-fenil)vinil]-1H-imidazol	221,3 221,1	108	1-(2,6-difluor-3-metilfenil)-1-(1H-imidazol-2-il)-etanol
74	2-[1-(4-cloro-3-metilfenil)-vinil]-1H-imidazol	219,7 219,3	81	1-(4-cloro-3-metilfenil)-1-(1H-imidazol-2-il)-etanol

Preparação 75

2-[1-(2-Cloro-4-metoxifenil)vinil]-1H-imidazol

Uma solução do composto da Preparação 90 (703 mg, 2,7 mmol) em ácido trifluoracético (15 mL) foi aquecida a 50°C por 18 h. A mistura reacional foi concentrada em vácuo e o resíduo foi neutralizado pela adição de solução aquosa de bicarbonato de sódio. A mistura foi extraída com acetato de etila e os extratos combinados foram concentradas em vácuo para produzir o composto título (469 mg).

Experimental MH^+ 235,3; esperado 235,1.

De modo similar foram preparados:

Prep. No.	Nome	MH^+ Encontrado /Esperado	Da preparação	De
76**	2-[1-(3-cloro-4-metóxi-fenil)vinil]-1H-imidazol	235,3 235,1	92	1-(3-cloro-4-metoxifenil)-1-(1H-imidazol-2-il)etanol
77**	2-[1-(3-cloro-2-metóxi-fenil)vinil]-1H-imidazol	235,3 235,1	91	1-(3-cloro-2-metoxifenil)-1-(1H-imidazol-2-il)etanol

** A reação para produzir a Preparação 76 produziu parte da Preparação 77 uma vez que a Preparação 92 continha alguma Preparação 91 e vice versa.

Preparação 78

1-(1H-imidazol-2-il)-1-(3-metilfenil)-etanol

5 A uma solução de 1-(dietoximetil)-1H-imidazol (935 mg, 5,5 mmol) em tetraidrofurano anidro (6 mL), a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, foi acrescentado n-butil-lítio (2,5M em hexanos, 2.2 mL, 5.5 mmol). A mistura foi deixada aquecer a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ e em seguida acrescentada a uma solução de 1-(3-metilfenil)etanona (670
10 mg, 5,0 mmol) em tetraidrofurano anidro (5 mL), também a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. A mistura reacional foi agitada a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 30 min e em seguida na temperatura ambiente por 1 h. A mistura foi derramada em ácido clorídrico frio (4N, 10 mL) e agitada por 20 min. A mistura foi ajustada a pH 7 pela adição de
15 bicarbonato de sódio e em seguida extraída com diclorometano. Os extratos combinados foram secados (MgSO_4)

e concentrada em vácuo para produzir o composto título (850 mg).

Experimental MH^+ 203,3; esperado 203,1.

De modo similar foram preparados:

Prep. No.	Nome	MH^+ Encontrado /Esperado	Da preparação	De
79	1-(1H-imidazol-2-il)-1-[2-(trifluormetil)fenil]-etanol	257,3 257,1	-	1-[2-(trifluormetil)fenil]-etanona
80	1-(2,5-dimetilfenil)-1-(1H-imidazol-2-il)-etanol	217,3 217,1	-	1-(2,5-dimetilfenil)-etanona
81	1-(4-cloro-3-metilfenil)-1-(1H-imidazol-2-il)-etanol	237,3 237,1	-	1-(4-cloro-3-metilfenil)-etanona
82	1-(3,5-dimetilfenil)-1-(1H-imidazol-2-il)-etanol	217,3 217,1	Prep. 113	1-(3,5-dimetilfenil)-etanona
83	1-(2,3-dimetilfenil)-1-(1H-imidazol-2-il)-etanol	231,1 231,1	Prep. 35	1-(2,3-dimetilfenil)-propan-1-ona
84	1-(2,3-	257,2	-	1-(2,3-

	diclorofenil)-1-(1H-imidazol-2-il)- etanol	257,0		diclorofenil)- etanona
85	1-(3,4-diclorofenil)-1-(1H-imidazol-2-il)- etanol	257,3 257,0	-	1-(3,4-diclorofenil)- etanona
86	1-(3-clorofenil)-1-(1H-imidazol-2-il)- etanol	3223,3 223,1	-	1-(3-clorofenil)- etanona
87	1-(2,5-diclorofenil)-1-(1H-imidazol-2-il)- etanol	257,2 257,0	-	1-(2,5-diclorofenil)- etanona
88	1-(2-cloro-6-flúor-3-metilfenil)-1-(1H-imidazol-2-il)- etanol	255,2 255,1	-	1-(2-cloro-6-flúor-3-metil- fenil)-etanona
89	1-(1H-imidazol-2-il)-1-[3-metil-2-(trifluormetil)- fenil]-etanol	271,4 271,1	Prep. 170	1-[3-metil-2-(trifluormetil)- fenil]-etanona
90	1-(2-cloro-4-metoxifenil)-1-(1H-imidazol-2-il)- etanol	253,3 253,1	J. Org. Chem. 2002, 67, 23, 8043	1-(2-cloro-4-metoxifenil)- etanona
91*	1-(3-cloro-2-metoxifenil)-1-(1H-imidazol-2-il)- etanol	235,3 235,1	Prep. 173	1-(3-cloro-2-metoxifenil)- etanona

	imidazol-2-il)- etanol			etanona
92*	1-(3-cloro-4- metoxifenil)-1-(1H- imidazol-2-il)- etanol	235,3 235,1	Prep. 174	1-(3-cloro-4- metóxi-fenil)- etanona
93	1-(3-cloro-4- metilfenil)-1-(1H- imidazol-2-il)- etanol	237,3 237,1	Prep. 114	1-(3-cloro-4- metil-fenil)- etanona
94	1-(3-cloro-2- metilfenil)-1-(1H- imidazol-2-il)- etanol	237,3 237,1	Prep. 111	1-(3-cloro-2- metil-fenil)- etanona
95	1-(2-cloro-5- metoxifenil)-1-(1H- imidazol-2-il)- etanol	253,2 253,1	Prep. 175	1-(2-cloro-5- metóxi-fenil)- etanona
96	1-(2-cloro-5- metilfenil)-1-(1H- imidazol-2-il)- etanol	237,3 237,1	Prep. 112	1-(2-cloro-5- metil-fenil)- etanona
97	1-(2-cloro-3- metilfenil)-1-(1H- imidazol-2-il)- etanol	237,3 237,1	Prep. 110	1-(2-cloro-3- metil-fenil)- etanona
98	1-(2,4- diclorofenil)-1-(1H-	257,2 257,0	-	1-(2,4- diclorofenil)-

	imidazol-2-il)- etanol			etanona
99	1-(1H-imidazol-2-il)-1-fenil-etanol	189,3 189,1	-	1-feniletanona
100	1-(1H-imidazol-2-il)-1-(4-metilfenil)-etanol	203,3 203,1	-	1-(4-metil-fenil)-etanona
101	1-(1H-imidazol-2-il)-1-mesitiletanol	231,4 231,1	-	1-mesitiletanona
102	1-(1H-imidazol-2-il)-1-[3-(trifluormetil)fenil]-etanol	257,3 257,1	-	1-[3-(trifluormetil)fenil]-etanona
103	1-(1H-imidazol-2-il)-1-(3-metóxi-2-metilfenil)-etanol	257,3 257,1	-	1-[4-(trifluormetil)fenil]-etanona
104	1-(1H-imidazol-2-il)-1-(3-metóxi-2-metilfenil)-etanol	233,3 233,1	-	1-(3-metóxi-2-metil-fenil)-etanona
105	1-(2-etil-3-metilfenil)-1-(1H-imidazol-2-il)-etanol	231,3 231,1	Prep. 178	1-(2-etil-3-metil-fenil)-etanona
106	1-(2-bromo-3,5,6-trimetil-fenil)-1-(1H-imidazol-2-il)-etanol	-	Prep. 180	1-(2-bromo-3,5,6-trimetil-fenil)-etanona

107	1-(1H-imidazol-2-il)-1-[3-(trifluormetoxi)fenil]-etanol	-	-	1-[3-(trifluormetoxi)-fenil]-etanona
108	1-(2,6-difluor-3-metil-fenil)-1-(1H-imidazol-2-il)-etanol	239,2 239,1	-	1-(2,6-difluor-3-metil-fenil)-etanona
109	1-(2,6-dimetilfenil)-1-(1H-imidazol-2-il)-etanol	216,4 216,1	-	1-(2,6-dimetil-fenil)-etanona

* A reação para produzir a Preparação 91 produziu alguma d Preparação 92 uma vez que a Preparação 173 continha alguma Preparação 174 e vice versa.

Preparação 107

RNM-¹H (CD₃OD): 1,89 - 1,94 (3H), 6,93 - 6,97 (2H), 7,08 - 7,13 (1H), 7,33 - 7,41 (3H).

