

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

(22) Data de pedido: **2006.04.21**

(30) Prioridade(s): **2005.04.22 US 674530 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2008.01.23**

(45) Data e BPI da concessão: **2013.10.09**
002/2014

(73) Titular(es):

SK BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD.
99 SEORIN-DONG JONGRO-GU SEOUL 110-110
KR

(72) Inventor(es):

HAN-JU YI **KR**
YONG-MOON CHOI **US**
CHOON-GIL KIM **KR**
YOUNG-SUN KANG **KR**
HYUN-SEOK LEE **KR**

(74) Mandatário:

JOSÉ RAUL DE MAGALHÃES SIMÕES
RUA CASTILHO, 167 - 2.º 1070-050 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **COMPOSTOS DE AZOL NEUROTERRAPÊUTICOS**

(57) Resumo:

DESCREVEM-SE COMPOSTOS DE AZOL QUE CONTÊM UM GRUPO CARBAMOÍLO E SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ÚTEIS. OS COMPOSTOS SÃO ANTICONVULSIVOS EFICAZES, QUE SÃO UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE PERTURBAÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL, ESPECIALMENTE TAIS COMO A ANSIEDADE, DEPRESSÃO, CONVULSÕES, EPILEPSIA, ENXAQUECAS, TRANSTORNO BIPOLAR, CONSUMO DE DROGAS, TABAGISMO, ADHD, OBESIDADE, PERTURBAÇÕES DO SONO, DORES NEUROPÁTICAS, ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL, DÉFICE COGNITIVO, NEURODEGENERESCÊNCIA, ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL E ESPASMOS MUSCULARES.

DESCRIÇÃO

COMPOSTOS DE AZOL NEUROTERAPÊUTICOS

Área da Invenção

A presente invenção diz respeito a compostos de azol neuroterapêuticos que contêm um grupo carbamoílo, que são úteis como agentes anticonvulsivos.

Arte Anterior

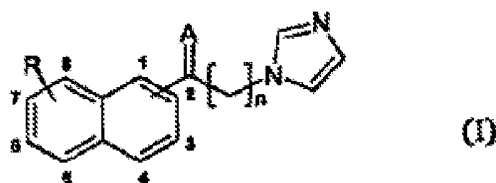
Muitos relatórios divulgaram que compostos de arilalquilazol são utilizados eficazmente como agentes anticonvulsivos, antimicrobianos e hipoglicêmicos. Uma das classes estruturalmente distinta de drogas antiepiléticas é a dos (arilalquil)imidazóis.

Os artigos J. Med. Chem., 24, 67 (1981) e J. Med. Chem., 24, 727 (1981) divulgam a Nafimidona (2-(1H-imidazol-1-il)-1-(2-naftalenil)etanona) e o denzimol letra grega alfa (α -(4-(2-feniletil)fenil)-1H-imidazol-1-etanol) como dois representantes deste grupo descobertos independentemente e que protegem ratinhos e ratos contra convulsões tónicas induzidas por eletrochoque máximo ou pelo pentilenotetrazol, mas que não antagonizam as convulsões clónicas induzidas pelo pentilenotetrazol, estricnina, bicuculina ou picrotoxina. Estes indicaram que o denzimol e a nafimidona possuem um perfil de atividade semelhante ao da fenitoína ou da carbamazepina, mas distinto dos dos barbituratos ou do ácido valproico. Além disso, ambos os agentes apresentam índices terapêuticos e índices de proteção aceitáveis. Embora não tenham sido

relatadas cálculos formais de ensaios clínicos cuidadosamente controlados, comunicações preliminares indicam que estas drogas são eficazes em pacientes com epilepsia. Estudos da relação estrutura-atividade mostram que as propriedades anticonvulsivas deste grupo estão associadas à presença de um pequeno grupo funcional com oxigénio (como o carbonilo, etilenodioxo, metoxi, aciloxi e substituintes hidroxí) na ponte de alquilenos, para além do anel imidazol e da porção arílica lipofílica, facilitando a penetração na barreira hematoencefálica.

A patente US-A-3,415,840 divulga a preparação de novos carbamatos e ésteres de carbamatos do pirazol-1-etanol.

O artigo J. Med. Chem., 24, 67 (1981) divulga derivados do 1-(naftilalquil)-1H-imidazol anticonvulsivos, representados pelas fórmulas estruturais gerais (I) e (II) que se seguem:

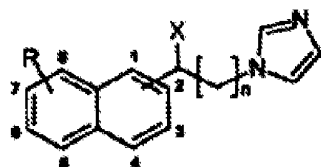


em que A é O, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{O}-$, $(\text{OCH}_3)_2$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$, $(\text{SCH}_3)_2$, $(\text{SC}_2\text{H}_5)_2$, $(\text{S}-n\text{-C}_3\text{H}_7)_2$, $(\text{S}-i\text{-C}_3\text{H}_7)_2$, $(\text{S}-i\text{-C}_4\text{H}_9)_2$, $(\text{SC}_6\text{H}_5)_2$, $(\text{SCH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2$ ou $(\text{H})_2$;

A cadeia alquílica é substituída na posição 1 ou 2 do anel naftaleno;

R é H, 6-Cl, 6-Br, 6-CH₃, 6-C₂H₅, 6,7-(CH₃)₂, 6-OCH₃, 1-CH₃, 7-CH₃, 7-C₃H₅, 4-CH(CH₃)₂ ou 6,7-(OCH₃)₂; e

n é um número inteiro de 0 a 2;



(II)

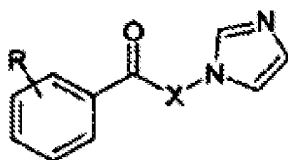
em que X é OH, OCH₃, OC₃H₅, O-*n*-C₄H₉, OC₆H₅, *p*-OC₆H₄Cl, *o*-OCHCH, OCOC₂H₅, OCOC₆H₅, SCH₃, SOCH₃ ou SO₂CH₃;

A cadeia alquílica é substituída na posição 1 ou 2 do anel naftaleno;

R é H, 6-Cl, 6-Br, 6-CH₃, 6-C₂H₅, 6,7-(CH₃)₂, 6-OCH₃, 1-CH₃, 7-CH₃, 7-C₃H₅, 4-CH(CH₃)₂ ou 6,7-(OCH₃)₂; e

n é um número inteiro de 1 a 2.

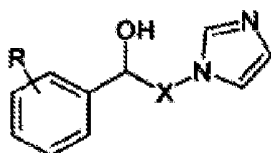
O artigo J. Med. Chem., 24, 727 (1981) divulga a atividade anticonvulsiva dos N-(benzoalquil)imidazóis e dos N-(ω -fenil- ω -hidroxialquil)imidazóis representados pelas fórmulas estruturais gerais (III) e (IV) que se seguem:



(III)

em que R é 3,4-(HO)₂, 4-HO, 4-NO₂, 4-NH₂, 4-CH₃CONH, 4-CH₃SO₂NH, 4-C₆H₅O, 4-(t-C₄H₉), 4-(s-C₄H₉), 4-(c-C₆H₁₁), 2-C₆H₅, 3-C₆H₅ ou 4-C₆H₅CH₂CH₂; e

X é CH₂, CHCH₃, CH₃CCH₃, CH₂CH₂ ou CH(CH₃)CH₂;

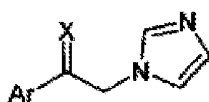


(IV)

em que R é 3,4-(HO)₂, 4-HO, 4-NO₂, 4-NH₂, 4-CH₃CONH, 4-CH₃SO₂NH, 4-C₆H₅O, 4-(t-C₄H₉), 4-(s-C₄H₉), 4-(c-C₆H₁₁), 2-C₆H₅, 3-C₆H₅ ou 4-C₆H₅CH₂CH₂; e

X é CH₂, CHCH₃, CH₃CCH₃, CH₂CH₂ ou CH(CH₃)CH₂.

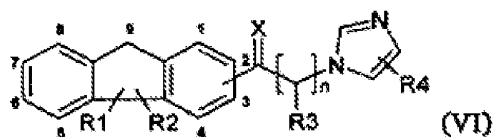
O artigo J. Med. Chem., 29, 1577 (1986) divulga as relações estrutura-atividade de anticonvulsivos de (arilalquil)imidazóis representados pelas fórmulas estruturais gerais (V) e (VI) seguintes:



(V)

em que Ar é benzo[b]tien-2-ilo, benzo[b]tien-3-ilo, benzofuran-2-ilo, fenantren-2-ilo, 9,10-desidrofenantren-2-ilo, 9,10-desidrofenantren-3-ilo, naftalen-2-ilo ou naftalen-3-ilo; e

X é O ou (H, OH);



em que X é O, (H, OH), (H, OCOPh), (CH₃, OH), -SCH₂CH₂S-, -OCH₂CH₂O-, -OCH₂CH₂CH₂O-, -OCH(CH₃)CH₂O-, -OCH₂C(CH₃)₂CH₂O- ou (H, H);

A cadeia alquílica é substituída nas posições 1, 2 ou 4 do anel fluorenílo;

R₁ é H, 9-CH₃, 7-CH₃, 7-C₂H₅ ou 7-OCH₃, 7-(CH₃)₂CH ou 7-Br;

R₂ é H or 9-CH₃;

R₃ é H, α-CH₃ ou α-C₂H₅;

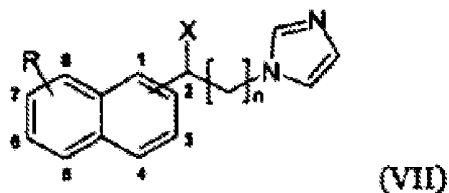
R₄ é H, 2-CH₃, 2-C₂H₅, 4-CH₃ ou 4-C₆H₅; e

n é um número inteiro de 1 a 3.

Esta série de anticonvulsivos de imidazol foi altamente seletiva; embora muitos compostos tenham apresentado uma potente atividade antieletrochoque, observou-se uma atividade fraca ou nula contra convulsões clónicas induzidas pelo pentilenotetrazol, ou nos testes de diagnóstico horizontal de ataxia. Todos os compostos ativos que se testaram nesta série, bem como o denzimol e a nafimidona, potenciaram o tempo de sono induzido pelo hexobarbital em ratinhos, provavelmente por meio da inibição do citocromo P-450 mediada pelo imidazol.

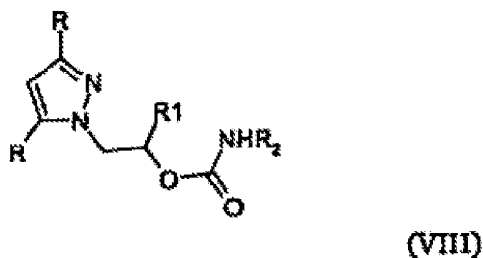
O artigo Eur. J. Med. Chem., 28, 749 (1993) divulga a atividade anticonvulsiva do 1-(4-metilfenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanol.

O artigo Eur. J. Med. Chem., 36, 421 (2001) divulga alguns derivados da 1-(2-naftil)-2-(imidazol-1-il)etanono-oxima e de éteres de oxima com a fórmula estrutural geral (VII) seguinte, e seus sais farmacêuticamente aceitáveis possuindo atividades tanto anticonvulsiva como antimicrobiana:



em que R é selecionado do grupo que consiste em hidrogénio, metilo, etilo, propilo, alilo, ciclo-hexilo, benzilo, 4-clorobenzilo e 2,4-diclorobenzilo.

A patente U.S. No. 3,415,840 divulga derivados pirazol-1-etanol que possuem efeitos farmacológicos úteis como agentes hipoglicémicos e agentes anticonvulsivos, com a fórmula estrutural geral (VIII) seguinte:



em que R representa um membro do grupo que consiste em hidrogénio e metilo, R_1 representa um membro do grupo que consiste em fenilo e fenoximetilo, enquanto que R_2

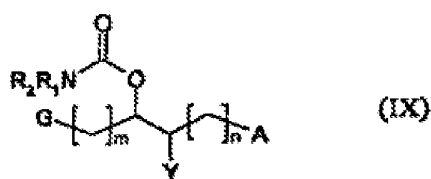
representa um membro do grupo que consiste em hidrogénio e fenilo, e os seus sais de adição de ácido não tóxicos.

Uma investigação ativa e esforços de desenvolvimento têm sido e continuam a ser direcionados para a aplicação de compostos de azol que contêm um grupo carbamoílo, para o tratamento de transtornos do CNS tais como a ansiedade, depressão, convulsões, epilepsia, enxaquecas, transtorno bipolar, consumo de drogas, tabagismo, ADHD, obesidade, perturbações do sono, dores neuropáticas, défice cognitivo, acidente vascular cerebral, neurodegenerescência e espasmos musculares.

Divulgação da Invenção

Solução Técnica

Esta invenção diz respeito a compostos de azol que contêm um grupo carbamoílo com a fórmula (IX), e aos seus sais farmaceuticamente aceitáveis:



em que G é um anel selecionado do grupo que consiste em piperonilo, indanilo, naftilo, fenilo e fenoximetilo, anel esse que pode ser substituído com um ou mais substituintes idênticos ou diferentes selecionados do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halogénio, alcóxido contendo 1 a 8 átomos de carbono, tioalcoxi contendo 1 a 8 átomos de carbono, hidroxil, perfluoroalquilo, fenoxil, fenilalquiloxil de 1 a 8 átomos de

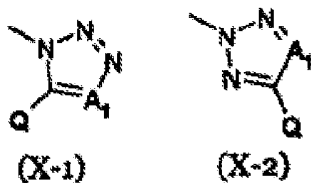
carbono ou fenoxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, em que a porção fenilo do fenoxi, fenoxialquilo e fenilalquiloxi não é substituída ou é substituída com grupos amino, amino mono ou dissustituído com alquilo de cadeia curta de 1 a 8 átomos de carbono, amido, sulfonamido, nitro, carboxilo ou perfluoroalquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

m é um número inteiro de 0 a 6;

Y é selecionado do grupo que consiste em hidrogénio, halogénio e alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

n é um número inteiro de 0 a 6;

A é um grupo azol representado pelas fórmulas estruturais (X-1) ou (X-2) seguintes:

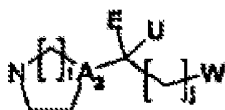


em que A₁ é selecionado do grupo que consiste num átomo de azoto e num CH;

Q é selecionado do grupo que consiste em hidrogénio, perfluoroalquilo, halogénio, amino, alquilamino mono ou dissustituído com um alquilo contendo 1 a 8 átomos de carbono, amido, alquilo linear ou ramificado de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, arilalquilo, morfolino, piperidino, pirrolidino, tioalcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, benziltio, tienilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, estirilo, carboxílico, piridilo, fenilo não substituído e fenilo substituído com

um ou mais substituintes idênticos ou diferentes selecionados do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo de cadeia curta com 1 a 8 átomos de carbono, arilalquilo, halogénio, alcoxi contendo 1 a 8 átomos de carbono, fenoxi, amino, amino mono ou dissustituído com um alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, nitro, hidroxí, tioalcoxi, furanilo, sulfonamido e perfluoroalquilo;

R_1 e R_2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogénio, $C(=O)NH_2$, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo não substituído ou substituído, e fenilalquilo com 1 a 8 átomos de carbono não substituído ou substituído, ou quando tomados conjuntamente com o azoto a eles ligado formam um anel imidazol, piperazina ou fenilpiperazina, ou um anel amina cíclico representado pela fórmula estrutural (XI) seguinte:



(XI)

em que A_2 é selecionado do grupo que consiste num átomo de azoto e num átomo de carbono;

E e U podem ser e são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogénio, hidroxí e O-carbamoílo, ou quando tomados conjuntamente formam um grupo oxo;

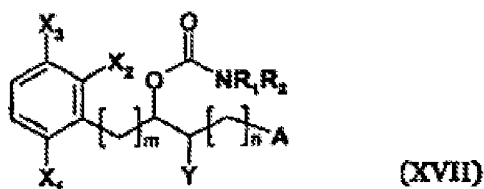
W é selecionado de um anel que consiste em piperonilo, indanilo, naftilo, tetrazolilo, triazolilo, piridilo e fenilo, anel esse que pode ser substituído com um ou mais substituintes idênticos ou diferentes selecionados do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo de 1 a 8 átomos de

carbono, halogénio, alcoxi contendo 1 a 8 átomos de carbono, tioalcoxi contendo 1 a 8 átomos de carbono, fenoxi, fenilalquiloxi de 1 a 8 átomos de carbono, fenoxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, em que a porção fenilo do fenoxi, fenilalquiloxi e fenoxialquilo não é substituída ou é substituída com um grupo amino, amino mono ou dissustituído com um alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amido, sulfonamido, nitro, carboxilo, hidroxilo, ou perfluoroalquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

j é um número inteiro de 0 a 4; e

t é um número inteiro de 0 a 4, preferencialmente de 0 a 2.

Numa forma de realização, o composto contendo um grupo carbamoilo tem a fórmula estrutural (XVII) seguinte:



em que X_1 é selecionado do grupo que consiste num alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halogénio, alcoxi contendo 1 a 8 átomos de carbono, tioalcoxi contendo 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, fenoxi, fenilalquiloxi de 1 a 8 átomos de carbono, ou fenoxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, em que a porção fenilo do fenoxi, fenilalquiloxi e fenoxialquilo não é substituída ou é substituída com um grupo amino, amino mono ou dissustituído com um alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amido, sulfonamido, nitro, carboxilo ou perfluoroalquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

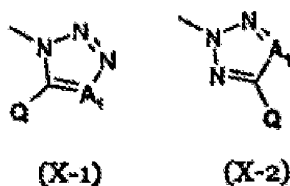
X_2 e X_3 podem ser iguais ou diferentes um do outro, e são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halogénio, alcoxi contendo 1 a 8 átomos de carbono, tioalcoxi contendo 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi, fenoxi, fenilalquiloxi de 1 a 8 átomos de carbono, fenoxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, em que a porção fenilo do fenoxi, fenilalquiloxi e fenoxialquilo não é substituída ou é substituída com um grupo amino, amino mono ou dissustituído com um alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amido, sulfonamido, nitro, carboxilo ou perfluoroalquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

m é um número inteiro de 0 a 6;

Y é selecionado do grupo que consiste em hidrogénio e um alquilo de cadeia curta de 1 a 8 átomos de carbono;

n é um número inteiro de 0 a 6;

A é um grupo azol representado pela fórmula estrutural (X-1) ou (X-2) seguinte:

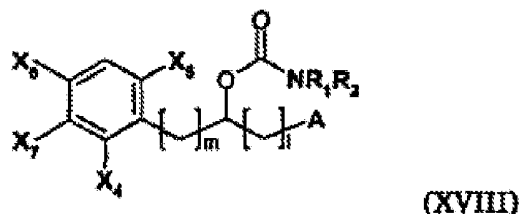


em que A_1 é selecionado do grupo que consiste num átomo de azoto e num grupo CH ;

Q é tal como definido acima; e

R_1 e R_2 são tais como definido acima.

Numa outra forma de realização, o composto de azol contendo um grupo carbamoilo tem a fórmula (XVIII) seguinte:



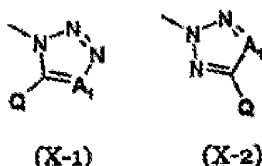
em que X_4 e X_6 são independentemente selecionados do grupo que consiste num alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halogénio, alcoxi contendo 1 a 8 átomos de carbono, tioalcoxi contendo 1 a 8 átomos de carbono, hidroxí, fenoxi, fenilalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenoxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, em que a porção fenilo do fenoxi, fenilalquilo e fenoxialquilo não é substituída ou é substituída com um grupo amino, amino mono ou dissustituído com um alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amido, sulfonamido, nitro, carboxilo ou perfluoroalquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

X_5 e X_7 podem ser iguais ou diferentes um do outro, e são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halogénio, alcoxi contendo 1 a 8 átomos de carbono, tioalcoxi contendo 1 a 8 átomos de carbono, hidroxí, fenoxi, fenilalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenoxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, em que a porção fenilo do fenoxi, fenilalquilo e fenoxialquilo não é substituída ou é substituída com um grupo amino, amino mono ou dissustituída com um alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amido, sulfonamido, nitro, carboxilo ou perfluoroalquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

m é um número inteiro de 0 a 6;

l é um número inteiro de 1 a 6;

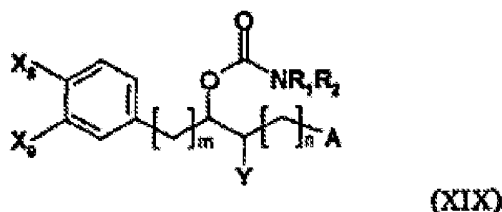
A é um grupo azol representado pelas fórmulas estruturais (X-1) ou (X-2) seguintes:



em que A_1 é selecionado do grupo que consiste num átomo de azoto e num CH; e

Q, R_1 e R_2 são tais como definido acima.

Numa outra forma de realização, o composto de azol que contém um grupo carbamoílo tem a fórmula estrutural (XIX) seguinte:



em que X_8 e X_9 são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halogénio, alcoxi contendo 1 a 8 átomos de carbono, tioalcoxi contendo 1 a 8 átomos de carbono, hidroxí, fenoxi, fenilalquiloxi de 1 a 8 átomos de carbono ou fenoxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, em que a porção fenilo ou fenoxi, fenilalquiloxi e fenoxialquilo não é substituída ou é substituída com um grupo amino, amino mono ou dissustituído com um alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amido, sulfonamido, nitro, carboxilo ou perfluoroalquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

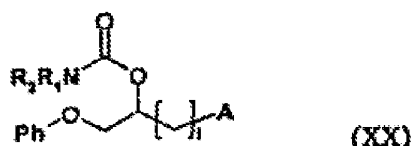
m é um número inteiro de 0 a 6;

Y é selecionado do grupo que consiste em hidrogénio e num alquilo de cadeia curta de 1 a 8 átomos de carbono;

n é um número inteiro de 0 a 6; e

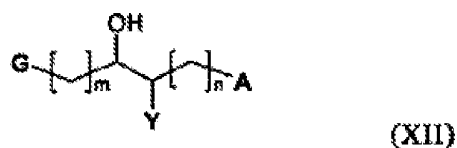
A, R₁ e R₂ são tais como definido acima.

Numa outra forma de realização, o composto de azol que contém um grupo carbamoilo tem a fórmula estrutural (XX) seguinte:



em que Ph é fenilo, piperonilo, indanilo ou naftilo, que pode ser substituído com um ou mais substituintes idênticos ou diferentes selecionados do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halogénio, alcoxi contendo 1 a 8 átomos de carbono, tioalcoxi contendo 1 a 8 átomos de carbono, fenoxi, fenilalquiloxi de 1 a 8 átomos de carbono, fenoxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, em que a porção fenilo do fenoxi, fenilalquiloxi e fenoxialquilo não é substituída ou é substituída com um grupo amino, amino mono ou dissustituído com um alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amido, sulfonamido, nitro, carboxilo, hidroxí ou perfluoroalquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

l é um número inteiro de 1 a 6; e



em que G, m, Y, n e A são tais como definido acima.

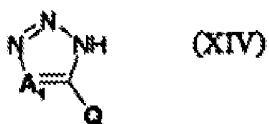
Os dois métodos para preparar os álcoois representados pela fórmula estrutural geral (XII) são descritos abaixo em detalhe.

Método 1

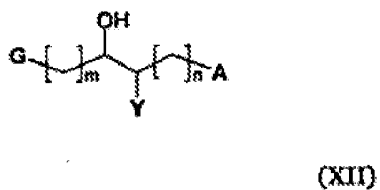
Reação de um epóxido de fórmula estrutural geral (XIII) seguinte;



em que G, m e Y são tais como definido acima, com um azol de fórmula (XIV);



em que A₁ e Q são tais como definido acima, para sintetizar os álcoois racémicos ou enantiomericamente enriquecidos, representados pela fórmula estrutural geral (XII):



em que G, Y, A, m e n são tais como definido acima.

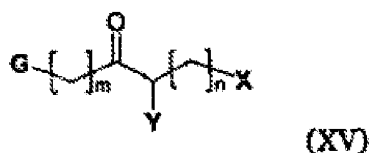
Deve referir-se que a estereoquímica do produto representado pela fórmula geral (IX) depende da do material de partida representado pela fórmula estrutural geral (XIII) e da dos intermediários representados pela fórmula estrutural geral (XII); um material de partida representado pela fórmula estrutural geral (XIII) com uma configuração (R) dá origem apenas a um álcool representado pela fórmula estrutural geral (XII) com configuração (R), e um material de partida representado pela fórmula estrutural geral (XIII) com uma configuração (S) dá origem apenas a um intermediário representado pela fórmula estrutural geral (XII) com configuração (S). Na preparação de compostos de azol contendo um grupo carbamoílo representado pela fórmula estrutural geral (IX) (Esquema Reacional 1 e 2), intermediários alcoólicos representados pela fórmula estrutural geral (XII) com uma configuração (R) dão origem apenas a um produto representado pela fórmula estrutural geral (IX) com configuração (R), e intermediários alcoólicos representados pela fórmula estrutural geral (XII) com uma configuração (S) dão origem apenas a um produto representado pela fórmula estrutural geral (IX) com configuração (S).

Os detalhes das condições reacionais descritas no Método I são tais como se segue. A uma solução de um derivado de azol de fórmula estrutural geral (XIV) (0,5 a 10 equivalentes) e uma base tal como o hidreto de sódio, metóxido de sódio, etóxido de sódio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cálcio, carbonato de lítio (0 a 100 equivalentes), piridina, dietilamina, diisopropiletilamina e trietilamina num solvente orgânico tal como o álcool metílico, álcool etílico, álcool isopropílico, DMSO, acetonitrilo, DMF, NMP, acetona,

cloreto de metileno, clorofórmio, MIBK, DME, acetato de etilo, THF, 1,4-dioxano, benzeno, tolueno, xileno, hexano, heptano e ciclo-hexano (0 a cerca de 10000 equivalentes), adicionou-se lentamente um derivado de um epóxido racémico ou enantiomericamente enriquecido de fórmula estrutural geral (XIII). A reação foi aquecida entre 40 e 189°C durante 0,1 a cerca de 240 horas, e depois arrefecida a 25°C. Um solvente orgânico tal como o acetato de etilo, éter dietílico, benzeno, tolueno, xileno, cloreto de metileno, clorofórmio, heptano, ciclo-hexano e hexano foi adicionado a esta mistura e a fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica resultante foi seca e concentrada sob vácuo. Este resíduo consistiu em dois regioisómeros, sendo um deles o composto azol-1-ilo (doravante referido como "1N-azol") e outro o composto azol-2-ilo (doravante referido como "2N-azol"). Estes foram separados por cromatografia em coluna, tendo a eluição sido feita com razões crescentes de acetato de etilo em hexano.