Preparação 110

5 1-(2-Cloro-3-metilfenil)-etanona

A uma solução de 2-cloro-3-metilácido benzóico (1,71 g, 10,0 mmol) em tetraidrofurano anidro (10 mL), a 0 °C e sob nitrogênio, foi acrescentado metil-lítio (1,6M em éter dietílico, 13,1 mL, 21,0 mmol), por meio de seringa. A 10 mistura reacional foi agitada a 0 °C por 30 min e em seguida deixada aquecer até a temperatura ambiente durante 1 h. À mistura reacional foi acrescentado ácido clorídrico frio (1 M, 100 mL) e diclorometano (110 mL). A mistura foi ajustada

a pH 7 pela adição de solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio e as duas camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com mais diclorometano e os extratos combinados foram secados (MgSO_4) e concentrados em vácuo para produzir o composto título (1,19 g).

$\text{RNM-}^1\text{H}$ (CDCl_3): 2,37 - 2,39 (3H), 2,57 - 2,60 (3H), 7,15 - 7,20 (1H), 7,23 - 7,31 (2H).

De modo similar foram preparados:

Prep. No.	Nome	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3)	De
111	1-(3-cloro-2-metilfenil)-etanona	2,44 - 2,46(3H), 2,52 - 2,54(3H), 7,13 - 7,18 (1H), 7,40 - 7,45(1H)	Ácido 2-cloro-2-metil-benzóico
112	1-(2-cloro-5-metilfenil)-etanona	1,67 - 1,69(3H), 2,29 - 2,30(3H), 7,13 - 7,18 (1H), 7,22 - 7,25 (1H), 7,30 - 7,32(1H).	Ácido 2-cloro-5-metil-benzóico
113	1-(3,5-dimetilfenil)-etanona	2,32 - 2,35(6H), 2,53 - 2,55(3H), 7,16 - 7,18 (1H), 7,52 - 7,54(2H)	Ácido 3,5-dimetil-benzóico
114	1-(3-cloro-4-metilfenil)-etanona	2,38 - 2,41(3H), 2,53 - 2,55(3H), 7,27 - 7,30 (1H), 7,69 - 7,72(1H), 7,88 - 7,90(1H)	Ácido 3-cloro-4-metil-benzóico

Preparação 115

1-(3-Metóxi-2-metilfenil)-etanona

Uma solução de ácido 2-metil-3-metoxi-benzóico

(10,0 g, 60-2 mmol) em cloreto de tionila (50 mL) foi aquecida ao refluxo por 1 h e em seguida resfriada e concentrada em vácuo. Ao resíduo foi acrescentado tetraidrofurano (100 mL) e acetilacetato de ferro(III) (638 mg, 1,8 mmol) e a solução foi resfriada a -20 °C, antes da adição de brometo de metil-magnésio (3M em éter dietílico, 22,1 mL, 66,2 mmol). Após agitação por 15 min, a mistura foi derramada em solução aquosa saturada de cloreto de amônio e extraída com diclorometano. Os extratos combinados foram lavados com solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio, secados (MgSO₄) e concentrados em vácuo.

O resíduo foi purificado através de cromatografia flash (sílica), eluindo com pentano:diclorometano [1:1]. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para produzir o composto título (760 g).

RNM-¹H (CDCl₃): 2,27 - 2,29 (3H), 2,50 - 2,53 (3H), 3,79 - 3,83 (3H), 6,90 - 6,94 (1H), 7,10 - 7,14 (1H), 7,16 - 7,21 (1H).

20 Preparação 116

Clorometila 3-ciclopentilpropanoate

Cloreto de ciclopentil-propionila (2,0 g, 12,4 mmol) foi acrescentado a uma mistura de paraformaldeído (377 mg, 13,0 mmol) e cloreto de zinco na temperatura ambiente sob nitrogênio. A mistura reacional foi aquecida a 75°C por 3 horas, resfriada e a mistura destilada (90°-100°C) para produzir o composto título (1,10 g).

RNM-¹H (CDCl₃): 1,00 - 1,10 (2H), 1,45 - 1,75 (9H),

2,35 – 2,40 (2H), 5,70 – 5,75 (2H).

De modo similar foram preparados:

Prep. No.	Nome	^1H -RMN (CDCl_3)	De
117	Heptanoato de clorometila	0,90 – 0,95 (3H), 1,20 – 1,40 (6H), 1,60 – 1,70 (2H), 2,30 – 2,40 (2H), 5,70 – 5,75 (2H)	Cloreto de heptanoíla
118	3,3- dimetilbutanoato de clorometila	-	Cloreto de 3,3- dimetilbutanoíla

Preparação 119

Carbonato de ciclopropilmetil clorometila

5 A uma solução de ciclopropilmetanol (0,39 mL, 5,0 mmol) e piridina (0,40 mL, 5,0 mmol) em diclorometano (4 mL), a 0°C e sob nitrogênio, foi acrescentado gota a gota clorocarbonato de clorometila (0,40 mL, 4,5 mmol). A mistura reacional foi agitada a 0°C por 30 min e em seguida na
10 temperatura ambiente por 2 h. À mistura foi acrescentado éter dietílico (15 mL) e o material sólido foi coletado por filtração e lavado com éter dietílico (10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas (MgSO_4) e concentrada em vácuo para produzir o composto título (725 mg) que foi usado
15 diretamente.

De modo similar foram preparados:

Prep. No.	Nome	MH ⁺ Encontrado /Esperado	De

120	Carbonato de clorometil 4-metoxibenzila	-	(4-metoxifenil)-metanol
121	Carbonato de 3- metilbutila	-	3-metilbutan-1-ol
122	Carbonato de clorometil isopropila	-	Propan-2-ol
123	Carbonato de clorometil ciclobutila	-	Ciclobutanol
124	Carbonato de clorometil 2,2,2-trifluoretila	-	2,2,2-trifluoretanol

Preparação 125

Carbamato de clorometil (2,4-diclorobenzila)

A uma solução do composto de 1-(2,4-diclorofenil)metanamina (0,15 mL, 1,1 mmol) em diclorometano anidro (2 mL), a -10°C e sob nitrogênio, foi acrescentado gota a gota cloreto de 3-cloropropanoíla (0,12 mL, 1.1 mmol). A mistura reacional foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada por 18 h. À mistura foi acrescentado diclorometano (5 mL) e água (5 mL) e as duas camadas foram separadas.

A camada aquosa foi extraída com diclorometano (10 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO₄) e concentrada em vácuo para produzir o composto título (285 mg).

15 RNM-¹H (CDCl₃): 4,35 - 4,39 (2H), 5,76 - 5,79 (2H), 7,11 - 7,15 (1H), 7,37 - 7,44 (2H).

De modo similar foram preparados:

Prep. No.	Nome	^1H -RMN (CDCl_3)	De
126	1,1-dióxido de tiomorfolin-4- carboxilato de clorometila	2,99 - 3,14(4H), 3,98 - 4,08(4H), 5,78 - 6,81(2H)	1,1-dióxido de tiomorfolina
127	(2S)-pirrolidin- 1,2-dicarboxilato de 2-metil (1- clorometila)	1,90 - 2,00(3H), 2,20 - 2,30(2H), 3,45 - 3,56(2 H), 3,76 - 3,79(3H), 4,35 - 4,42(2H), 5,70 - 5,73 (2H)	Cloridrato de L- prolinato de metila
128	Carbamato de clorometil cicloexila	1,04 - 1,16(4H), 1,23 - 1,35(3H), 1,83 - 1,93(3 H), 3,42 - 3,52(1H), 5,66 -5,69(2H)	Cicloexanamina
129	[2-(2,4- diclorofenil)etil]- carbamato de clorometila	2,93 - 3,00(2H), 3,45 - 3,51(2H), 5,72 - 5,75 (2 H), 7,13 - 7,22(2H), 7,36 -7,41(1H)	2-(2,4- diclorofenil)- etanamina
130	Carbamato de cicloexil-(metil) clorometila	1,00 - 1,13(1H), 1,26 - 1,48(4H), 1,62 - 1,86(5 H), 2,76 - 2,88(3H), 3,77 - 4,04(1H), 5,76 - 5,84(2 H)	N-metilciclo- exanamina
131	Carbamato de benzil-(metil) clorometila	2,86 - 2,94(3H), 4,48 - 4,54(2H), 5,83 - 5,85 (2 H), 7,19 - 7,39(5H)	N-metil-1-fenil- metanamina
132	Metil-(2-	1,50 - 1,67(5H), 2,61 -	N-metil-2-

	feniletil)carbamato de clorometila	2,71(2H), 5,75 - 5,90(2 H), 7,23 - 7,40(5H)	feniletanamina

Preparação 133

[2-(metilsulfonyl)etil]carbamato de 1-cloroetila

A uma solução de 2-(metilsulfonyl)ethanamine (176 mg, 1.1 mmol) e N,N-diisopropyletilamina (0,38 mL, 2,2 mmol) em diclorometano anidro (2 mL), a 0°C, foi acrescentado gota a gota cloreto de 3-cloropropanoíla (0,12 mL, 1,1 mmol). A mistura reacional foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada por 62 h. À mistura foi acrescentado água (5 mL) e as duas camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 5 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO₄) e concentrada em vácuo para produzir o composto título (260 mg).

De modo similar foram preparados:

Prep. No.	Nome	De
134	Morfolin-4-carboxilato de 1-cloroetila	morfolina
135	2(S)-pissolidin-1,2-carboxilato de 1-(1cloroetil) e -metila	2(S)-pissolidin-2-carboxilato de 2-metila

Preparação 136

1 -Benzil-2-[1-(3-ciclopropil-2-metilfenil)vinil]-1H-imidazol

A uma solução do composto da Preparação 140 (1,04 g, 3,0 mmol) em tolueno (30 mL) foi acrescentado fosfato de potássio (1,88 g, 8,9 mmol) e ácido ciclopropil borônico (304 mg, 3,5 mmol). A mistura foi desgaseificada e

trícicloexilfosfina (83 mg, 0,3 mmol) foi acrescentado. A mistura foi desgaseificada novamente, antes da adição de acetato de paládio(II) (33 mg). A mistura reacional foi em seguida aquecida ao refluxo por 18 h. A mistura foi
 5 derramada em acetato de etila e água e as duas camadas foram separadas. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secada (MgSO₄) e concentrada em vácuo. O resíduo foi filtrado através de sílica, eluindo com acetato de etila:cicloexano [1:1] e o filtrado foi
 10 concentrado em vácuo para produzir o composto título (720 mg).

RNM-¹H (d₆-DMSO): 0,44 - 0,47 (2H), 0,80 - 0,53 (2H), 1,20 - 1,25 (1H), 1,70 - 1,80 (2H), 1,89 - 1,91 (3H), 5,22 - 5,24 (1H), 5,61 - 5,63 (1H), 6,80 - 6,84 (2H), 6,84 -
 15 6,86 (1H), 6,86 - 6,89 (2H), 7,00 - 7,02 (1H), 7,17 - 7,23 (3H), 7,40 - 7,45 (1H).

De modo similar foram preparados:

Prep. No.	Nome	MH ⁺ Encontrado /Esperado	Da preparação	De
137	1-benzil-2-(1-bifenil-3-il-vinil)-1H-imidazol	337,2 337,2	147 e ácido fenil borônico	1-benzil-2-[1-(3-bromo-fenil)vinil]-1H-imidazol
138	1-benzil-2-[1-(3-ciclopropil-fenil)vinil]-1H-imidazol	301,3 301,2	147	1-benzil-2-[1-(3-bromo-fenil)vinil]-1H-imidazol

Preparação 139

1 - Benzil -2-[1-(2-bromo-3-metilfenil)vinil]-1H-imidazol

A uma suspensão do composto da Preparação 149 (3,1 g, 8,3 mmol) em acetonitrila (30 mL) foi acrescentado
 5 cloreto de tionila (12,2 mL, 167 mmol) e a mistura reacional foi aquecida a 60°C, sob nitrogênio, por 11 h. A mistura foi concentrada em vácuo e ao resíduo foi acrescentado acetonitrila. Esta solução foi concentrada em vácuo e o processo foi repetido. Ao resíduo final foi acrescentado 2-
 10 propanol (40 mL) e carvão vegetal ativado e a mistura foi aquecida a 60 °C por 1 h. A mistura foi concentrada em vácuo para produzir o composto título (3,1 g). Experimental MH⁺ 353,3; esperado 353,1

De modo similar foram preparados:

Prep. No.	Nome	MH ⁺ Encontrado /Esperado	Da Preparação	De
140	1-benzil-2-[1-(3-bromo-2-metilfenil)vinil]-1H-imidazol	353,0 353,1	151	1-(1-benzil-1H-imidazol-2-il)-1-(3-bromo-2-metilfenil)-etanol
414	1-benzil-2-[1-(3-bromo-2-(difluormetil)fenil)vinil]-1H-imidazol	389,4 389,1	152	1-(1-benzil-1H-imidazol-2-il)-1-[3-bromo-2-(difluormetil)fenil]-etanol
142	1-benzil-2-[1-(3-(difluormetil)-	311,2 311,1	153	1-(1-benzil-1H-imidazol-2-il)-1-

	fenil]vinil-1H-imidazol			[3-(difluormetil)-fenil]-etanol
143	1-benzil-2-[1-(2-flúor-3-metilfenil)vinil]-1H-imidazol	293,3 293,1	154	1-(1-benzil-1H-imidazol-2-il)-1-(2-flúor-3-metilfenil)-etanol
144	1-benzil-2-{1-[2-metil-5-(trifluormetil)fenil]vinil}-1H-imidazol	-	155	1-(1-benzil-1H-imidazol-2-il)-1-[2-metil-5-(trifluormetil)fenil]-etanol
145	1-benzil-2-[1-(3-bromo-5-metilfenil)vinil]-1H-imidazol	-	156	1-(1-benzil-1H-imidazol-2-il)-1-(3-bromo-5-metilfenil)-etanol
146	1-benzil-2-[1-(3-etilfenil)-vinil]-1H-imidazol	289,2 289,2	177	1-(1-benzil-1H-imidazol-2-il)-1-(3-etilfenil)-etanol
147	1-benzil-2-[1-(3-bromo-fenil)vinil]-1H-imidazol	339,0 339,0	150	1-(1-benzil-1H-imidazol-2-il)-1-(3-bromofenil)-etanol

Preparação 145

RNM-¹H (CDCl₃): 2,20 - 2,25 (3H), 4,80 - 4,84 (2H), 5,66 - 5,70 (1H), 5,81 - 5,84 (1H), 6,88 - 6,95 (4H), 7,10 - 7,14 (1H), 7,21 - 7,29 (5H).

Preparação 148

1 - Benzil -2-{1-[2-metil-3-(trifluormetil)fenvil]
vinil}-1H-imidazol

Uma solução do composto da Preparação 157 (4,90 g, 13,6 mmol) reagente de Eaton (50 mL) foi agitada na
5 temperatura ambiente por 40 h. A mistura foi derramada em gelo/água (200 mL) e ajustada a pH 7 pela adição de solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio. A mistura foi extraída com acetato de etila (2 x 100 mL) e os extratos combinados foram secados (MgSO₄) e concentrada em vácuo para
10 produzir o composto título (3,1 g).

Experimental MH⁺ 343,3; esperado 343,1.

Preparação 149

1 - (1 - benzil - 1H -imidazol-2-il)-1-(2-bromo-3-metilfenil)-etanol

15 A uma solução do composto da Preparação 158 (3,38 g, 9,5 mmol) em tetraidrofurano (30 mL), a 0°C e sob nitrogênio, foi acrescentado gota a gota brometo de metil-magnésio (3M, 6,34 mL, 19 mmol). A mistura reacional foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada por 18
20 h. À mistura foi acrescentado ácido clorídrico (0,1 M, 25 mL), e a solução foi tornada básica pela adição de solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio, e a mistura foi extraída com acetato de etila (4 x 30 mL). Os extratos combinados foram lavadas com solução aquosa saturada de
25 cloreto de sódio (20 mL), secada (MgSO₄) e concentrada em vácuo para produzir o composto título (3,10 g).

Experimental MH⁺ 371,3; esperado 371,1.

De modo similar foram preparados:

Prep. No.	Nome	MH ⁺ Encontrado /Esperado	Da preparação	De
150	1-(1-benzil-1H-imidazol-2-il)-1-(3-bromofenil)-etanol	-	159	(1-benzil-1H-imidazol-2-il)(3-bromofenil)-metanona
151	1-(1-benzil-1H-imidazol-2-il)-1-(3-bromo-2-metilfenil)-etanol	371,2 371,1	160	(1-benzil-1H-imidazol-2-il)(3-bromo-2-metilfenil)-metanona
152	1-(1-benzil-1H-imidazol-2-il)-1-[3-bromo-2-(difluormetil)-fenil]-etanol	407,4 407,1	161	(1-benzil-1H-imidazol-2-il)[3-bromo-2-(difluormetil)fenil]-metanona
153	1-(1-benzil-1H-imidazol-2-il)-1-[3-(difluormetil)-fenil]-etanol	329,3 329,1	162	(1-benzil-1H-imidazol-2-il)[3-(difluormetil)fenil]-metanona
154	1-(1-benzil-1H-imidazol-2-il)-1-(2-flúor-3-metilfenil)-etanol	311,5 311,2	163	(1-benzil-1H-imidazol-2-il)(2-flúor-3-metilfenil)-metanona
155	1-(1-benzil-1H-imidazol-2-il)-1-[2-	361,0 361,2	164	(1-benzil-1H-imidazol-2-il)[2-

	metil-5- (trifluormetil)- fenil]-etanol			metil-5- (trifluormetil) fen il]-metanona
156	1-(1-benzil-1H- imidazol-2-il)-1-(3- bromo-5-metilfenil)- etanol	-	165	(1-benzil-1H- imidazol-2-il) (3- bromo-5- metilfenil)- metanona
157	1-(1-benzil-1H- imidazol-2-il)-1-[2- metil-3- (trifluormetil)- fenil]-etanol	361,3 361,2	166	(1-benzil-1H- imidazol-2-il) [2- metil-3- 9trifluormetil) fen il]-metanona

Preparação 156

RNM-¹H (CDCl₃): 2,07 - 2,15 (3H), 2,42 - 2,48 (3H),
4,93 5,00 (2H), 6,75 - 6,93 (5H), 7,05 - 7,16 (5H).