Método 2

Reação de um halogeneto de alquilo representado pela fórmula estrutural geral (XV) seguinte;



em que G, Y e m são tais como definido acima;

n é um número inteiro de 0 a 6; e

X é um halogénio tal como Cl, Br e I;

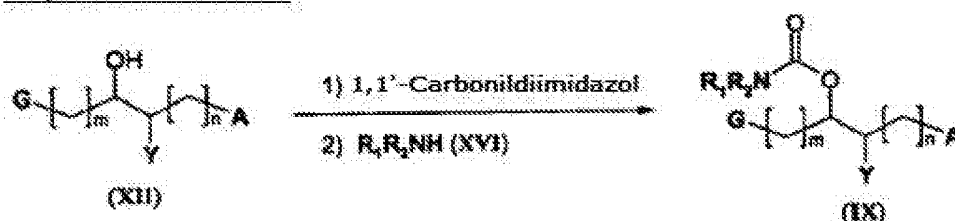
com o azol representado pela fórmula estrutural geral (XIV), e depois tratados com boro-hidreto de sódio para sintetizar os álcoóis representados pela fórmula estrutural geral (XII).

Os detalhes das condições reacionais descritas no Método II são tais como se segue. A uma solução de um derivado de azol de fórmula estrutural geral (XIV) (0,5 a cerca de 10 equivalentes) e uma base tal como o hidreto de sódio, metóxido de sódio, etóxido de sódio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cálcio, carbonato de lítio (0 a 100 equivalentes), piridina, dietilamina, diisopropiletilamina e trietilamina num solvente orgânico tal como o álcool metílico, álcool etílico, álcool isopropílico, DMSO, acetonitrilo, DMF, NMP, acetona, cloreto de metileno, clorofórmio, MIBK, DME, acetato de etilo, THF, 1,4-dioxano, benzeno, tolueno, xileno, hexano, heptano e ciclo-hexano (0 a cerca de 10000 equivalentes), adicionou-se lentamente um derivado de um halogeneto de alquilo de fórmula estrutural geral (XV). A reação foi aquecida entre 40 e 189°C durante 0,1 a 240 horas e depois arrefecida a 25°C. Um solvente orgânico tal como o acetato de etilo, éter dietílico, benzeno, tolueno, xileno, cloreto de metileno, clorofórmio, heptano, ciclo-hexano e hexano foi adicionado a esta mistura e a fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio. O produto em bruto foi dissolvido em álcool metílico (1 a 10000 equivalentes) e adicionou-se depois lentamente boro-hidreto de sódio (1 a 100 equivalentes) a esta solução. Após 0,1 a cerca de 24 horas de agitação à temperatura ambiente, a mistura reacional foi concentrada em vácuo. Um solvente orgânico tal como o acetato de etilo,

éter dietílico, benzeno, tolueno, xileno, cloreto de metileno, clorofórmio, heptano, ciclo-hexano e hexano foi adicionado a esta mistura e a fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica resultante foi seca e concentrada sob vácuo. Este resíduo consistiu em 1N-azol e 2N-azol. Estes foram separados por cromatografia em coluna, tendo a eluição sido feita com razões crescentes de acetato de etilo em hexano.

Existem várias vias para introduzir um grupo carbamoílo em álcoois, tais como utilizando 1,1'-carbonildiimidazol-amina, cianato de sódio-ácido, cloreto de carbamoílo, isocianato de clorosulfamoílo-água, carbonato de dissuccimidilo-amina, fosgênio-amina, trifosgênio-amina, cloroformato-amina, cloreto de tricloroacetilo-amina, isocianato de tricloroacetilo, isocianato de trimetilssililo, 1-clorocarbonilbenzotriazol-amina, etc.. Algumas das vias reacionais para preparar compostos de azol contendo o grupo carbamoílo representados pela fórmula estrutural geral (IX) encontram-se sumariadas tal como estabelecido no Esquema Reacional 1 e no esquema Reacional 2 abaixo.

Esquema Reacional 1



em que G, Y, A, R_1 , R_2 , m e n são tais como definido acima.

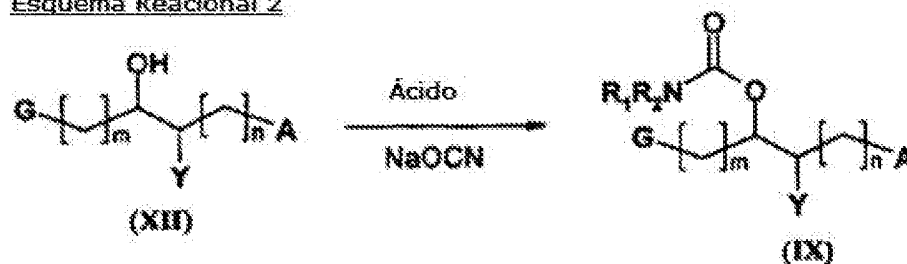
Os compostos de azol contendo um grupo carbamoílo, representados pela fórmula estrutural geral (IX), foram preparados reagindo álcoois representados pela fórmula estrutural geral (XII) com 1,1'-carbonildiimidazol, e depois com uma base como uma amina representada pela fórmula estrutural geral (XVI);

R₁R₂NH (XVI)

em que,

R₁ e R₂ são tais como definido acima.

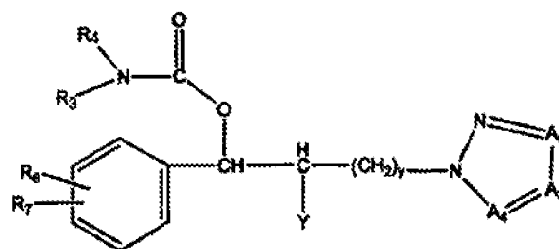
Os detalhes das condições reacionais descritas no Esquema Reacional I são tais como se segue. Para a conversão dos álcoois racêmicos ou enantiomericamente enriquecidos de fórmula estrutural geral (XII) nos compostos de azol racêmicos ou enantiomericamente enriquecidos contendo um grupo carbamoílo de fórmula estrutural geral (IX), a concentração dos álcoois de fórmula estrutural geral (XII) é cerca de 0,005 a 0,1 moles, com o 1,1'-carbonildiimidazol a variar de cerca de 1,0 a 3,5 equivalentes. Esta reação é preferencialmente efetuada a uma temperatura de -10 a 66°C. Sem purificação, o intermediário resultante é tratado com 1 a 1.000 equivalentes de base como uma amina representada pela fórmula estrutural geral (XVI), a uma temperatura de -10 a 30°C, para dar o composto representado pela fórmula estrutural geral (IX). Para esta carbamoilação, pode utilizar-se um solvente etéreo tal como o éter dietílico e o tetra-hidrofurano, um solvente de um hidrocarboneto halogenado tal como o diclorometano e o clorofórmio, ou a sua mistura.

Esquema Reacional 2

em que G, Y, A, R₁, R₂, m e n são tais como definido acima.

Os detalhes das condições reacionais descritas no Esquema Reacional 2 são tais como se segue. Para a conversão dos álcoois racêmicos ou enantiomericamente enriquecidos representados pela fórmula estrutural geral (XII) nos compostos de azol racêmicos ou enantiomericamente enriquecidos contendo um grupo carbamoílo representados pela fórmula estrutural geral (IX), a concentração dos álcoois representados pela fórmula estrutural geral (XII) é cerca de 0,005 a 0,1 moles, com o cianato de sódio a variar de cerca de 0,5 a 4,0 equivalentes, e o ácido a variar de cerca de 0,5 a 4,0 equivalentes. Esta reação é preferencialmente efetuada a uma temperatura de -10 a 66°C para dar o composto representado pela fórmula estrutural geral (IX). Para esta carbamoilação, pode utilizar-se um solvente etéreo tal como o éter dietílico e o tetra-hidrofurano, um solvente de um hidrocarboneto halogenado tal como o diclorometano e o clorofórmio, ou a sua mistura.

Entre as formas de realização preferidas dos compostos de fórmula (IX), estão incluídos compostos de fórmula:

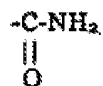


IX-A

em que Y é tal como definido acima;

A₃, A₄ e A₅ são independentemente selecionados do grupo que consiste em CH ou N, em que pelo menos um dos substituintes A₃, A₄ e A₅ é um CH, e em que pelo menos um dos outros substituintes A₃, A₄ e A₅ é um N;

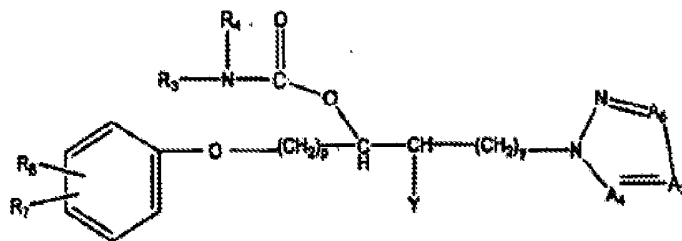
R₆ e R₇ são selecionados do grupo que consiste em hidrogénio, halogénio, perfluoroalquilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, tioalcoxi e alcoxi;



R₃ e R₄ são um alquilo, hidrogénio, ou tomados conjuntamente com o átomo de azoto a eles ligado formam um anel imidazol, ou fenilpiperazina; e

y é um número inteiro de 0 a 4, preferencialmente de 0 a 2, ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis;

um composto de fórmula:



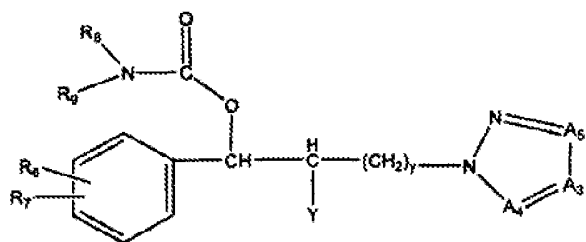
IX-B

em que R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , Y , y , A_3 , A_4 e A_5 são tais como definido acima; e

p é um número inteiro de 0 a 1;

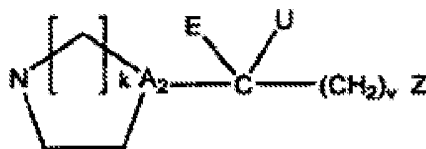
ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis; e

um composto de fórmula:



IX-C

em que R_8 e R_9 tomados conjuntamente com o átomo de azoto a eles ligado formam um substituinte de fórmula:



em que E , U , A_2 , A_3 , A_4 e A_5 são tais como definido acima;

k e v são números inteiros de 0 a 1;

Z é um fenilo, fenoxi, alquilo ou fenilalquiloxi substituído, em que a porção fenilo do referido

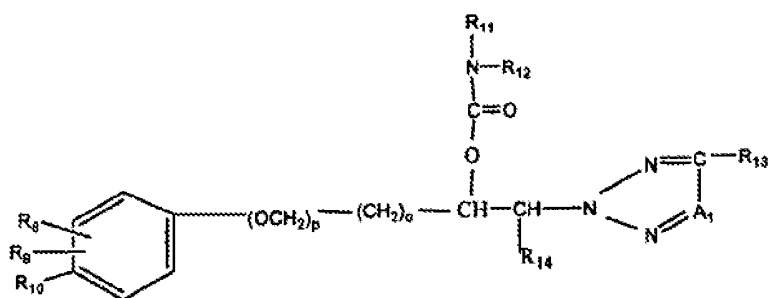
substituente não é substituída ou é substituída com um a três substituintes selecionados do grupo que consiste num halogénio, alquilo, perfluoroalquilo ou alcoxi;

Y é um hidrogénio, halogénio ou alquilo;

y é um número inteiro de 0 a 1;

R₆ e R₇ são selecionados do grupo que consiste em hidrogénio, halogénio, perfluoroalquilo, tioalcoxi, alcoxi e alquilo.

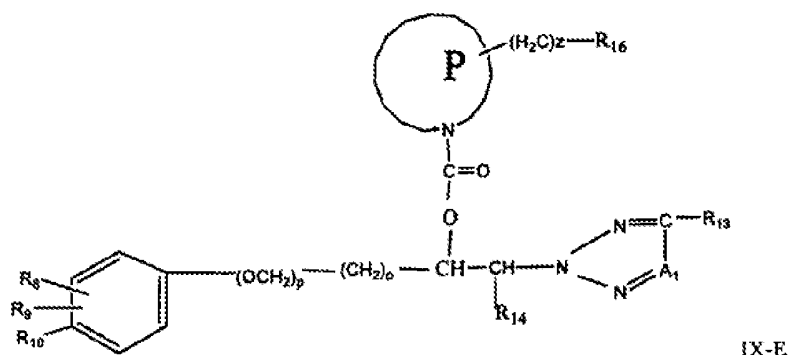
Um outro grupo de compostos preferidos são os seguintes:



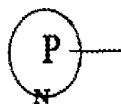
IX-D

em que A₁ é tal como definido acima; R₈ e R₉ são hidrogénio, halogénio, alcoxi de cadeia curta, alquilo de cadeia curta, hidroxil, trifluorometil, amino, mono ou dialquilamino de cadeia curta, nitro, ou R₈ e R₉ quando substituídos em átomos de carbono adjacentes e quando R₁₀ é um hidrogénio, podem ser tomados conjuntamente para formar um anel cicloalquilo de cadeia curta, fenilo ou heterocicloalquilo de cadeia curta; R₁₀ é um alcoxi de cadeia curta, fenilo, fenilalcoxi, hidrogénio, cicloalquilo de cadeia curta, halogénio, hidroxil, alquilo de cadeia curta, nitro, trifluorometil, monoalquilamino ou dialquilamino de cadeia curta ou amino; R₁₁ é um hidrogénio, alquilo de cadeia

curta, fenilo ou fenilalquilo de cadeia curta em que o grupo fenilo pode ser não substituído ou mono ou dissustituído com um alquilo de cadeia curta, hidroxí, alcoxi de cadeia curta, ou halo; R_{12} é um hidrogénio ou um alquilo de cadeia curta, ou R_{12} tomado conjuntamente com R_{11} e o átomo de azoto a eles ligado formam um anel heteroaromático de 4 a 6 membros que contém no máximo 3 átomos hétero adicionais de azoto; R_{14} é um hidrogénio, aminocarbonilo ou carbonilo de cadeia curta; R_{13} é um hidrogénio, um alquilo de cadeia curta, um grupo amino, mono ou dialquilamino de cadeia curta heteroaromático, aminocarbonilo ou fenilo, em que o grupo fenilo pode ser não substituído ou mono ou dissustituído com um alquilo de cadeia curta, hidroxí, alcoxi de cadeia curta, ou halo; e o e p são números inteiros de 0 a 1.

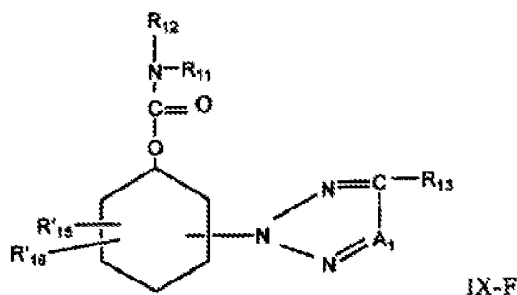


em que



é um anel heterocicloalquílico de 4 a 6 membros, que contém no máximo um átomo hétero adicional de azoto ; A_1 é tal como acima; R_8 , R_9 , R_{10} , R_{13} e R_{14} são tais como acima; o, z e p são números inteiros de 0 a 1; R_{16} é um fenilo, fenilcarbonilo, um anel heteroaromático de cinco ou seis

membros contendo de 1 a 4 heteroátomos nitro, em que os referidos anéis fenilo e heteroaromáticos podem ser não substituídos ou mono ou dissustituídos com hidroxí, hidroxialquilo de cadeia curta, alcoxi de cadeia curta, halogénio, fenilo ou trifluorometilo.



em que A_1 é tal como definido acima; R_{11} , R_{12} e R_{13} são tais como definido acima; e R'_{15} e R'_{16} , quando tomados conjuntamente com os átomos de carbono a eles ligados formam um anel cicloalquilo ou fenilo que pode ser não substituído ou substituído com um halo, alquilo de cadeia curta, alcoxi de cadeia curta, hidroxí, halogénio ou trifluorometilo.

Os compostos de fórmulas IX-A, IX-B, IX-C, IX-D, IX-E e IX-F constituem formas de realização preferidas do composto de fórmula IX. Formas de realização particularmente preferidas dos compostos de fórmula IX-A, IX-B, IX-C, IX-D, IX-E e IX-F são aqueles compostos em que o anel que contém azoto é um anel tetrazol ou triazol. Os triazóis são aqueles compostos em que um dos substituintes A_1 , A_3 , A_4 e A é um azoto e os outros substituintes são CH. Os tetrazóis dos compostos de fórmula IX-A, IX-B, IX-C, IX-D, IX-E e IX-F são aqueles compostos em que dois dos substituintes A , A_3 , A_4 e A são azotos e o outro substituinte é um CH. Geralmente, entre os triazóis e tetrazóis dos compostos de fórmula IX-A, IX-B e IX-C,

encontram-se aqueles compostos em que R_6 e R_7 são selecionados do grupo que consiste em hidrogénio, halogénio, perfluoroalquilo, alquilo ou alcoxi. Quando R_1 e R_2 no composto de fórmula IX são fenilos substituídos ou fenilalquilos substituídos, a porção fenilo pode ser substituída em uma ou mais posições, preferencialmente de uma a três posições, com um grupo amino, alquilamino mono ou dissustituído, amido, alquilo, alcoxi e nitro.

Os compostos de fórmula IX, IX-A, IX-B, IX-C, IX-D, IX-E e IX-F incluem todas as formas destes compostos incluindo estas formas estereoisoméricas, isómeros geométricos e isómeros óticos. Os compostos de fórmulas IX, IX-A, IX-B, IX-C, IX-D, IX-E e IX-F podem existir como um racemato, bem como qualquer mistura destas formas estereoisoméricas, isómeros geométricos ou isómeros óticos. De acordo com uma forma de realização preferida desta invenção, os compostos de fórmulas IX, IX-A, IX-B, IX-C, IX-D, IX-E e IX-F existem na forma isomérica pura, praticamente isentas destas outras formas isoméricas. Por praticamente isentas, entende-se que o isómero específico existe na sua forma isomérica pura, tal como um enantiómero puro com pelo menos 95% por peso de pureza, no máximo com 5% por peso das outras formas isoméricas tais como o seu outro enantiómero.

Tal como utilizado na descrição, o termo "alquilo", sozinho ou em combinação, representa um grupo alquilo, um hidrocarboneto saturado de cadeia monovalente linear ou ramificada que contém de um a oito átomos de carbono, preferencialmente um alquilo de cadeia curta que contém de um a seis átomos de carbono, tal como um metilo, etilo, n-

propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo, n-hexilo e semelhantes.

O termo "alcoxi" representa um grupo alcoxi de cadeia linear ou ramificada, formada por um alquilo que contém de um a oito átomos de carbono, preferencialmente de um a seis átomos de carbono, tal como o metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, tert-butoxi e semelhantes.

O termo "arilo" representa um anel de um hidrocarboneto aromático, mono ou bicíclico, monovalente não substituído, tal como o fenilo ou o naftilo, sendo preferido o fenilo.

O termo "perfluoroalquilo de cadeia curta" representa qualquer grupo alquilo de cadeia curta em que todos os hidrogénios do grupo alquilo de cadeia curta são substituídos por flúor. Entre os grupos perfluoroalquilo de cadeia curta preferidos, estão o trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, etc., com o trifluorometilo sendo especialmente preferido.

O termo "cicloalquilo" representa um substituinte cicloalquilo de cadeia curta, que designa um anel de um hidrocarboneto carbocíclico saturado de 3 a 6 membros, monovalente não substituído. Entre os substituintes cicloalquilo preferidos estão o ciclopropilo, ciclobutilo, ciclo-hexilo, etc..

O termo "heterocicloalquilo" refere-se a um anel saturado monocíclico de 4 a 6 membros, que contém 3 a 4 átomos de carbono e um a três heteroátomos de azoto ou oxigénio.

O termo "anel heteroaromático" refere-se a um anel heteroaromático monocíclico de 4 a 6 membros, monovalente, que contém de 4 a 5 átomos de carbono e de 1 a 4 heteroátomos de azoto.

O termo "sais farmacêuticamente aceitáveis" refere-se a sais de adição de ácido ou a sais de adição de base convencionais, que retêm a eficácia e as propriedades biológicas dos compostos de fórmulas IX, IX-A, IX-B, IX-C, IX-D, IX-E e IX-F, e que são formados a partir de ácidos orgânicos ou inorgânicos adequados não tóxicos, ou bases orgânicas ou inorgânicas. Amostras de sais de adição de ácido incluem os derivados de ácidos inorgânicos tais como o ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfâmico, ácido fosfórico e ácido nítrico, e os derivados de ácidos orgânicos tais como o ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico, ácido metanossulfônico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico e semelhantes. Amostras de sais de adição de base incluem os derivados dos hidróxidos de amónio, potássio, sódio e amónio quaternário, tal como por exemplo o hidróxido de tetrametilamónio. A modificação química de um composto farmacêutico (isto é, uma droga) num sal é uma técnica bem conhecida dos químicos farmacêuticos para se obter uma estabilidade física e química, higroscopia, fluidez e solubilidade melhoradas dos compostos. Ver, por exemplo, H. Ansel *et al.*, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (6^a Ed., 1995), páginas 196 e 1456-1457.

Exemplos representativos dos compostos de azol racémicos ou enantiomericamente enriquecidos contendo um

grupo carbamoílo, representados pela fórmula estrutural geral (IX), são selecionados do grupo que consiste em

Tabela 1

#	Nome do composto
1	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
2	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
3	Éster 1-(4-metoxi-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
4	Éster 1-fenil-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
5	Éster 1-(4-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
6	Éster 1-(4-metoxi-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
7	Éster 1-fenil-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
8	Éster 1-p-tolil-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
9	Éster 1-(3-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
10	Éster 1-(4-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
11	Éster 2-tetrazol-2-il-1-p-tolil-etílico do ácido carbâmico
12	Éster 1-o-tolil-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
13	Éster 1-(4-nitro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
14	Éster 1-(4-nitro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
15	Éster 1-(4-fluoro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
16	Éster 1-(4-fluoro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
17	Éster 1-(3-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
18	Éster 1-m-tolil-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
19	Éster 2-tetrazol-2-il-1-m-tolil-etílico do ácido carbâmico
20	Éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
21	Éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
22	Éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
23	Éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
24	Éster 2-tetrazol-2-il-1-o-tolil-etílico do ácido carbâmico
25	Éster 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
26	Éster 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
27	Éster 2-tetrazol-2-il-1-(3-trifluorometil-fenil)-etílico do ácido carbâmico

(continuação)

#	Nome do composto
28	Éster 2-[1,2,3]triazol-2-il-1-(3-trifluorometil-fenil)-etílico do ácido carbâmico
29	Éster 1-(2,4-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
30	Éster 1-(2,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
31	Éster 2-tetrazol-2-il-1-(4-trifluorometil-fenil)-etílico do ácido carbâmico
32	Éster 2-[1,2,3]triazol-2-il-1-(4-trifluorometil-fenil)-etílico do ácido carbâmico
33	Éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
34	Éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
35	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
36	Éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
37	Éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
38	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
39	Éster 2-[1,2,3]triazol-2-il-1-(2-trifluorometil-fenil)-etílico do ácido carbâmico
40	Éster 2-cloro-1-fenil-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
41	Éster (S)-1-(4-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
42	Éster (R)-1-(4-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
43	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-(5-metil-tetrazol-2-il)-etílico do ácido carbâmico
44	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-(5-metil-tetrazol-1-il)-etílico do ácido carbâmico
45	Éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido metil-carbâmico
46	Éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido etil-carbâmico
47	Éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido fenil-carbâmico
48	Éster (R)-2-tetrazol-2-il-1-(2-trifluorometil-fenil)-etílico do ácido carbâmico
49	Éster (S)-2-tetrazol-2-il-1-(2-trifluorometil-fenil)-etílico do ácido carbâmico
50	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-(5-fenil-tetrazol-2-il)-etílico do ácido carbâmico
51	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-(5-fenil-tetrazol-2-il)-etílico do ácido metil-carbâmico
52	Éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido ciclopropil-carbâmico
53	Éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-(5-fenil-tetrazol-2-il)-etílico do ácido carbâmico
54	Éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-(5-fenil-tetrazol-2-il)-etílico do ácido metil-carbâmico
55	Éster 1-fenil-3-tetrazol-2-il-propílico do ácido carbâmico
56	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-[5-(2,3-dicloro-fenil)-tetrazol-2-il]-etílico do ácido carbâmico
57	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-[5-(2,3-dicloro-fenil)-tetrazol-2-il]-etílico do ácido metil-carbâmico
58	Éster 1-(4-hidroxil-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
59	Éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-(5-fenil-tetrazol-2-il)-etílico do ácido carbâmico
60	Éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-(5-fenil-tetrazol-2-il)-etílico do ácido metil-carbâmico
61	Éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-(5-fenil-tetrazol-1-il)-etílico do ácido carbâmico
62	Éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-(5-fenil-tetrazol-1-il)-etílico do ácido metil-carbâmico

(continuação)

#	Nome do composto
63	Éster 1-fenil-3-tetrazol-1-il-propílico do ácido carbâmico
64	Éster 1-fenil-3-tetrazol-1-il-propílico do ácido carbâmico
65	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-[5-(2,3-dicloro-fenil)-tetrazol-1-il]-etílico do ácido carbâmico
66	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-[5-(2,3-dicloro-fenil)-tetrazol-1-il]-etílico do ácido metil-carbâmico
67	Éster 1-(3-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-propílico do ácido carbâmico
68	Éster 1-(3-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-propílico do ácido metil-carbâmico
69	Éster 1-(3-cloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-propílico do ácido carbâmico
70	Éster 1-(2-cloro-fenil)-3-[1,2,3]triazol-2-il-propílico do ácido carbâmico
71	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-(5-piridin-2-il-tetrazol-2-il)-etílico do ácido carbâmico
72	Éster 2-(5-amino-tetrazol-2-il)-1-(2-cloro-fenil)-etílico do ácido carbâmico
73	Éster 1-(3-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-propílico do ácido carbâmico
74	Éster 1-(3-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-propílico do ácido metil-carbâmico
75	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-(5-piridin-2-il-tetrazol-2-il)-etílico do ácido etil-carbâmico
76	Éster 1-(4-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-propílico do ácido carbâmico
77	Éster 1-(4-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-propílico do ácido metil-carbâmico
78	Éster 1-(4-cloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-propílico do ácido carbâmico
79	Éster 1-(4-cloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-propílico do ácido metil-carbâmico
80	Éster 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-propílico do ácido carbâmico
81	Éster 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-propílico do ácido metil-carbâmico
82	Éster 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-propílico do ácido carbâmico
83	Éster 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-propílico do ácido metil-carbâmico
84	Éster 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
85	Éster (S)-1-(4-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
86	Éster (R)-1-(4-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
87	Éster (S)-1-(3,4-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
88	Éster (R)-1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
89	Éster 1-(2,5-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
90	Éster 1-(2,5-dicloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
91	Éster (R)-1-(3,4-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
92	Éster (R)-1-(3,4-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
93	Éster 1-(4-fenoxi-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
94	Éster 1-(4-fenoxi-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
95	Éster 1-(2,5-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
96	Éster (S)-1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
97	Éster (S)-1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
98	Éster 1-(2,6-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
99	Éster 1-(2,6-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
100	Éster 1-(2,6-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
101	Éster 1-(2,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
102	Éster 1-naftalen-2-il-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

(continuação)