Preparação 158

5 (1-Benzil-1H-imidazol-2-il) (2-bromo-3-metilfenil)-
metanona

Uma solução de ácido 2-bromo-3-metil benzóico (2,0
g, 9,3 mmol) em cloreto de tionila (4,75 mL, 65,1 mmol) foi
aquecida a 65 °C, sob nitrogênio, por 3 h. A mistura foi
10 concentrada em vácuo e ao resíduo foi acrescentado
acetonitrila (25 mL). Esta solução foi concentrada em vácuo
e o processo foi repetido. Ao resíduo final foi acrescentado
acetonitrila (25 mL), 1-benzilimidazol (1,62 g, 10,2 mmol) e
triethylamina (1,44 mL, 10,2 mmol) e a mistura reacional foi
15 aquecida a 60 °C, sob nitrogênio, por 18 h. A mistura foi

concentrada em vácuo e ao resíduo foi acrescentado acetato de etila (80 mL). A solução foi lavada com água (40 mL) e solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio (40 mL), secada (MgSO_4) e concentrada em vácuo para produzir o

5 composto título (3,38 g).

De modo similar foram preparados:

Prep. No.	Nome	MH ⁺ Encontrado /Esperado	Da preparação	De
159	(1-benzil-1H-imidazol-2-il) (3-bromofenil)-metanona	341,1 341,0	-	Ácido 3-bromobenzóico
160	(1-benzil-1H-imidazol-2-il) (3-bromo-2-fenil)-metanona	355,1 355,0	-	Ácido 3-bromo-2-metilbenzóico
161	(1-benzil-1H-imidazol-2-il) [3-bromo-2-(difluormetil)-fenil]-metanona	391,2 391,0	182	Ácido 3-bromo-2-(difluormetil)-benzóico
162	(1-benzil-1H-imidazol-2-il) [3-(difluormetil)fenil]-metanona	-	187	Ácido 3-(difluormetil)-benzóico
163	(1-benzil-1H-imidazol-2-il) (2-	295,3 295,1	-	Ácido 2-flúor-3-metil-benzóico

	flúor-3- metilfenil)- metanona			
164	(1-benzil-1H- imidazol-2-il)[2- metil-5- (trifluormetil)feni l]-metanona	345,3 345,1	-	Ácido 2-metil-5- (trifluormetil)- benzóico
165	(1-benzil-1H- imidazol-2-il))3- bromo-5- metilfenil)- metanona	-	188	Ácido 3-bromo-5- metil-benzóico
166	(1-benzil-1H- imidazol-2-il)[2- metil-3- (trifluormetil)- fenil]-metanona	345,2 345,2	-	Ácido 2-metil-3- (trifluormetil)- benzóico

Preparação 162

RNM-¹H (CDCl₃): 5,69 - 5,71 (2H), 6,81 - 6,85 (1H),
7,17 - 7,20 (2H), 7,21 - 7,24 (2H), 7,30 - 7,40 (3H), 7,71 -
7,73 (1H), 8,3 - 8,42 (2H).

5

Preparação 165

RNM-¹H (CDCl₃): 2,36 - 2,38 (3H), 5,61 - 5,65 (2H),
7,15 - 7,37 (8H), 7,46 - 7,50 (1H), 7,92 - 7,97 (1H).

Preparação 167

2 - [1 - (1 - benzil - 1H -imidazol-2-il)vinil]-6-

10 metilbenzonitrila

Uma mistura do composto da Preparação 139 (150 mg, 0,43 mmol), hexacianoferrato(II) de potássio (secada em vácuo a 85 °C, 36 mg, 0,08 mmol), iodeto de cobre(I) (8 mg), iodeto de potássio (7 mg), 1-metil-2-pirrolidinona (2 mL) e
 5 dimetiletilenediamina (49 µL) foi colocado em um tubo de pressão e desgaseificado com nitrogênio (x 3). O tubo foi vedado e aquecido a 140 °C por 100 h. À mistura foi acrescentado acetato de etila (10 mL) e água (10 mL) e as duas camadas foram separadas. A fase orgânica foi secada
 10 (MgSO₄) e concentrada em vácuo para produzir o composto título (160 mg).

Experimental MH⁺ 300,3; esperado 300,2.

Preparação 168

3 - [1 - (1 - Benzil-1H-imidazol-2-il)vinil]-2-
 15 metilbenzonitrila

A uma solução do composto da Preparação 140 (100 mg, 0,28 mmol) em 1-metil-2-pirrolidinona (3 mL) foi acrescentado cianeto de sódio (28 mg, 0,57 mmol) e brometo de níquel(II) (62 mg, 0,28 mmol). A mistura reacional foi
 20 vedada e aquecida em um microondas (150W) a 150°C por 5 min. À mistura foi acrescentado água (10 mL) e a solução foi extraída com éter dietílico (4 x 10 mL). Os extratos combinados foram lavados com água (10 mL) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio (10 mL), secada (MgSO₄) e
 25 concentrada em vácuo. Ao resíduo foi acrescentado 2-propanol (15 mL) e carvão vegetal ativado e a solução foi aquecida a 60 °C por 1 h. A mistura foi em seguida filtrada através de Arbocel® e o filtrado foi concentrado em vácuo para produzir

o composto título (40 mg).

Experimental MH⁺ 300,4; esperado 300,2.

Preparação 169

3 - [1 - (1 - Benzil-1H-imidazol-2-il)vinil]-5-

5 metilbenzonitrila

A uma solução do composto da Preparação 145 (1,1 g, 3,1 mmol) em N,N-dimetilacetamida (30 mL) foi acrescentado cianeto de cobre(I) (641 mg, 7,1 mmol) e a mistura reacional foi aquecida a 150 °C por 3 dias. A
10 mistura reacional foi derramada em acetato de etila e a mistura foi lavada com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A fase aquosa foi filtrada e o material sólido foi coletado por filtração e dissolvido em acetato de etila, água e N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina. As duas
15 camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secada (MgSO₄) e concentrada em vácuo. O resíduo foi filtrado através de carvão vegetal e sílica, eluindo com acetato de etila e o filtrado foi concentrado em vácuo para produzir o composto
20 título (210 mg).

RNM-¹H (CDCl₃): 2,24 - 2,28 (3H), 4,80 - 4,92 (2H), 5,56 - 5,60 (1H) 5,78 - 5,82 (1H), 6,88 - 6,97 (3H), 7,10 - 7,14 (1H), 7,19 - 7,33 (6H).

Preparação 170

25 1-[3-Metil-2-(trifluormetil)fenil]-etanona

A uma solução do composto da Preparação 171 (427 mg, 2,1 mmol) em diclorometano (20 mL) foi acrescentado Periodinano Dess-Martin (25%, 3,83 mL, 2,3 mmol) e a mistura

reacional foi agitada na temperatura ambiente por 18 h. A mistura reacional foi filtrada através de sílica, eluindo com diclorometano, seguido por éter dietílico. O filtrado foi lavada com solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio, secada (MgSO_4) e concentrada em vácuo. Ao resíduo foi acrescentado diclorometano e a solução foi filtrada através de sílica. O filtrado foi secada (MgSO_4) e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em tetraidrofurano e re-concentrada para produzir o composto título (332 mg).

10 $\text{RNM-}^1\text{H}$ (CDCl_3): 1,80 – 1,85 (3H), 3,75 – 3,79 (3H), 7,04 – 7,07 (1H), 7,31 – 7,33 (1H), 7,40 – 7,43 (1H).

Preparação 171

1-[3-Metil-2-(trifluormetil)fenil]-etanol

A uma solução do composto da Preparação 172 (500 mg, 2,1 mmol) em tetraidrofurano (22 mL), a -78°C , foi acrescentado n-butil-lítio (2,5M em hexanos, 0,92 mL, 2,3 mmol). Após agitação por 45 min, acetaldeído (0,14 mL, 2,5 mmol) foi acrescentado e a mistura reacional foi deixada aquecer até a temperatura ambiente durante 18 h. À mistura foi acrescentada solução aquosa saturada de cloreto de amônio e a mistura foi extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secada (MgSO_4) e concentrada em vácuo para produzir o composto título (600 mg).

25 $\text{RNM-}^1\text{H}$ (CDCl_3): 1,42 – 1,45 (3H), 2,49 – 2,53 (3H), 5,38 – 5,42 (1H), 7,16 – 7,19 (1H), 7,40 – 7,43 (1H), 7,65 – 7,68 (1H).

Preparação 172

1-Bromo-3-metil-2-(trifluormetil)-benzeno

Uma mistura de ácido 2-bromo-6-metil-benzóico (10,0 g, 47,0 mmol) e tetrafluoreto de enxofre (5,02 g, 46,5 mmol) foi aquecida em ácido fluorídrico (930 mg, 46,5 mmol) a 110 °C. À mistura reacional foi acrescentado acetato de etila e água e as duas camadas foram separadas. A fase orgânica foi secada (MgSO₄) e concentrada em vácuo. O resíduo foi destilado sob pressão reduzida (bp 30-33°C a 1 mmHg) para produzir o composto título (1,83 g).