#	Nome do composto
103	Éster (R)-1-(2,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
104	Éster 1-naftalen-2-il-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
105	Éster 2-tetrazol-2-il-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-etílico do ácido carbâmico
106	Éster 2-tetrazol-1-il-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-etílico do ácido carbâmico
107	Éster 2-tetrazol-2-il-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-etílico do ácido carbâmico
108	Éster 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
109	Éster 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
110	Éster 1-(4-dimetilamino-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
111	Éster do 2-tetrazol-2-il-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-etílico ácido carbâmico
112	Éster 2-tetrazol-1-il-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-etílico do ácido carbâmico
113	Éster (S)-1-(2,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
114	Éster (S)-1-(2,4-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
115	Éster (R)-1-(2,4-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
116	Éster 2-fenil-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido carbâmico
117	Éster 2-fenil-1-tetrazol-1-ilmetil-etílico do ácido carbâmico
118	Éster 1-(4-tert-butil-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
119	Éster 1-(4-tert-butil-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
120	Éster 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
121	Éster 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-[1,2,3]triazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
122	Éster (S)-1-(2,6-dicloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
123	Éster (R)-1-(2,6-dicloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
124	Éster 1-indan-5-il-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
125	Éster 1-indan-5-il-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
126	Éster (R)-1-(2,6-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
127	Éster (S)-1-(2,6-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
128	Éster 2-(2,4-dicloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido carbâmico
129	Alofanato de O-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etilo
130	Éster (R)-1-(2,4-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
131	Éster 1-fenil-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
132	Éster 1-(3,4-difluoro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
133	Éster 1-(3,4-difluoro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
134	Éster 1-(3,4-difluoro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
135	Éster 1-(3,4-difluoro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
136	Éster 1-(2-fluoro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
137	Éster 1-(2-fluoro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
138	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico
143	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-fenil-piperidino-1-carboxílico
144	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido 4-fenil-piperidino-1-carboxílico
145	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(4-fluoro-benzoil)-piperidino-1-carboxílico

(continuação)

#	Nome do composto
146	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico
147	1-Benzil-4-[1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etoxicarbonil]-piperazín-1-ol
148	Éster 2-(3,4-dicloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido carbâmico
149	Éster 2-(3,4-dicloro-fenoxi)-1-tetrazol-1-ilmetil-etílico do ácido imidazol-1-carboxílico
150	Éster 2-(4-cloro-fenoxi)-1-tetrazol-1-ilmetil-etílico do ácido carbâmico
151	Éster 2-(4-cloro-fenoxi)-1-tetrazol-1-ilmetil-etílico do ácido imidazol-1-carboxílico
152	Éster 2-(4-cloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido carbâmico
153	Éster 1-fenil-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico
154	Éster 1-fenil-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico
155	Éster 2-(2-cloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido carbâmico
156	Éster 2-(2-cloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico
157	Éster 2-(2-cloro-fenoxi)-1-tetrazol-1-ilmetil-etílico do ácido carbâmico
158	Éster 2-(2-cloro-fenoxi)-1-tetrazol-1-ilmetil-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico
161	Éster 1-(2,4-difluoro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
162	Éster 1-(2,4-difluoro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
163	Éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico
164	Éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico
165	Éster 1-(2,4-dimetil-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
166	Éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico
167	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido [2-(3,4-desidroxifenil)-etil]-carbâmico
168	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido [2-(3,4-desidroxifenil)-etil]-carbâmico
169	Éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico
170	Éster 2-(4-cloro-fenoxi)-1-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-etílico do ácido carbâmico
171	Éster 2-(4-cloro-fenoxi)-1-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-etílico do ácido carbâmico
172	Éster 2-(4-cloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico
173	Éster 2-(4-cloro-fenoxi)-1-tetrazol-1-ilmetil-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico
174	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(4-metoxi-benzil)-piperidino-1-carboxílico
175	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico
176	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-piridino-4-ilmetil-piperidino-1-carboxílico

(continuação)

#	Nome do composto
177	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(4-fluoro-benzil)-piperidino-1-carboxílico
178	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-(4-fluoro-benzil)-piperidino-1-carboxílico
179	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(4-cloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico
180	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-(4-cloro-fenil)-pirrolidino-1-carboxílico
181	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-fenetil-pirrolidino-1-carboxílico
182	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-piperidino-1-carboxílico
183	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-tetrazol-2-ilmetil-piperidino-1-carboxílico
184	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-piperidino-1-carboxílico
185	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-benzoíl-piperidino-1-carboxílico
186	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(4-cloro-benzoíl)-piperidino-1-carboxílico
187	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(4-metoxi-benzoíl)-piperidino-1-carboxílico
188	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-piperidino-1-carboxílico
189	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-tetrazol-2-ilmetil-piperidino-1-carboxílico
190	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-[1,2,3]triazol-2-il-piperidino-1-carboxílico
191	Éster 1-(2,5-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico
192	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(5-fenil-tetrazol-2-il)-piperidino-1-carboxílico
193	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-[1,2,3]triazol-1-il-piperidino-1-carboxílico
194	Éster 1-(2,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico
195	Éster 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico
196	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-(4-cloro-benzil)-pirrolidino-1-carboxílico
197	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-piperidino-1-carboxílico
198	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-(5-metil-tetrazol-2-ilmetil)-piperidino-1-carboxílico

(continuação)

#	Nome do composto
199	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(5-metil-tetrazol-2-ilmetil)-piperidino-1-carboxílico
200	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3] triazol-2-il-etílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico
201	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico
202	Éster 1-(2,5-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-fenetil-pirrolidino-1-carboxílico
203	Éster 1-(2,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-fenetil-pirrolidino-1-carboxílico
204	Éster 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-fenetil-pirrolidino-1-carboxílico
205	Éster 2-(2-cloro-fenoxi)-1-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-etílico do ácido 3-fenetil-pirrolidino-1-carboxílico
206	Éster 2-(2,4-dicloro-fenoxi)-1-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-etílico do ácido 3-fenetil-pirrolidino-1-carboxílico
207	Éster 2-(3,4-dicloro-fenoxi)-1-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-etílico do ácido 3-fenetil-pirrolidino-1-carboxílico
208	Éster 2-(2,5-dicloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido 3-fenetil-pirrolidino-1-carboxílico
209	Éster 2-(2-cloro-fenoxi)-1-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-etílico do ácido carbâmico
210	Éster 2-(3,4-dicloro-fenoxi)-1-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-etílico do ácido carbâmico
211	Éster 2-(2,4-dicloro-fenoxi)-1-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-etílico do ácido carbâmico
212	Éster 2-(2,5-dicloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido carbâmico
213	Éster 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(4-fluoro-benzoil)-piperidino-1-carboxílico
214	Éster 1-(2,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(4-fluoro-benzoil)-piperidino-1-carboxílico
215	Éster 1-(2,5-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(4-fluoro-benzoil)-piperidino-1-carboxílico
216	Éster 2-(2-cloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico
217	Éster 2-(2,4-dicloro-fenoxi)-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico
218	Éster 2-(3,4-dicloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico
219	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-pirrolidino-1-carboxílico
220	Éster 1-fenil-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico
221	Éster 1-(4-benziloxi-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
222	Éster 1-(4-benziloxi-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
223	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido metil-carbâmico

(continuação)

#	Nome do composto
224	Éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido metil-carbâmico
225	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico
226	Éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico

Utilizando os compostos da invenção representados pela fórmula estrutural geral (IX) para o tratamento de doenças do sistema nervoso central, em particular para o tratamento da ansiedade, depressão, convulsões, epilepsia, enxaquecas, transtorno bipolar, consumo de drogas, tabagismo, ADHD, obesidade, perturbações do sono, dores neuropáticas, déficit cognitivo, acidente vascular cerebral e espasmos musculares, é preferível administrar os compostos oralmente. Para administração oral, os compostos de fórmula (IX) são preferencialmente combinados com um veículo farmacêutico. A razão entre o veículo e o composto de fórmula (IX) não é crítica para se alcançarem os efeitos desejados no sistema nervoso central do hospedeiro que necessita de um tal tratamento, e pode variar consideravelmente, dependendo de se a composição é para ser enchida em cápsulas ou para formar comprimidos. No caso da transformação em comprimidos, é normalmente desejável empregar-se pelo menos tanto do veículo farmacêutico como dos ingredientes farmacêuticamente ativos. Podem ser utilizados vários veículos farmacêuticos ou suas misturas. Veículos adequados compreendem, por exemplo, misturas de lactose, fosfato dibásico de cálcio e amido de milho. Outros ingredientes farmacêuticamente aceitáveis podem ainda ser adicionados, incluindo lubrificantes tais como o estearato de magnésio.

Os compostos de fórmula (IX) podem ser formulados utilizando materiais adjuvantes farmacêuticos inertes convencionais, em formas de dosagem que são adequadas para administração oral ou parenteral. Tais formas de dosagem incluem comprimidos, suspensões, soluções e semelhantes. Adicionalmente, os compostos da invenção podem ser administrados na forma de cápsulas duras ou moles. Exemplos de materiais adjuvantes inertes adequados que podem ser utilizados na formulação dos compostos de fórmula (IX) em formas de dosagem oral e parenteral são imediatamente evidentes para os especialistas na técnica. Estes materiais adjuvantes incluem, por exemplo, água, gelatina, lactose, amido, estearato de magnésio, talco, óleos vegetais, gomas, polialquilenoglicóis e semelhantes. Para além disso, podem incorporar-se nessas formulações, se desejado, conservantes, estabilizadores, agentes humidificantes, agentes emulsionantes, sais para alterar a pressão osmótica, tampões e semelhantes.

A utilização terapêutica dos compostos racémicos ou enantiomericamente enriquecidos, de fórmula estrutural geral (IX), e dos seus sais farmaceuticamente úteis foi estabelecida pelos testes que se seguem.

Métodos do Teste da Caixa Claro-Escuro

O teste da Caixa Claro-Escuro (LDB), um dos testes de conflito incondicional, foi utilizado para investigar a atividade ansiolítica de várias drogas tais como o Diazepam, Buspirone, etc. (Allimets *et al.*, 1996; Belzung e Griebel, 2001; Culter e Aitken, 1991; Leyre *et al.*, 2004). No presente estudo investigou-se o efeito ansiolítico de compostos de azol que contêm um grupo carbamoílo,

representados pela fórmula estrutural geral (IX), com o teste LDB em ratinhos.

Os animais foram tratados com os compostos 30 minutos antes do teste. A Caixa Claro-Escuro consistiu num dispositivo de acrílico com as dimensões 45 cm x 7 cm x 7 cm (C x L x A), e foi dividida em dois compartimentos, um completamente opaco (compartimento escuro feito de acrílico preto: 18 cm de comprimento total do dispositivo), enquanto que o segundo foi iluminado acendendo uma lâmpada de 100 W no teto do compartimento. Uma pequena abertura (7 x 7 cm) na parede divisória permitiu a livre passagem entre os compartimentos claro e escuro.

Os animais foram colocados primeiro no compartimento iluminado, e verificou-se e testou-se na LDB, a latência para fugirem para o escuro durante 5 minutos depois do primeiro ter entrado na caixa escura. O animal, cuja latência foi superior a 2 minutos, foi excluído do teste. Contou-se o tempo total passado no compartimento iluminado. Os movimentos dos animais foram verificados por meio da câmara TV-CCD por um observador experiente cego quanto às condições da experiência. Um ratinho cujas quatro patas estivessem na nova caixa, era considerado como tendo mudado de caixa.

Os compostos com um valor de percentagem de duração superior na caixa clara são mais potentes como ansiolíticos.

Métodos do Teste de Convulsões Tônicas induzidas por Eletrochoque Máximo

O teste de "Eletrochoque Máximo (MES)" é um método de triagem farmacológica bem estabelecido para anticonvulsivos contra convulsões tónico-clónicas. O procedimento empregado no teste MES para anticonvulsivos é tal como se segue. Os compostos a serem testados foram dissolvidos em 30% de PEG400 e administrados ip e po aos animais. Depois do número de horas designado, aplicou-se o eletrochoque máximo (50 mA, 60 Hz, 0,2 seg.) aos animais por meio de elétrodos corneanos utilizando um aparelho de choque IITC Life Science, modelo 11A. A atividade anticonvulsiva é demonstrada pela proteção contra a extensão tónica dos membros posteriores induzida pelo MES. Os níveis da dose média eficaz (ED50) foram determinados utilizando três níveis de doses diferentes com pelo menos 8 ratinhos em cada grupo. Os compostos com um valor de ED50 mais pequeno e maior grau de proteção são mais potentes como anticonvulsivos.

Métodos do Teste de Convulsões Clónicas Induzidas pelo Pentilenotetrazol

Foi também efetuado o teste do "Pentilenotetrazol (PTZ)" para a atividade anticonvulsiva e antiansiedade. Sabe-se que os compostos que antagonizam os efeitos das convulsões clónicas induzidas subcutaneamente pelo PTZ elevam o patamar das convulsões, de modo que são geralmente úteis na prevenção de convulsões.

O procedimento empregado no teste PTZ é tal como se segue. Os compostos a serem testados foram dissolvidos em

PEG400 a 30% e administrados ip e po aos animais. Após o número de horas designado, cada animal foi injetado subcutaneamente com 100 mg/kg de PTZ (dose CD97) e observados durante 30 minutos no máximo quanto à presença ou ausência de espasmos clónicos durante 5 segundos. Os níveis da dose eficaz média (ED50) foram determinados utilizando três níveis de dose diferentes com 8 ratinhos em cada grupo. Os compostos com um valor de ED50 mais pequeno e um maior grau de proteção são mais potentes como anticonvulsivos e como ansiolíticos.