10

Preparação 1731-(3-Cloro-2-metoxifenil)-etanona

Ao composto da Preparação 193 (697 mg, 4,1 mmol) em acetona (30 mL) foi acrescentado carbonato de potássio (1,13 g, 8,2 mmol), seguido por iodeto de metila (2,0 mL, 4,66 g, 32,8 mmol). A mistura reacional foi aquecida a 40 °C por 18 h, resfriada e concentrada em vácuo. O resíduo foi particionado entre acetato de etila e água e a fase orgânica foi separada, lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secada (MgSO₄) e concentrada em vácuo para produzir o composto título (450 mg) como uma mistura de regioisômeros.

20

RNM-¹H (CDCl₃): 2,58 – 2,62 (3H), 3,92 – 3,95 (3H), 7,47 – 7,51 (1H), 7,82 – 7,86 (1H), 7,94 – 7,97 (1H).

De modo similar foi preparado:

Prep. No.	Nome	Da preparação	De
174***	1-(3-cloro-4-metoxifenil)- etanona	193	1-(3-cloro-4- hidroxifenil)-etanona

*** A reação para produzir a Preparação 174 produziu algo da da Preparação 173 uma vez que a Preparação 193 continha uma mistura de 1-(3-cloro-2-hidroxifenil)-etanona e 1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-etanona.

Preparação 174

RNM-¹H (CDCl₃): 2,58 – 2,62 (3H), 3,92 – 3,95 (3H), 7,47 – 7,51 (1H), 7,82 – 7,86 (1H), 7,94 – 7,97 (1H).

Preparação 175

5 1-(2-Cloro-5-metoxifenil)-etanona

A uma solução de SELECTFLUOR™ (5,0 g, 14,1 mmol) e cloreto de sódio (825 mg, 14,1 mmol) em acetonitrila (200 mL), sob nitrogênio, foi acrescentado 1-(3-metoxifenil)-etanona (1,94 mL, 14,1 mmol) e a mistura reacional foi
 10 agitada na temperatura ambiente por 5 dias. À mistura foi acrescentado água destilada (200 mL) e a solução foi extraída com diclorometano (2 x 100 mL). Os extratos combinados foram secados (MgSO₄) e concentrados em vácuo. O
 15 resíduo foi purificado através de coluna de cromatografia (sílica) com gradiente de eluição, acetato de etila:cicloexano [5:95 a 10:90]. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para produzir o composto
 título (1,12 g).

RNM-¹H (CDCl₃): 2,59 – 2,65 (3H), 3,76 – 3,80 (3H),
 20 6,88 – 6,91 (1H), 7,01 – 7,04 (1H), 7,25 – 7,28 (1H).

Preparação 176

1 - Benzil -2-[1-(3-etila-2-metilfenil)vinil]-1H-imidazol

A uma solução do composto da Preparação 140 (207
 25 mg, 0,3 mmol) em N,N-dimetilformamida (28 mL) foi

acrescentado carbonato de potássio (1,17 g, 8,5 mmol),
 cloreto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II)
 (550 mg) e trietilborano (1 M, 6,79 mL, 6,8 mmol). A mistura
 reacional foi aquecida ao refluxo por 60 h, resfriada e
 5 concentrada em vácuo. Ao resíduo foi acrescentado acetato de
 etila e água e as duas camadas foram separadas. A fase
 orgânica foi lavada com água e solução aquosa saturada de
 cloreto de sódio, secada (MgSO₄) e concentrada em vácuo para
 produzir o composto título (110 mg).

10 Experimental MH⁺ 303,2; esperado 303,2.

Preparação 177

1 - (1-Benzil-1H-imidazol-2-il)-1-(3-etilfenil)-
etanol

A uma solução do composto da Preparação 150 (500
 15 mg, 1,4 mmol) em N,N-dimetilformamida (14 mL) foi
 acrescentado carbonato de potássio (193 mg, 14 mmol) e
 trietilborano (1M, 3,36 mL, 3,4 mmol). A mistura foi
 desoxigenada e cloreto de [1,1'-bis(difenilfosfino)
 ferroceno]paládio(II) (141 mg) foi acrescentado. A mistura
 20 reacional foi aquecida a 50 °C por 18 h, resfriada e
 concentrada em vácuo. Ao resíduo foi acrescentado acetato de
 etila e água e as duas camadas foram separadas. A fase
 orgânica foi lavada com água e solução aquosa saturada de
 cloreto de sódio, secada (MgSO₄) e concentrada em vácuo para
 25 produzir o composto título (500 mg).

Experimental MH⁺ 307,3; esperado 307,2.

Preparação 178

1-(2-Etil-3-metilfenil)-etanona

A uma solução do composto da Preparação 179 (367 mg, 1.7 mmol) N,N-dimetilformamida anidra (10 mL), sob nitrogênio, foi acrescentado carbonato de potássio (4,52 g, 32,7 mmol), seguido por cloreto de [1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno]paládio(II) (141 mg) e trietilborano (1M em tetraidrofurano, 4,13 mL, 4,13 mmol). A mistura reacional foi aquecida a 50 °C por 18 h, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado através de cromatografia flash (cartucho Biotage™ 40M), eluindo com acetato de etila:pentano [5:95]. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para produzir o composto título (160 mg).

RNM-¹H (CDCl₃): 1,15 - 1,20 (3H), 2,35 - 2,38 (3H), 2,55 - 2,58 (3H), 2,74 - 2,81 (2H), 7,12 - 7,17 (1H), 7,23 - 7,27 (1H), 7,36 - 7,40 (1H).

Preparação 179

1-(2-Bromo-3-metilfenil)-etanona

A uma solução de 1-(2-amino-3-metilfenil)-etanona (Helv. Chim. Acta; EN; 62, 1979, 271-303,) (850 mg, 5,7 mmol) ácido bromídrico (9 mL, 5,7 mmol) e água (6 mL), a 0 °C, foi acrescentado solução aquosa de nitrito de sódio (503 mg, 7,3 mmol) e a mistura foi agitada por 15 min. Esta mistura foi acrescentada a brometo de cobre(I) (899 mg, 6,3 mmol) ácido bromídrico (9 mL, 5,7 mmol) a 60 °C e a mistura reacional foi aquecida a 95°C por mais 30 min. Após resfriamento, a mistura foi derramada em uma polpa de gelo/água e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram secados (MgSO₄) e concentrados em vácuo. Ao

resíduo foi acrescentado acetato de etila:cicloexano [1:4] e a solução foi filtrada através de sílica. O filtrado foi concentrado em vácuo para produzir o composto título (1.06 g).

5 Preparação 180

1-(2-Bromo-3,5,6-trimetilfenil)-etanona

A uma mistura de 1-bromo-2,4,5-trimetilbenzeno (5,0 g, 25,0 mmol) e cloreto de acetila (2,45 mL, 34,5 mmol) em diclorometano (50 mL) foi acrescentado cloreto de
10 alumínio (4,42 g, 33,1 mmol) em diclorometano (50 mL) e a mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 18 h. A mistura foi derramada em água e as duas camadas foram separadas. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio, secada (MgSO₄) e
15 filtrados através de sílica. O filtrado foi concentrado em vácuo para produzir o composto título (5,50 g).

RNM-¹H (CDCl₃): 2,13 - 2,17 (3H), 2,22 - 2,27 (3H), 2,28 - 2,34 (3H), 2,48 - 2,54 (3H), 6,89 - 6,92 (1H).

Preparação 181

20 1 - Benzil -2-{1-[2-(difluormetil)-3-metilfenil]vinil}-1H-imidazol

A uma solução do composto da Preparação 141 (140 mg, 0,36 mmol) em 1,4-dioxano:água (9:1, 10 mL) foi acrescentado trimetilboroxina (50 µL, 0,36 mmol) e carbonato
25 de sódio (114 mg, 1,08 mmol). A mistura foi desgaseificada, antes da adição de cloreto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) (30 mg). A mistura reacional foi aquecida a 100°C por 18 h, resfriada e concentrada em vácuo.

Ao resíduo foi acrescentado acetato de etila e a solução foi lavada com água, secada (MgSO_4) e filtrada através de sílica. O filtrado foi concentrado em vácuo para produzir o composto título (110 mg).

5 Experimental MH^+ 325,3; esperado 325,2.

Preparação 182

Ácido bromo-2-(difluormetil)-benzóico

A uma solução do composto da Preparação 183 (4,05 g, 11,9 mmol) em tetraidrofurano (120 mL) foi acrescentado
10 solução aquosa de hidróxido de sódio (1 M, 24,30 mL, 24,3 mmol) e a mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 18 h. A mistura foi particionado entre éter dietílico e água e as duas camadas foram separadas. A camada aquosa foi tornada ácida com ácido clorídrico (2M) e
15 extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram secados (MgSO_4) e concentrada em vácuo para produzir o composto título (3,06 g).

Experimental MH^+ 251,1; esperado 251,0.

Preparação 183

20 3-bromo-2-(difluormetil)benzoato de benzila

A uma solução do composto da Preparação 185 (4,1 g, 12,9 mmol) em diclorometano (130 mL) foi acrescentado trifluoreto de (dietilamino)enxofre (5,06 mL, 38,6 mmol) e a mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 18
25 h. À mistura foi acrescentado diclorometano adicional e solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio e as duas camadas foram separadas. A fase orgânica foi concentrada em vácuo e o resíduo foi filtrada através de

sílica, eluindo com diclorometano. O filtrado foi concentrado em vácuo para produzir o composto título (4,05 g).

RNM-¹H (CDCl₃): 5,23 - 5,25 (1H), 5,33 - 5,35 (2H),
5 7,30 - 7,41 (4H), 7,59 - 7,64 (2H), 7,85 - 7,90 (1H).

De modo similar foi preparado:

Prep. No.	Nome	¹ H-RMN (CDCl ₃)	De
184	3-(difluormetil)- benzoato de metila	3,85 - 3,88(3H), 6,47 - 6,76(1H), 7,61 - 7,66(1 H), 8,05 - 8,13(2H)	3-formil-benzoato de metila

Preparação 185

3-bromo-2-formilbenzoato de benzila

A uma solução do composto da Preparação 186 (4,77
10 g, 14,9 mmol) em acetato de etila (150 mL) foi acrescentado
óxido de manganês(IV) (12,95 g, 148,9 mmol) e a mistura
reacional foi agitada na temperatura ambiente por 1 h. A
mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado em vácuo
para produzir o composto título (4,11 g).

15 Experimental MH⁺ 319,1 ; esperado 319,0.

Preparação 186

3-bromo-2-(hidroximetil)benzoato de benzila

Uma solução de 4-bromo-2-benzofuran-1(3H)-ona
(4,02 g, 18,9 mmol) em solução aquosa de hidróxido de sódio
20 (1 M, 18,9 mL) foi aquecida a 100 °C por 1 h. A solução foi
concentrada em vácuo e o resíduo foi dissolvido em tolueno e
re-concentrada. A uma solução do resíduo em N,N-
dimetilformamida (20 mL) foi acrescentado brometo de benzila

(2,26 mL, 18,90 mmol) e a mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 14 dias. A mistura foi derramada em água e o precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água e pentano e secada para produzir o composto
5 título (4,77 g).

Experimental MH^+ 321,1 ; esperado 321,0.

Preparação 187

ácido 3-(Difluormetil)-benzóico

A uma solução do composto da Preparação 184 (188
10 mg, 1,0 mmol) em tetraidrofurano (5 mL) foi acrescentado lítium hidroxido de lítio monoidratado (85 mg, 2,0 mmol). A mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 18 h e em seguida tornada ácida por adição de ácido clorídrico (1 M). À mistura foi acrescentado água (5 mL) e solução
15 aquosa saturada de cloreto de sódio (5 mL) e a solução foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). Os extratos combinados foram secados ($MgSO_4$) e concentrada em vácuo para produzir o composto título (290 mg).

RNM- ^1H ($CDCl_3$): 6,50 - 6,80 (1H), 7,50 - 7,57 (1H),
20 7,69 - 7,74 (1H), 8,14 - 8,21 (2H).

Preparação 188

3-Bromo-5-metilácido benzóico

A uma solução do composto da Preparação 189 (10,0 g, 43,5 mmol) em ácido acético (45 mL) foi acrescentado
25 ácido clorídrico (12M, 14,1 mL) e a mistura reacional foi aquecida a 70 °C por 1 h. A solução foi resfriada a 0°C e solução aquosa de nitrito de sódio (5M, 3,0 g, 43,5 mmol) foi acrescentado. Após 1 h, a mistura foi resfriada a -15°C

e ácido hipofosforoso aquoso (50%, 23 mL, 170 mmol) foi acrescentado gota a gota. A mistura reacional foi deixada aquecer a 10°C durante 2 h e filtrada. O material sólido foi lavado com água e cicloexano e o produto foi secado para
5 produzir o composto título (8,6 g).

RNM-¹H (CDCl₃): 2,32 - 2,36 (3H), 7,64 - 7,66 (1H), 7,71 - 7,74 (1H), 7,79 - 7,82 (1H).

Preparação 189

Ácido 2-Amino-3-bromo-5-metil-benzóico

10 A uma solução de ácido 2-amino-5-metil-benzóico (25,0 g, 170 mmol) em ácido acético (250 mL) foi acrescentado bromine (10 mL, 195 mmol) e a mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 2 h. A mistura foi filtrada e o material sólido foi lavado com água e
15 cicloexano e secado para produzir o composto título (33,4 g).

RNM-¹H (CDCl₃): 2,08 - 2,13 (3H), 7,42 - 7,45 (1H), 7,53 - 7,56 (1H).

Preparação 190

5-Metóxi-2,4-dimetilbenzaldeído

20 A uma solução do composto da Preparação 191 (4,12 g, 14 mmol) em 1,4-dioxano (30 mL) foi acrescentado solução aquosa de carbonato de sódio (15M, 2,80 mL, 42 mmol). Após purga com nitrogênio, trimetilboroxina (1,95 mL, 14 mmol)
25 foi acrescentado, seguido por [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) (1,03 g). A mistura reacional foi aquecida a 100 °C por 18 h, resfriada e filtrada através de Arbocel®. O filtrado foi concentrado em vácuo e ao

resíduo foi acrescentado diclorometano. A solução foi filtrada através de sílica e o filtrado foi concentrado em vácuo para produzir o composto título (988 mg).

RNM-¹H (CDCl₃): 2,19 - 2,23 (3H), 2,53 - 2,57 (3H), 3,80 - 3,85 (3H), 7,21 - 7,24 (2H), 10,23 - 10,25 (1H).

Preparação 191

2,4-Dibromo-5-metoxibenzaldeído

A uma solução de 3-metoxibenzaldeído (5,00 g, 4,47 mL, 36,7 mmol) em metanol (245 mL) foi acrescentado solução aquosa de brometo de sódio (5M, 36,7 mL, 184 mmol) e solução aquosa de OXONE® (45,00 g, 73,4 mmol). A mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 18 h, antes da adição de solução aquosa de tiosulfato de sódio (1M, 200 mL) e acetato de etila (400 mL). As duas camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secada (MgSO₄) e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado através de cromatografia flash (Biotage) eluindo com acetato de etila:cicloexano [10:90]. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para produzir o composto título (4,12 g).

RNM-¹H (CDCl₃): 3,89 - 3,93 (3H), 7,37 - 7,39 (1H), 7,79 - 7,82 (1H), 10,20 - 10,23 (1H).

Preparação 192

1-(2,3-Dimetilfenil)propan-1-ol

A uma solução de 2,3-dimetilbenzaldeído (1,0 g, 7,5 mmol) em tetraidrofurano anidro (50 mL), a -78 °C e sob nitrogênio, foi acrescentado etil-lítio (0,5M em

benzeno:cicloexano 9:1, 14,9 mL, 7,5 mmol), gota a gota por meio de seringa. A mistura reacional foi agitada a -78 °C por 30 min e em seguida derramada em ice ácido clorídrico frio (2N, 20 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (2 x 50 mL) e os extratos combinados foram secados (MgSO₄) e concentrados em vácuo para produzir o composto título (1,22 g).

RNM-¹H (CDCl₃): 0,93 - 0,99 (3H), 1,68 - 1,76 (2H), 2,18 - 2,22 (3H), 2,25 - 2,28 (3H), 4,87 - 4,92 (1H), 7,03 - 7,13 (2H), 7,28 - 7,38 (1H).

Preparação 193

1-(3-Cloro-2-hidroxifenil)-etanona e 1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-etanona

Uma solução de acetato de 2-clorofenila (1,98 g, 11,6 mmol) em 1,2-diclorobenzeno (10 mL) foi acrescentado gota a gota a uma solução de cloreto de alumínio (1,90 g, 13,9 mmol) em 1,2-diclorobenzeno (10 mL). A mistura reacional foi aquecida a 100 °C por 24 h e em seguida resfriada, antes da adição de diclorometano (10 mL). A mistura derramada em ácido clorídrico (10%, 12 mL), a 0 °C, e as duas camadas foram separadas. A fase aquosa foi extraída com diclorometano e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, secadas (MgSO₄) e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado através de coluna de cromatografia (sílica), eluindo com cicloexano. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para produzir o composto título as a 1:1 mistura de regioisômeros (1,0 g).

Preparação 194

1-Benzil-2-[1-(2,3-dimetilfenil)vinil]-1H-imidazol

A uma suspensão do composto da Preparação 195 (500 mg, 1,63 mmol) em acetonitrila (10 mL) foi acrescentado cloreto de tionila (0,2 mmol, 2,74mmol) e a mistura
 5 reacional foi agitada na temperatura ambiente por 18 h. A mistura reacional foi concentrada em vácuo e o resíduo foi triturado com acetato de etila para produzir o composto título (450 mg).

Experimental MH⁺ 289,3; esperado 289,2.

10 Síntese Alternativa

Uma solução do composto da Preparação 195 (82,00 g, 267,6 mmol) reagente de Eaton (380 mL) foi agitada na temperatura ambiente por 18 h. A mistura reacional foi
 derramada sobre gelo e a solução foi lavada com éter
 15 dietílico e ajustada a pH 7 mediante adição de carbonato de sódio. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila e os extratos orgânicos combinados foram concentrados em vácuo para produzir o composto título (79,0 g).

Experimental MH⁺ 289,4; esperado 289,2.