Métodos do Teste da Natação Forçada

Também se efetuou o "Teste da Natação Forçada (FST)" para a atividade antidepressiva. O procedimento empregado no FST para antidepressivos é tal como se segue. Os compostos a serem testados foram dissolvidos em PEG400 a 30% e administrados ip e po a animais. 30 minutos mais tarde, foi medido o tempo de imobilidade durante os 4 minutos posteriores a um tempo experimental de 6 minutos. Os compostos com um valor de percentagem de redução superior de imobilidade são mais potentes como antidepressivos.

Métodos de Ensaio de Ligação ao recetor GABA-A (sítio TBPS)

Os compostos da invenção foram testados quanto à ligação específica ao sítio TBPS (t-butil bi-ciclofosforotionato), um sítio modulador alostérico do recetor GABA-A, tal como modificado a partir de G. Maksay e M. Simonyi, Eur. J. Pharmacol., 1985, 117 (2), 275, e Gee, K. W. et al., J. Pharm. Exp. Ther., 1988, 246, 803.

Este ensaio de ligação foi efetuado utilizando o TBPS [35S] como um radioligando num homogenato de um extrato bruto lavado de membranas de cérebros de ratos. As preparações das membranas foram efetuadas de acordo com o procedimento descrito abaixo. Ratos Sprague-Dawley (SD) pesando 230 g foram decapitados, e a totalidade dos seus cérebros foi rapidamente removida, tendo-se excluído os seus cerebelos. Os cérebros dissecados foram homogeneizados durante 30 segundos em 10 volumes (p/v) de Sacarose 0,32 M arrefecida com gelo e tampão Tris-citrato 50 mM a pH 7,4, utilizando um copo para homogeneização. O homogenato foi centrifugado a 2.000xg durante 5 minutos a 4°C. E o sobrenadante foi centrifugado novamente a 50.000xg durante 20 minutos a 4°C. O sobrenadante foi rejeitado e as pastilhas resultantes foram ressuspensas em 10 volumes (p/v) de tampão Tris-citrato 50 mM a pH 7,4 arrefecido com gelo. E depois, a pastilha suspensa foi centrifugada a 50.000xg durante 20 minutos a 4°C. As pastilhas resultantes foram suspensas novamente em 32 volumes (p/v) de tampão Tris-citrato 50 mM a pH 7,4 arrefecido com gelo, com 0,05% de Triton X-100 e depois incubadas a 37°C durante 60 minutos utilizando um banho de água. A suspensão incubada foi centrifugada a 50.000xg durante 20 minutos a 4°C. Os passos de ressuspensão e centrifugação das pastilhas remanescentes foram repetidos duas vezes do mesmo modo e as pastilhas finais foram ressuspensas em 10 volumes (p/v) de tampão Tris-citrato 50 mM a pH 7,4 arrefecido com gelo para permitir a distribuição de alíquotas de 2 mL nos tubos de microcentrifugação, que foram utilizadas imediatamente ou mantidas a -80°C durante o máximo de 1 mês antes de serem utilizadas.

Para o ensaio de ligação ao sítio TBPS, 50 mg do composto-teste foram adicionadas a 100 mg de proteínas membranares suspensas em 0,15 mL de tampão Tris-citrato 50 mM, com NaCl 200 mM a pH 7,4 na presença de TBPS [³⁵S] 2 nM. A incubação de misturas foi efetuada durante 1,5 horas a 25°C e depois rapidamente filtradas utilizando filtros de fibra de vidro Whatman GF/C, seguido de duas lavagens com 4,5 mL de tampão de incubação arrefecido em gelo. Os filtros foram colocados em frascos de contagem juntamente com 4 mL de solução de cintilação. Os frascos foram contados num contador de cintilação Beckman. Determinou-se uma ligação não específica em incubações paralelas com picrotoxina 100 µM.

Os valores de IC₅₀ para ligação ao sítio TBPS foram calculados utilizando o programa Graphpad PRISM v.3.00. Os compostos com um valor de IC₅₀ inferior ou uma % de inibição superior, são mais potentes como moduladores alostéricos do recetor GABA.

Métodos do Ensaio de Transporte de Dopamina (Medição da captação de Dopamina)

O ensaio de "Transporte da Dopamina (DAT)" para a inibição da captação de dopamina também foi efetuado. Para testar a inibição da captação da dopamina, os compostos das invenções foram testados tal como modificados a partir de Zhaoping Liu *et al.*, *Neuropharmacology*, 2001, 41, 464.

Células CHO cultivadas foram infetadas com plasmídeo recombinante, DAT-pCDNA3, que codifica o transportador dopamina em ratos. Vários subclones foram selecionados e ensaiados quanto à captação da dopamina [³H]. O clone com a

captação mais elevada, designado D8, foi escolhido para o ensaio de transporte da Dopamina dos compostos.

Para o ensaio de transporte da Dopamina, células D8 foram cultivados em placas de 48 cavidades utilizando RMP1640 contendo FCS a 10%. As células D8 cresceram para 60.000 células por cavidade, tendo cada uma das cavidades sido lavada uma vez com tampão fosfato-salino (PBS) e pré-incubadas com uma solução salina equilibrada de Hank (HBSS) 100 mM durante 10 minutos à temperatura ambiente. O tampão foi então mudado para HBSS 50 mM contendo os compostos testados e HBSS 350 mM contendo componentes reacionais (dopamina [3H], ácido ascórbico e pargilina). As concentrações finais de dopamina [3H], ácido ascórbico e pargilina são de 151 nM, 100 μ M e 100 μ M respetivamente. As células foram incubadas durante 20 minutos à temperatura ambiente e a reação foi terminada por aspiração do tampão e lavagem três vezes com 1 mL de PBS frio. As células foram depois solubilizadas em NaOH 2 N e mediu-se uma alíquota por contagem por cintilação líquida para quantificar a captação de dopamina [3H]. Os compostos com maior % de inibição são mais potentes como inibidores de captação de dopamina.

Os resultados dos testes obtidos com os compostos de fórmula estrutural geral (IX) e sais farmacêuticamente úteis da invenção estão estabelecidos na Tabela 2.

Tabela 2

Composto #	Ratinhos do LDB, % de duração na caixa iluminada	Ratinhos do MES ED ₅₀ ou % de proteção (mpk/tempo do pico)	Ratinhos do PTZ ED ₅₀ ou % de proteção (mpk/tempo do pico)	Ratinhos do FST % de redução da imobilidade	TBPS % de inibição (a 100 μ M)	% de inibição do DAT (a 10 μ M)
1	N.T.	10,7/0,5 h	24,5/0,5 h	N.S.	18,3%	47,3%
2	180%	8,6/0,5 h	5-9/0,5 h	N.S.	11,2%	N.T.

(continuação)

Composto #	Ratinhos do LDB, % de duração na caixa iluminada	Ratinhos do MES ED ₅₀ ou % de proteção (mpk/tempo do pico)	Ratinhos do PTZ ED ₅₀ ou % de proteção (mpk/tempo do pico)	Ratinhos do FST % de redução da imobilidade	TBPS % de inibição (a 100 µM)	% de inibição do DAT (a 10 µM)
4	N.T.	66,7% (30/0,5 h)	N.T.	40-3%	-2,3%	41,5%
5	N.T.	18,4/0,5 h	N.T.	71,7%	14,5%	N.T.
7	N.T.	26,2/0,5 h	N.T.	N.T.	3,5%	-21,1%
10	N.T.	21,3/0,5 h	N.T.	45,1%	35,9%	N.T.
20	285%	4,24/0,5 h	3,76/0,5 h	-24,3%	25,1%	7,1%
21	N.T.	14,2/0,5 h	28,8/0,5 h	N.T.	12,6%	20,9%
25	N.T.	100% (50/0,5, 1, 4 h)	N.T.	94,1%	74,8%	70,7%
26	N.T.	100% (50/0,5, 1, 2, 4 h)	N.T.	97-5%	66,3%	88,2%
29	288,5%	14,4/1 h	16,8/1 h	N.S.	IC ₅₀ = 8,1 µM	-27,5%
30	143,6%	14,9/1 h	12,2/1 h	N.S.	74,9%	15,1%
33	N.S.	9,72/0,5 h	8,1/0,5 h	26,2%	48,2%	N.T.
39	N.T.	12,5/0,5 h	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
42	N.T.	18,2/0,5 h	N.T.	44,1%	N.T.	N.T.
45	N.S.	4,88/0,5 h	5,81/0,5 h	N.T.	N.T.	-58,1%
80	N.T.	33,3% (30/2,4 h)	N.T.	50,6%	64,8%	N.T.
86	N.T.	21,4/0,5 h	N.T.	N.S.	18,9%	N.T.
87	N.S.	14,8/0,5 h	N.T.	92,5%	50,1%	93,8%
88	N.T.	19,1/0,5 h	N.T.	88,4%	52,8%	N.T.
89	167,4%	6,15/1 h	14,5/1 h	N.S.	27,6%	N.T.
91	N.T.	16,0/0,5 h	N.T.	94,0%	N.T.	N.T.
96	N.T.	10,4/0,5 h	N.T.	95,8%	N.T.	98,4%
98	N.T.	6,03/0,5 h	11,6/0,5 h	31,5%	29,9%	N.T.
99	N.T.	11,6/0,5 h	100% (30/0,5, 2 h)	N.S.	23,6%	N.T.
103	277,8%	19,2/1 h	5,14/1 h	N.S.	IC ₅₀ = 13-4 µM	N.T.
113	-172%	13,0/1 h	20,7/ 1 h	N.S.		N.T.
114	172,5%	33,9/1 h	16,9/1 h	N.S.	IC ₅₀ = 107-4 µM	N.T.
115	245% (10 mpk, ip)	12,7/0,25 h	B-43/1 h	N.S.	IC ₅₀ = 4,3 µM	N.T.

(continuação)

Composto #	Ratinhos do LDB, % de duração na caixa iluminada	Ratinhos do MES ED ₅₀ ou % de proteção (mpk/tempo do pico)	Ratinhos do PTZ ED ₅₀ ou % de proteção (mpk/tempo do pico)	Ratinhos do FST % de redução da imobilidade	TBPS % de inibição (a 100 µM)	% de inibição do DAT (a 10 µM)
116	N.T.	100% (30/0,5, 1 h)	33% (30/0,5, 1, 2 h)	30,0%	N.T.	N.T.
126	241,5%	2,7/0,5 h	5,06/0,5 h	72,0%	0,3%	N.T.
129	N.T.	13,7/0,5 h	100% (30/1 h)	N.S.	5,6%	N.T.
130	N.S.	24,0/0,5 h	8,0/0,5 h	8,8%	42,8%	N.T.
138	N.T.	100% (30/2 h)	66,7% (30/4 h)	35,9%	49,6%	N.T.
148	N.T.	100% (30/0,5 h)	66,7% (30/0,5, 4 h)	N.S.	76,1%	N.T.
175	N.T.	20,2/0,5 h	66,7% (30/4 h)	N.S.	N.T.	N.T.
181	N.T.	12,1/0,5 h	33,3% (30/1, 2, 4 h)	30,6%	N.T.	N.T.
191	N.T.	66,7% (30/0,5, 1, 2, 4 h)	> 30	50,6%	N.T.	N.T.
194	N.T.	11,9/0,5 h	33,3% (30/2 h)	53,4%	N.T.	N.T.
195	N.T.	15,3/0,5 h	33,3% (30/0,5, 1 h)	31,9%	N.T.	N.T.
196	N.T.	15,3/0,5 h	33,3% (30/2, 4 h)	N.S.	N.T.	N.T.
197	N.T.	6,3/0,5 h	100% (30/0,5, 4 h)	N.S.	N.T.	N.T.
200	N.T.	100% (30/0,5, 4 h)	N.T.	25,9%	N.T.	N.T.
201	N.T.	100% (30/1, 2, 4 h)	N.T.	54,0%	N.T.	N.T.

(continuação)

Composto #	Ratinhos do LDB, % de duração na caixa iluminada	Ratinhos do MES ED ₅₀ ou % de proteção (mpk/tempo do pico)	Ratinhos do PTZ ED ₅₀ ou % de proteção (mpk/tempo do pico)	Ratinhos do FST % de redução da imobilidade	TBPS % de inibição (a 100 µM)	% de inibição do DAT (a 10 µM)
202	N.T.	11,4/0,5 h	33,3% (30/1, 4 h)	81,2%	N.T.	N.T.
203	N.T.	100% (30/0,5, 1, 2, 4 h)	N.T.	44,0%	N.T.	N.T.
204	N.T.	100% (30/0,5, 1, 2 h)	N.T.	51,2%	N.T.	N.T.
206	N.T.	100% (30/0,5, 1, 2, 4 h)	66,7% (30/2, 4 h)	51,4%	N.T.	N.T.
207	N.T.	100% (30/0,5, 1, 4 h)	N.T.	43,4%	N.T.	N.T.
208	N.T.	100% (30/0,5, 1, 4 h)	33,3% (30/4 h)	48,2%	N.T.	N.T.
A % de proteção foi avaliada utilizando 3 ratinhos. mpk:mg/kg N.S.: Não significativo (p > 0,05) N.T.: Não testado						

Tal como foi aqui descrito anteriormente, observou-se que os compostos de azol racêmicos ou enantiomericamente enriquecidos contendo um grupo carbamoílo, representados pela fórmula estrutural geral (IX), e os seus sais farmacologicamente úteis da presente invenção, têm atividade ansiolítica e anticonvulsiva no teste LDB, teste MES, teste PTZ e ensaio TBPS. Os compostos que apresentam atividades relacionadas com o GABA podem ser aplicados ao tratamento de perturbações do sono ou espasmos musculares. Adicionalmente, também se observou que os compostos de azol racêmicos ou enantiomericamente enriquecidos que contêm um grupo carbamoílo, representados pela fórmula estrutural

geral (IX), e os seus sais farmacologicamente úteis da presente invenção, têm atividade antidepressiva e afinidade para com a inibição da captação da dopamina. Do mesmo modo, os compostos que atuam como inibidores da recaptação da dopamina podem ser desenvolvidos para o tratamento do ADHD, obesidade ou síndromes de consumo de drogas ou tabagismo. Os compostos com atividades anticonvulsiva e/ou antiepiléptica podem também ser utilizados para o tratamento do transtorno bipolar, profilaxia de enxaquecas e dores neuropáticas como indicações adicionais. Portanto, os compostos de azol racêmicos ou enantiomericamente enriquecidos contendo um grupo carbamoílo, representados pela fórmula estrutural geral (IX), e os seus sais farmacologicamente úteis da presente invenção, podem ser utilizados no tratamento de transtornos do sistema nervoso central, especialmente tais como a ansiedade, depressão, convulsões, epilepsia, enxaquecas, transtorno bipolar, consumo de drogas, tabagismo, ADHD, obesidade, perturbações do sono, dores neuropática, déficit cognitivo, acidente vascular cerebral, neurodegenerescência e espasmos musculares.