20 Preparação 1951-(1-Benzil-1H-imidazol-2-il)-1-(2,3-dimetilfenil)-etanol

A uma solução do composto da Preparação 36 (182 g, 626,8 mmol) em tetraidrofurano (1 L), a 0 °C, foi
 25 acrescentado cloreto de metil-magnésio (3M em tetraidrofurano, 271 mL, 814 mmol). A mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 18 h e em seguida derramada em ácido clorídrico (2M, 500 mL). À mistura foi

acrescentado éter dietílico (500 mL) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio (100 mL) e as duas camadas foram separadas. À camada aquosa foi acrescentado acetato de etila (500 mL) e carbonato de sódio (50 g) e a camada
5 orgânica foi separada. O sólido resultante material foi coletado por filtração e triturado com éter dietílico (300 mL) para produzir o composto título (82 g).

Experimental MH^+ 307,4; esperado 307,2.

Síntese Alternativa

10 A uma solução de cloreto de metil-magnésio (3M em tetraidrofurano, 5,0 L, 15,2 mol), sob nitrogênio, foi acrescentado uma solução do composto da Preparação 36 (2,8 kg, 9,6 mol) em tolueno (6,0 L), a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. A mistura reacional foi agitada a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 4 h e em seguida
15 resfriada rapidamente através da adição gota a gota de solução aquosa de cloreto de amônio (20%, 14,0 L). O sólido resultante foi coletado por filtração e em seguida foi repolpado com água (2 x 10L) e filtrada. O resíduo obtido é ainda repolpado em acetonitrila (14 L) e filtrado. O
20 material sólido coletado por filtração foi lavado com acetonitrila (2 x 4L) e secado em vácuo a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ para produzir o composto título (2,63kg, 99,75% purp por HPLC).

Preparação 196

3-[1-(1H-imidazol-2-il)etil]benzamida

25 Uma solução do composto da Preparação 197 (311 mg, 1,35 mmol) em hidróxido de amônio (28% em água, 15 mL) foi aquecida a $85\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 2 h. A mistura foi em seguida resfriada e concentrada em vácuo para produzir o composto título (364

mg).

Experimental MH^+ 216,2; esperado 216,1.

Preparação 197

3-[1-(1H-imidazol-2-il)etil]benzoato de metila

5 A uma solução do composto da Preparação 198 (477 mg, 1.5 mmol) em 2-propanol (10 mL) foi acrescentado formiato de amônio (945 mg, 15,0 mmol) e paládio (10 %p. em carvão, 168 mg) e a mistura reacional foi aquecida a 80 °C por 18 h. A mistura foi filtrada através de Arbocel® e o
10 filtrado foi concentrado em vácuo para produzir o composto título (270 mg).

Experimental MH^+ 231,4; esperado 231,1.

Preparação 198

3-[1-(1-benzil-1H-imidazol-2-il)vinil]-benzoato de

15 metila

Uma mistura do composto da Preparação 199 (2,55 g, 7,3 mmol) e cloreto de tionila (2,12 mL, 29,1 mmol) em acetonitrila (20 mL) foi agitada na temperatura ambiente por 18 h. A mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo foi
20 particionado entre acetato de etila e solução aquosa de bicarbonato de sódio. As duas camadas foram separadas e a fase orgânica foi filtrada através de sílica e carvão vegetal e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado através de coluna de cromatografia (sílica), com gradiente
25 de eluição, acetato de etila:cicloexano [1:1 a 4:1 a 1:0]. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para produzir o composto título (2,32 g).

Experimental MH^+ 319,3; esperado 319,1.

Preparação 199

3 - [1-(1-benzil-1H-imidazol-2-il)-1-hidroxietil]-benzoato de metila

A uma solução do composto da Preparação 200 (3,82 g, 11,9 mmol) em tetraidrofurano (25 mL), a 0 °C, foi acrescentado cloreto de metil-magnésio (3M em tetraidrofurano, 5,17 mL, 15,5 mmol) e a mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 18 h. A mistura foi derramada numa mistura de gelo, ácido clorídrico (2M) e éter dietílico e as duas camadas foram separadas. A camada aquosa foi ajustada a pH 7 pela adição de bicarbonato de sódio sólido e em seguida extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram secados (MgSO₄) e concentrada em vácuo para produzir o composto título (2,55 g).

Experimental MH⁺ 337,4; esperado 337,1.

Preparação 200

3 - [(1-benzil-1H-imidazol-2-il)carbonil]-benzoato de metila

Uma solução de ácido 3-(metoxicarbonil)-benzóico (2,53 g, 14,0 mmol) em cloreto de tionila (7,17 mL, 98,30 mmol) foi aquecida ao refluxo por 1 h. A mistura foi resfriada e concentrada em vácuo e ao resíduo foi acrescentado tolueno. Esta solução foi concentrada em vácuo e ao resíduo foi acrescentado acetonitrila anidra (24 mL), 1-benzil-1H-imidazol (2,22 g, 14,0 mmol) e trietilamina (2,35 mL, 16,9 mmol). A mistura reacional foi aquecida ao refluxo por 18 h e em seguida resfriada e concentrada em vácuo. Ao resíduo foi acrescentado acetato de etila e a

solução foi lavada com água e solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio. A fase orgânica foi filtrada através de sílica, eluindo com etila acetato, e o filtrado foi concentrado em vácuo para produzir o composto título
5 (3,82 g).

Experimental MH^+ 321,3; esperado 321,1.

Preparação 201

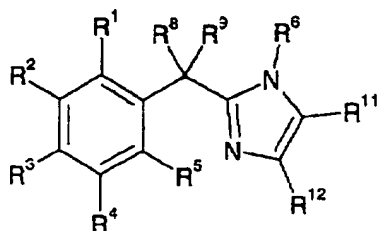
(2,3-Dimetilfenil)(1-H-imidazol-2-il)-metanol

A uma solução de 1-(dietoximetil)-1H-imidazol (698
10 mg, 4,10 mmol) em tetraidrofurano anidro (7 mL), a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$,
foi acrescentado n-butil-lítio (2,5 M em hexano, 1,64 mL,
4,1 mmol). A mistura reacional foi agitada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 1 h,
antes da adição de a solução de 2,3-dimetilbenzaldeído (500
mg, 3,73 mmol) em tetraidrofurano (3 mL). A mistura
15 reacional foi agitada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 2 h, aquecida até a
temperatura ambiente e resfriada rapidamente com ácido
clorídrico resfriado em gelo (4M, 20 mL). A mistura
reacional foi concentrada em vácuo e ao resíduo foi
acrescentado água (20 mL). A solução foi extraída com éter
20 dietílico (2 x 20 mL) e a camada aquosa foi tornada básica
pela adição de bicarbonato de sódio sólido. Esta solução foi
extraída com acetato de etila (3 x 20 mL) e as fases
orgânicas combinadas foram secadas (MgSO_4) e concentrada em
vácuo para produzir o composto título (543 mg).

25 Experimental MH^+ 203,1; esperado 203,1.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é de fórmula (I):



Fórmula (I)

onde:

5 R¹, R², R³, R⁴, R⁵ são independentemente selecionados a partir do grupo que compreende hidrogênio, ciano, nitro, halo, hidroxila, alquila C₁₋₄ opcionalmente substituída com um ou mais grupos hidroxila, cicloalquila C₃₋₆ opcionalmente substituída com um ou mais grupos alquila C₁₋₄ ou halo, alcoxila C₁₋₄, haloalquila C₁₋₄, haloalcoxila C₁₋₄, fenila, amino, NR^xR^y, e S(O)_nR¹⁰;

R⁶ é selecionado a partir do grupo que compreende hidrogênio, -C₀₋₂alquilenos-R⁷, -C₁₋₂alquilenos-OR⁷, -C₀₋₂alquilenos-C(O)R⁷, -C₁₋₂alquilenos-O-C(O)R⁷, -C₁₋₂alquilenos-O-C(O)-OR⁷, -C₀₋₂alquilenos-C(O)-OR⁷, -C₁₋₂alquilenos-N(H)C(O)R⁷, -C₁₋₂alquilenos-N(R⁷)C(O)R⁷-C₀₋₂alquilenos-C(O)NHR⁷, -C₀₋₂alquilenos-C(O)NR¹⁵R¹⁶, -C₁₋₂alquilenos-NHC(O)NR¹⁵R¹⁶, -C₁₋₂alquilenos-NR⁷C(O)NR¹⁵R¹⁶, -C₁₋₂alquilenos-O-C(O)NHR⁷, -C₁₋₂alquilenos-O-C(O)NR¹⁵R¹⁶, -C₀₋₂alquilenos-CH=N(R⁷), -C₁₋₂alquilenos-P(=O)(NR¹⁵R¹⁶)(NR¹⁵R¹⁶), -C₀₋₂alquilenos-Si(R⁷)₃, e -C₀₋₂alquilenos-S(O)_nR¹⁰;

onde o alquilenos C₀₋₂ ou alquilenos C₁₋₂ de R⁶ podem,

onde quimicamente possível, estar opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que compreende alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-5} , $-C_{1-4}$ alquilenos(C_{3-6} cicloalquila), alquilenofenila C_{0-6} , cujos
 5 substituintes alquilenos C_{0-2} ou alquilenos C_{0-2} podem por sua vez estarem também opcionalmente substituídos, onde quimicamente possível, com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que compreende hidrogênio, ciano, nitro, halo, formila, oxo, hidroxila, $C(O)OH$, alquila
 10 C_{1-4} , C_{1-4} alquilenos- C_{3-6} cicloalquila, alcóxila C_{1-4} , C_{1-4} alquilenos- C_{1-4} alquiloóxila, $-C(O)O$ -alquila C_{1-4} , haloalquila C_{1-4} , C_{1-4} haloalcóxila, amino, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{1-4} , e $S(O)_nR^{10}$;

onde cada R^7 , R^{15} e R^{16} , onde quimicamente possível,
 15 é independentemente selecionado a partir do grupo que compreende hidrogênio, alquila C_{1-6} , alquênila C_{2-6} , alquinila C_{2-6} , cicloalquila C_{3-8} , C_{1-4} alquilenos(C_{3-6} cicloalquila), C_{1-4} alquilenos- C_{1-4} alcóxila, haloalquila C_{1-6} , alquilenofenila C_{0-6} , alquilenonaftila C_{0-6} , C_{0-6} alquilenos(tetraidronaftil), e
 20 C_{0-2} alquilenos(Het), onde Het é selecionado de oxetanila, tetraidropiranila, piperidinila, morfolinila, furila, piridil, benzofuranila, benzotiazolila, indolila, 2,3-benzodioxolila, 2,3-diidro-1,4-benzodioxinila, indolila e 1,5-naftiridinila;

25 ou R^{15} e R^{16} juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados podem formar um anel heterocíclico saturado ou insaturado de três a sete membros opcionalmente contendo um ou mais átomos de N, O ou S ou grupos SO_2

adicionais;

onde cada um dos grupos R^7 , R^{15} ou R^{16} acima pode independentemente incluir um ou mais substituintes opcionais onde quimicamente possível selecionados de hidrogênio, ciano, nitro, halo, formila, oxo, hidroxila, $C(O)OH$, alquila C_{1-4} , alquenila C_{2-4} , alquinila C_{2-4} , cicloalquila C_{3-6} , C_{1-4} alquilenos- C_{3-6} cicloalquila, alcoxila C_{1-4} , C_{1-4} alquilenos- C_{1-4} alquioxila, C_{1-4} alcoxila- C_{1-4} alcoxila, alcanoil C_{1-4} , $-C(O)O-C_{1-4}$ alquila, haloalquila C_{1-4} , halocicloalquila C_{3-6} , haloalcoxila C_{1-4} , haloalcanoil C_{1-4} , $-C(O)O$ -haloalquila C_{1-4} , fenila, 4-halofenila, 4-alcoxifenila, 2-cianofenila, fenoxi, 4-halofenoxi, benziloxi, 4-halobenziloxi, benzoil, pirazolila, triazolila, 2-halo-4-pirimidinila, 2-feniletila, amino, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{1-4} , $C(O)N(C_{1-4} alquil)_2$, $N(alquilenos\ C_{1-4})C(O)(alquil\ C_{1-4})$ e $S(O)_nR^{10}$;

R^8 e R^9 são independentemente selecionados a partir do grupo que compreende hidrogênio, alquila C_{1-4} , alcoxila C_{1-4} , haloalquila C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} e alquilenofenil C_{0-4} mas com a condição de que R^8 e R^9 não sejam ambos hidrogênio;

onde cada um de R^8 e R^9 pode independentemente incluir um ou mais substituintes opcionais onde quimicamente possível selecionados de hidrogênio, ciano, halo, hidroxila, alquila C_{1-4} , cicloalquila C_{3-6} , alcoxila C_{1-4} , $-C(O)O$ -alquila C_{1-4} , haloalquila C_{1-4} , haloalcoxila C_{1-4} , e $S(O)_nR^{10}$;

ou R^8 e R^9 juntamente com o carbono ao qual eles estão ligados podem formar um anel carbocíclico saturado de três a seis membros, cujo anel está opcionalmente

substituído com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que compreende halo, alquila C_{1-2} , alcoxila C_{1-2} , haloalquila C_{1-2} , haloalcoxila C_{1-2} ;

5 R^{11} e R^{12} são independentemente selecionados a partir do grupo que compreende hidrogênio, halo, ciano, alquila C_{1-4} , alcoxila C_{1-4} , haloalquila C_{1-4} , e haloalcoxila C_{1-4} ;

onde R^x e R^y são independentemente selecionados de hidrogênio, alquila C_{1-4} , haloalquila C_{1-4} , e $S(O)_nR^{10}$;

10 cada n é independentemente 0, 1 ou 2;

e cada R^{10} é independentemente hidrogênio, hidroxila, C_{1-4} alquila, haloalquila C_{1-4} , 4-halofenila, amino, alquilaamino C_{1-6} e di-alquilamino C_{1-6} ;

ou um sal ou prodroga farmaceuticamente aceitável
15 desses mencionados.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 e R^2 são metila e R^3 , R^4 , e R^5 são hidrogênios.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, 20 **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^6 é selecionado a partir do grupo que compreende hidrogênio, $-Co_2$ alquileno- R^7 , e $-C_{1-2}$ alquileno- $O-C(O)R^7$.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^6 é selecionado a partir do
25 grupo que compreende hidrogênio, 2,2-dimetilpropioniloximetila, propioniloximetila, 3-ciclopentilpropioniloximetila, 3-metilbutiriloximetila, heptanoiloximetila, butiriloximetila, pentanoiloximetila,

fenilmetila, 4-metoxibenziloxicarboniloximetila,
 ciclopropilmetila, metila, ciclopropilmetiloxicarbonil-
 oximetila, 3-metilbutoxicarboniloximetila, isopropoxi-
 carboniloximetila, ciclobutoxicarboniloximetila, 2,2,2-
 5 trifluoretiloxicarboniloximetila, etila, 4-metoxibenzil,
 metoximetila, 4-(trifluormetil)benzila, isobutoxicarbonila,
 isopropoxicarbonila.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das
 reivindicações 1 a 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R⁸ é
 10 metila e R⁹ é hidrogênio.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das
 reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R¹¹ e
 R¹² são ambos hidrogênio.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
 15 **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado a partir de:

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

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

2-[(1R)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol;

pivalato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-
 20 metila;

pivalato de {2-[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-
 1-il}-metila;

pivalato de {2-[(1R)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-
 1-il}-metila;

25 propionato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-
 il}-metila;

3-metilbutanoato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-
 imidazol-1-il}-metila;

- butirato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila;
- 3-ciclopentilpropanoato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila;
- 5 heptanoato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila;
- pentanoato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila;
- 2-{1-[2-(trifluormetil)fenil]-etila}-1H-imidazol;
- 10 2-[1-(2,5-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol;
- 2-[1-(4-cloro-3-metilfenil)etil]-1H-imidazol;
- 2-[1-(3,5-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol;
- 1-benzil-2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol;
- 4-metoxibenzil carbonato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila;
- 15 1-(ciclopropilmetil)-2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol;
- 2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1-metil-1H-imidazol;
- carbonato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}metil ciclopropilmetila;
- 20 3-metilbutil carbonato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila;
- isopropil carbonato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila;
- 25 ciclobutil carbonato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila;
- 2,2,2-trifluoretil carbonato de {2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-metila;

2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1-etila-1H-imidazol;

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

2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1-(metoximetil)-1H-imidazol;

2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1-[4-(trifluormetil)benzila]-

5 1H-imidazol;

2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 4-fluorfenila;

2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de isobutila;

10 2-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de isopropila;

2-[1-(3-metilfenil)etil]-1H-imidazol

ou um seu sal ou prodroga farmaceuticamente aceitável desses mencionados.

15 8. Composição farmacêutica, veterinária, ou agrícola, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um composto de fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um excipiente ou veículo adequados.

20 9. Uso de um composto de fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou de um seu sal de uso farmacêutico, veterinário ou agrícola aceitável, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento parasiticida de uso humano ou animal.

25 10. Combinação, **CARACTERIZADA** pelo fato de que é de um composto de fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, e um outro agente farmacologicamente ativo.

11. Método de tratar uma infestação de natureza parasita em um animal hospedeiro, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende tratar o animal hospedeiro com uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I), de acordo com qualquer
5 uma das reivindicações 1 a 7.

12. Método, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o animal hospedeiro é um mamífero, um pássaro ou um peixe, e o parasita é um inseto ou um acarídeo.

10 13. Método, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o animal hospedeiro é um inseto e o parasita é um acarídeo.

14. Método de controlar uma infestação de inseto ou acarídeo em um local, **CARACTERIZADO** pelo fato de que
15 compreende a aplicação de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 ao referido local.

15. Método, de acordo com a reivindicação 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o local é outro que um animal
20 hospedeiro.

PI0707185-0

RESUMO

"IMIDAZÓIS SUBSTITUÍDOS E SUA UTILIZAÇÃO COMO
PESTICIDAS"

5 Esta invenção está relacionada a uma faixa de
compostos 2-benzil imidazóis alfa-substituídos e seus sais e
solvatos desses mencionados, para composições compreendendo
tais compostos, processos para a sua síntese e a utilização
deles como parasiticidas.