A quantidade de um composto de forma estrutural geral (IX), e dos seus sais farmacologicamente úteis, que está presente em qualquer uma das formas de dosagem acima descritas, é variável. No tratamento sistêmico de doenças do CNS com uma quantidade ativa de compostos de fórmula estrutural geral (IX) e dos seus sais farmacologicamente úteis, a dosagem é normalmente de cerca de 0,02 mg a cerca de 250 mg/kg/dia (0,001 ~ 12,5 g/dia num humano normal que pese 50 kg) numa dose única ou em doses divididas, independentemente da via de administração. Um intervalo de dosagem mais preferido varia de cerca de 0,15 mg/kg/dia a

cerca de 250 mg/kg/dia. Evidentemente que, dependendo do composto exato e da natureza exata da doença individual, podem ser prescritas doses fora deste intervalo pelo médico que acompanha o doente.

Os exemplos que se seguem, ilustram adicionalmente a invenção. Todas as partes são por peso e todas as temperaturas estão em graus centígrados, salvo indicação em contrário. Além disso, salvo indicação em contrário, os espectros de NMR foram obtidos a 200 MHz.

Modo para a Invenção

Pode-se conseguir uma melhor compreensão da invenção à luz dos exemplos que se seguem, que são estabelecidos para ilustrar, mas que não pretendem limitar a presente invenção.

Preparação de compostos de azol que contêm um grupo carbamoilo, de fórmula estrutural geral (IX).

Exemplo 1

Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

A uma solução de 2-bromo-2'-cloroacetofenona (2 mmol) e carbonato de sódio (4 mmol) em tolueno (100 mL), adicionou-se 1H-1,2,3-triazol (4 mmol). A reação foi refluxada durante 4 horas e depois arrefecida a 25°C. Esta solução foi então concentrada num evaporador rotativo e diluída com acetato de etilo. Esta mistura foi lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica resultante foi seca e concentrada em vácuo. O produto bruto

foi dissolvido em metanol (50 mL) e foi-lhe adicionado boro-hidreto de sódio (8 mmol) lentamente a 0°C para dar o álcool representado pela fórmula geral (XII), em que G é clorofenilo, m é 0, Y é hidrogénio, n é 0 e A é 2*N*-1,2,3-triazol. Após agitação durante 1 h à temperatura ambiente, esta solução foi concentrada num evaporador rotativo e diluída com acetato de etilo. Esta mistura foi lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica resultante foi seca e concentrada em vácuo. O álcool foi dissolvido em cloreto de metileno (50 mL) e foi-lhe adicionado 1,1'-carbonildiimidazol (8 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas, seguida da adição de excesso de hidróxido de amónio (50 mL). Após 4 horas de agitação à temperatura ambiente, a fase orgânica foi isolada e lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica resultante foi seca e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (acetato de etilo : hexano = 1 : 2) para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,62 (s, 1H), 7,21-7,38 (m, 4H), 6,55 (m, 1H), 5,09 (br, 2H), 4,8 (m, 2H).

Exemplo 2

Éster 1-(4-metoxi-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 1 foi seguido utilizando a 2-bromo-4'-metoxiacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(4-metoxi-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 7,65 (s, 2H), 7,35 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 6,15 (m, 1H), 5,75- 6,1 (br, 2H), 4,7 (m, 2H), 3,81 (s, 3H).

Exemplo 3

Éster 1-fenil-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 1 foi seguido utilizando a 2-bromoacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-fenil-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,62 (s, 1H), 7,37 (br, 5H), 6,21 (m, 1H), 4,98 (br, 2H), 4,8 (m, 2H).

Exemplo 4

Éster 1-(3-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 1 foi seguido utilizando a 2-bromo-3'-cloroacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(3-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 7,67 (s, 2H), 7,6-7,2 (m, 4H), 6,25 (m, 1H), 6,15 (br, 2H), 4,81 (m, 2H).

Exemplo 5**Éster 1-(4-nitro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 1 foi seguido utilizando a 2-bromo-4'-nitroacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(4-nitro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8,15 (s, 2H), 7,5 (m, 4H), 6,19 (m, 3H), 4,6-4,95 (m, 2H).

Exemplo 6**Éster 1-(4-fluoro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 1 foi seguido utilizando a 2-bromo-4'-fluoroacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(4-fluoro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 7,66 (s, 2H), 7,2-7,5 (m, 4H), 6,3 (m, 1H), 5,8-6,6 (br, 2H), 4,7 (m, 2H).

Exemplo 7**Éster 1-m-tolil-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 1 foi seguido utilizando a 2-bromo-3'-metilacetofenona como reagente, em

vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-m-tolil-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 7,67 (s, 2H), 7,1-7,35 (m, 4H), 6,2 (m, 1H), 5,7-6,3 (br, 2H), 4,7 (m, 2H).

Exemplo 8

Éster 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 1 foi seguido utilizando a 2-bromo-3',4'-dicloroacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 7,67 (s, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 6,19 (m, 1H), 5,9-6,3 (br, 2H), 4,8-4,9 (m, 2H).

Exemplo 9

Éster 2-[1,2,3]triazol-2-il-1-(3-trifluorometil-fenil)-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 1 foi seguido utilizando a 2-bromo-3'-(trifluorometil)acetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 2-[1,2,3]triazol-2-il-1-(3-trifluorometil-fenil)-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 7,67 (m, 6H), 6,30 (m, 1H), 5,9-6,4 (br, 2H), 4,87 (m, 2H).

Exemplo 10

Éster 1-(2,4-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 1 foi seguido utilizando a 2-bromo-2',4'-dicloroacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(2,4-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 7,68 (s, 2H), 7,5 (m, 3H), 6,50 (m, 1H), 5,9- 6,4 (br, 2H), 4,8 (m, 2H).

Exemplo 11

Éster 2-[1,2,3]triazol-2-il-1-(4-trifluorometil-fenil)-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 1 foi seguido utilizando a 2-bromo-4'-(trifluorometil)acetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 2-[1,2,3]triazol-2-il-1-(3-trifluorometil-fenil)-etílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 7,72 (m, 6H), 6,29 (m, 1H), 5,8-6,8 (br, 2H), 4,8 (m, 2H).

Exemplo 12

Éster 2-[1,2,3]triazol-2-il-1-(2-trifluorometil-fenil)-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 1 foi seguido utilizando a 2-bromo-2'-(trifluorometil)acetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o

éster 2-[1,2,3]triazol-2-il-1-(2-trifluorometil-fenil)-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 7,7 (m, 6H), 6,64 (m, 1H), 5,7-6,4 (br, 2H), 4,75 (m, 2H).

Exemplo 13

Éster 1-(2-cloro-fenil)-3-[1,2,3]triazol-2-il-propílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 1 foi seguido utilizando o éster 3-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-propílico do ácido metanossulfônico como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-3-[1,2,3]triazol-2-il-propílico do ácido carbâmico sem redução carbonílica.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 7,87 (d, 2H), 8-7 (m, 4H), 6,27 (br, 2H), 6,00 (m, 1H), 4,64 (m, 2H), 2,4 (m, 2H).

Exemplo 14

Éster 1-(3-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-propílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 1 foi seguido utilizando a 2-bromo-1-(3-cloro-fenil)-propan-1-ona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(3-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-propílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,09 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,3 (m, 4H), 5,9-6,6 (br, 2H), 6,07 (m, 1H), 5,2 (m, 1H), 1,57 (d, 3H).

Exemplo 15**Éster 1-(3-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-propílico do ácido metil-carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 14 foi seguido, utilizando um excesso de metilamina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amônio para dar o éster 1-(3-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-propílico do ácido metil-carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,06 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,3 (m, 4H), 6,5 (br, 1H), 6,05 (m, 1H), 5,2 (m, 1H), 2,66 (m, 3H), 154 (d, 3H).

Exemplo 16**Éster 1-(2,5-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 1 foi seguido utilizando a 2-bromo-2',5'-dicloroacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(2,5-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 7,69 (s, 2H), 7,46 (m, 3H), 6,35 (m, 1H), 5,9-6,58 (br, 2H), 4,84 (m, 2H).

Exemplo 17**Éster 1-(2,6-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 1 foi seguido utilizando a 2-bromo-2',6'-dicloroacetofenona como

reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(2,6-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 7,68 (s, 2H), 7,37-7,6 (m, 3H), 6,9 (m, 1H), 5,8-6,25 (br, 2H), 4,96 (m, 2H).

Exemplo 18

Éster 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 1 foi seguido utilizando a 2-bromo-4'-cloro-3'-(trifluorometil)acetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 7,9-7,6 (m, 5H), 6,26 (m, 1H), 6,2 (br, 2H), 4,88 (m, 2H).

Exemplo 19

Éster 1-(2,4-dimetil-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 1 foi seguido utilizando a 2-bromo-2',4'-dimetilacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(2,4-dimetil-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

^1H -NMR (Acetona- d_6) δ 7,93 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,1 (m, 2H), 5,35 (br, 2H), 5,0 (m, 1H), 4,55 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Exemplo 20

Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico

O procedimento apresentado no Exemplo 1 foi seguido utilizando um excesso de 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amônio, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico.

^1H -NMR (Acetona- d_6) δ 7,9 (s, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,02 (s, 1H), 4,07 (d, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,68 (d, 2H), 1,76 (m, 4H), 1,33 (m, 4H).

Exemplo 21

Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-1-il-etílico do ácido carbâmico

A uma solução de 2-bromo-2'-cloroacetofenona (2 mmol) e carbonato de sódio (4 mmol) em tolueno (100 mL), adicionou-se 1H-1,2,3-triazol (4 mmol). A reação foi refluxada durante 4 horas e depois arrefecida a 25°C. Esta solução foi então concentrada num evaporador rotativo e diluída com acetato de etilo. Esta mistura foi lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica resultante foi seca e concentrada em vácuo. O produto bruto foi dissolvido em metanol (50 mL) e foi-lhe adicionado boro-hidreto de sódio (8 mmol) lentamente a 0°C para dar o

álcool representado pela fórmula geral (XII) em que G é clorofenilo, m é 0, Y é hidrogénio, n é 0 e A é 1N-1,2,3-triazol. Após agitação durante 1 h à temperatura ambiente, esta solução foi concentrada num evaporador rotativo e diluída com acetato de etilo. Esta mistura foi lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica resultante foi seca e concentrada em vácuo. Este álcool foi dissolvido em cloreto de metileno (50 mL) e foi-lhe adicionado 1,1'-carbonildiimidazol (8 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas, seguida da adição de um excesso de hidróxido de amónio (50 mL). Após 4 horas de agitação à temperatura ambiente, a fase orgânica foi isolada e lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica resultante foi seca e concentrada sob vácuo.

O procedimento para a preparação do 1N-azol é o mesmo que para o 2N-azol no exemplo 1, exceto na razão da fase móvel na cromatografia em coluna. O 1N-azol é mais polar que o 2N-azol nas condições cromatográficas e são separados por eluição com uma razão crescente de acetato de etilo em hexano após a eluição do 2N-azol, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-1-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,57 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,05-7,35 (m, 4H), 6,20 (m, 1H), 5,64 (br, 2H), 4,66 (m, 2H).

Exemplo 22**Éster 1-(2,6-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-1-il-etílico do ácido carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 21 foi seguido utilizando a 2-bromo-2',6'-dicloroacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(2,6-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-1-il-etílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 8,05 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,40-7,89 (m, 3H), 6,97 (m, 1H), 5,82-6,64 (br, 2H), 5,58-5,52 (m, 2H).

Exemplo 23**Éster 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-[1,2,3]triazol-1-il-etílico do ácido carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 21 foi seguido utilizando a 2-bromo-4'-cloro-3'-(trifluorometil)acetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-[1,2,3]triazol-1-il-etílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 7,99 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,68-7,65 (m, 3H), 6,20 (m, 3H), 4,93 (dd, 2H).

Exemplo 24**Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico**

A uma solução de 2-bromo-2'-cloroacetofenona (2 mmol) e carbonato de sódio (4 mmol) em tolueno (100 mL), adicionou-se 1*H*-tetrazol (4 mmol). A reação foi refluxada durante 4 horas e depois arrefecida a 25°C. Esta solução foi então concentrada num evaporador rotativo e diluída com acetato de etilo. Esta mistura foi lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica resultante foi seca e concentrada em vácuo. O produto bruto foi dissolvido em metanol (50 mL) e foi-lhe adicionado boro-hidreto de sódio (8 mmol) lentamente a 0°C para dar o álcool representado pela fórmula geral **(XII)** em que G é clorofenilo, m é 0, Y é hidrogénio, n é 0 e A é 2*N*-tetrazol. Após agitação durante 1 h à temperatura ambiente, esta solução foi concentrada num evaporador rotativo e diluída com acetato de etilo. Esta mistura foi lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica resultante foi seca e concentrada em vácuo. Este álcool foi dissolvido em cloreto de metileno (50 mL) e foi-lhe adicionado 1,1'-carbonildiimidazol (8 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas, seguida da adição de excesso de hidróxido de amónio (50 mL). Após 4 horas de agitação à temperatura ambiente, a fase orgânica foi isolada e lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica resultante foi seca e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (acetato de etilo : hexano = 1 : 2) para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,71 (s, 1H), 7,32-7,51 (m, 4H), 6,56 (m, 1H), 6,18 (br, 2H), 5,09 (m, 2H).

Exemplo 25

Éster 1-(4-metoxi-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando a 2-bromo-4'-metoxiacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(4-metoxi-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,45 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 6,18 (m, 1H), 4,18-5,19 (m, 4H), 3,83 (s, 3H).

Exemplo 26

Éster 1-fenil-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando a 2-bromoacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-fenil-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,55 (s, 1H), 7,41 (s, 5H), 6,15 (m, 1H), 4,9-5,1 (m, 2H), 4,7-4,95 (br, 2H).

Exemplo 27

Éster 1-(4-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando a 2-bromo-4'-cloroacetofenona como reagente, em

vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(4-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,73 (s, 1H), 7,47 (m, 4H), 6,3 (m, 1H), 5,8-6,3 (br, 2H), 5,13 (m, 2H).

Exemplo 28

Éster 2-tetrazol-2-il-1-p-tolil-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando a 2-bromo-4'-metilacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 2-tetrazol-2-il-1-p-tolil-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,54 (s, 1H), 7,15-7,4 (m, 4H), 6,19 (m, 1H), 4,95 (m, 2H), 4,6-5,2 (br, 2H), 2,38 (s, 3H).

Exemplo 29

Éster 1-(4-nitro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando a 2-bromo-4'-nitroacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(4-nitro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,77 (s, 1H), 8,3 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 6,4 (m, 1H), 6,0-6,6 (br, 2H), 5,23 (m, 2H).

Exemplo 30**Éster 1-(4-fluoro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando a 2-bromo-4'-fluoroacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(4-fluoro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,72 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 6,35 (m, 1H), 5,8-6,4 (br, 2H), 5,13 (m, 2H).

Exemplo 31**Éster 1-(3-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando a 2-bromo-3'-cloroacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(3-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,47 (s, 1H), 7,12-7,38 (m, 4H), 6,15 (m, 1H), 5,2-5,4 (br, 2H), 4,9 (m, 2H).

Exemplo 32**Éster 2-tetrazol-2-il-1-m-tolil-etílico do ácido carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando a 2-bromo-3'-metilacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 2-tetrazol-2-il-1-m-tolil-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,50 (s, 1H), 7,16-7,29 (m, 4H), 6,18 (m, 1H), 4,8-5,2 (br, 2H), 4,90 (m, 2H).

Exemplo 33

Éster 2-tetrazol-2-il-1-o-tolil-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando a 2-bromo-2'-metilacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 2-tetrazol-2-il-1-o-tolil-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,55 (s, 1H), 7,25-7,43 (m, 4H), 7,05 (br, 2H), 6,66 (m, 1H), 5,25 (m, 2H).

Exemplo 34

Éster 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando a 2-bromo-3',4'-dicloroacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,78 (s, 1H), 7,38-7,68 (m, 3H), 6,25 (m, 1H), 5,89-6,62 (br, 2H), 5,18 (m, 2H).

Exemplo 35

Éster 2-tetrazol-2-il-1-(3-trifluorometil-fenil)-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando a 2-bromo-3'-trifluorometilacetofenona como

reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 2-tetrazol-2-il-1-(3-trifluorometil-fenil)-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,78 (s, 1H), 7,58-7,80 (m, 4H), 6,38 (m, 1H), 5,78-6,52 (br, 2H), 5,20 (m, 2H).

Exemplo 36

Éster 1-(2,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando a 2-bromo-2',4'-dicloroacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(2,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,74 (s, 1H), 7,5 (m, 3H), 6,53 (m, 1H), 5,9-6,5 (br, 2H), 5,12 (m, 2H).

Exemplo 37

Éster 2-tetrazol-2-il-1-(4-trifluorometil-fenil)-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando a 2-bromo-4'-trifluorometilacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 2-tetrazol-2-il-1-(4-trifluorometil-fenil)-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,69 (s, 1H), 7,20-7,49 (m, 4H), 6,36 (m, 1H), 5,90-6,5 (br, 2H), 4,95 (m, 2H).

Exemplo 38**Éster 1-fenil-3-tetrazol-2-il-propílico do ácido carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando a 3-cloropropiofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-fenil-3-tetrazol-2-il-propílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 8,73 (s, 1H), 7,44-7,31 (m, 5H), 6,66 (br, 2H), 5,75 (q, 1H), 4,80 (m, 2H), 2,55 (m, 2H).

Exemplo 39**Éster 1-(4-hidroxi-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando a 2-bromo-4'-hidroxiacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(4-hidroxi-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 9,04 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 6,87 (m, 2H), 5,92 (m, 1H), 5,65-6,25 (br, 2H), 4,74 (m, 2H), 3,05 (br, 1H).

Exemplo 40**Éster 1-(2-cloro-fenil)-3-tetrazol-2-il-propílico do ácido carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando o éster 3-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-propílico do ácido metanossulfônico como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-3-

tetrazol-2-il-propílico do ácido carbâmico sem redução carbonílica.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,74 (s, 1H), 7,56-7,30 (m, 4H), 6,20 (br, 2H), 6,00 (m, 1H), 4,93 (m, 2H), 2,55 (m, 2H).

Exemplo 41

Éster 1-(3-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-propílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando a 2-bromo-1-(3-cloro-fenil)-propan-1-ona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(3-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-propílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,74 (s, 1H), 7,4 (m, 4H), 6,08 (m, 1H), 5,6-6,2 (br, 2H), 5,5 (m, 1H), 1,52 (d, 3H).

Exemplo 42

Éster 1-(3-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-propílico do ácido metil-carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando um excesso de metilamina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amônio, para dar o éster 1-(3-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-propílico do ácido metil-carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,73 (s, 1H), 7,45 (m, 4H), 6,2 (m, 1H), 5,8-6,1 (br, 1H), 5,5 (m, 1H), 2,58 (d, 3H), 1,52 (d, 3H).

Exemplo 43**Éster 1-(4-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-propílico do ácido carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando a 2-bromo-1-(4-cloro-fenil)-propan-1-ona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(4-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-propílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 8,75 (s, 1H), 7,45 (m, 4H), 6,10 (d, 1H), 6,08 (br, 2H), 5,52 (m, 1H), 1,51 (d, 3H).

Exemplo 44**Éster 1-(4-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-propílico do ácido metil-carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 43 foi seguido utilizando um excesso de metilamina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amônio, para dar o éster 1-(4-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-propílico do ácido metil-carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 7,8-7 (m, 4H), 6,35 (br, 1H), 6,12 (d, 1H), 5,51 (m, 1H), 2,58 (d, 3H), 1,50 (d, 3H).

Exemplo 45**Éster 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-propílico do ácido carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando a 2-bromo-1-(3,4-dicloro-fenil)-propan-1-ona

como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-propílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,75 (s, 1H), 7,8-7,2 (m, 3H), 6,12 (d, 1H), 6,1 (br, 2H), 5,57 (m, 1H), 1,57 (d, 3H).

Exemplo 46

Éster 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-propílico do ácido metil-carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 45 foi seguido utilizando um excesso de metilamina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amônio, para dar o éster 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-propílico do ácido metil-carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,74 (s, 1H), 7,8-7,2 (m, 3H), 6,35 (br, 1H), 6,12 (d, 1H), 5,55 (m, 1H), 2,60 (d, 3H), 1,55 (d, 3H).

Exemplo 47

Éster 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando a 2-bromo-3',4'-dimetoxiacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,04 (s, 1H), 7,35-8,15 (m, 3H), 6,7 (m, 1H), 6,2 (br, 2H), 4,92 (m, 2H), 1,35 (m, 6H).

Exemplo 48

Éster 1-(2,5-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando a 2-bromo-2',5'-dicloroacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(2,5-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 8,74 (s, 1H), 7,25-7,63 (m, 3H), 6,53 (m, 1H), 5,8-6,57 (br, 2H), 5,15 (m, 2H).

Exemplo 49

Éster 1-(4-fenoxi-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando a 2-bromo-4'-fenoxiacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(4-fenoxi-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 8,73 (s, 1H), 7,49 (m, 4H), 6,95-7,25 (m, 5H), 6,26 (m, 1H), 5,8-6,39 (br, 2H), 5,12 (m, 2H).

Exemplo 50

Éster 1-(2,6-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando a 2-bromo-2',6'-dicloroacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o

éster 1-(2,6-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 7,99 (s, 2H), 7,2-7,7 (m, 3H), 6,95 (m, 1H), 5,8-6,4 (br, 2H), 4,86 (m, 2H).

Exemplo 51

Éster 1-naftalen-2-il-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando a 2-bromo-2'-acetonaftona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-naftalen-2-il-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,75 (s, 1H), 7,91-7,98 (m, 4H), 7,52-7,65 (m, 3H), 6,47 (q, 1H), 6,19 (br, 2H), 5,21 (m, 2H).

Exemplo 52

Éster 2-tetrazol-2-il-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando a 2-bromo-2',3',4'-trimetoxiacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 2-tetrazol-2-il-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,70 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,00 (br, 2H), 5,07 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).

Exemplo 53**Éster 2-tetrazol-2-il-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-etílico do ácido carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando a 2-bromo-3',4',5'-trimetoxiacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 2-tetrazol-2-il-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-etílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 8,73 (s, 1H), 6,79 (s, 2H), 6,21 (m, 1H), 6,07 (br, 2H), 5,03 (m, 2H), 3,85 (s, 6H), 3,74 (s, 3H).

Exemplo 54**Éster 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando como um reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 8,72 (s, 1H), 6,99-6,86 (m, 3H), 6,18 (m, 1H), 6,12 (br, 2H), 6,04 (s, 2H), 5,09 (m, 2H).

Exemplo 55**Éster 1-(4-dimetilamino-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando a 2-bromo-4'-(dimetilamino)acetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o

éster 1-(4-dimetilamino-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,86 (s, 1H), 6,78-7,34 (m, 4H), 6,12 (m, 1H), 5,7-6,25 (br, 2H), 5,02 (m, 2H), 1,35 (s, 6H).

Exemplo 56

Éster 2-tetrazol-2-il-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando a 2-bromo-2',4',6'-trimetilacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 2-tetrazol-2-il-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,79 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 6,25 (m, 1H), 5,66-6,39 (br, 2H), 5,04 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

Exemplo 57

Éster 1-(4-tert-butil-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando a 2-bromo-4'-tert-butilacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(4-tert-butil-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 9,07 (s, 1H), 7,44 (m, 4H), 6,25 (m, 1H), 5,75-6,2 (br, 2H), 4,96 (m, 2H), 1,33 (s, 9H).

Exemplo 58

Éster 1-indan-5-il-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando a 2-bromo-1-indan-5-il-etanona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-indan-5-il-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,72 (s, 1H), 7,31-7,22 (m, 3H), 6,21 (t, 1H), 6,01 (br, 2H), 5,06 (m, 2H), 2,17-1,75 (m, 6H).

Exemplo 59

Éster 1-(3,4-difluoro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando a 2-bromo-3',4'-difluoroacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(3,4-difluoro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,78 (s, 1H), 7,46 (m, 3H), 5,50-6,34 (br, 3H), 5,13 (m, 2H).

Exemplo 60

Éster 1-(2-fluoro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando a 2-bromo-2'-fluoroacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(2-fluoro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,74 (s, 1H), 7,44 (m, 4H), 5,60-5,81 (m, 1H), 5,13 (br, 2H), 4,97 (m, 2H).

Exemplo 61

Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando um excesso de 4-benzilpiperidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amônio, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,86 (s, 1H), 7,08-7,34 (m, 9H), 4,1 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 1,77 (m, 4H), 1,267 (m, 4H).

Exemplo 62

Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-fenil-piperazino-1-carboxílico

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando um excesso de 4-fenilpiperazina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amônio, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-fenil-piperazino-1-carboxílico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,77 (s, 1H), 7,54-6,82 (m, 9H), 6,63 (t, 1H), 5,19 (d, 2H), 3,73-2,89 (d, 8H).

Exemplo 63**Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(4-fluoro-benzoíl)-piperidino-1-carboxílico**

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando um excesso de 4-(4-fluoro-benzoíl)-piperidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amónio, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(4-fluoro-benzoíl)-piperidino-1-carboxílico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d^6) δ 8,75 (s, 1H), 8,18-7,30 (m, 8H), 6,61 (t, 1H), 5,19 (d, 2H), 4,29 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 2,01-1,18 (m, 5H).

Exemplo 64**1-Benzil-4-[1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etoxicarbonil]-piperazín-1-io**

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando um excesso de 4-benzil-piperazina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amónio, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-benzil-piperazino-1-carboxílico. Este composto foi dissolvido em cloreto de metileno e foi-lhe adicionado HCl gasoso para dar o 1-benzil-4-[1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etoxicarbonil]-piperazín-1-io.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,50 (s, 1H), 7,6-7,2 (m, 9H), 6,58 (m, 1H), 5,087 (d, 2H), 2,47 (m, 4H), 1,73 (m, 6H).

Exemplo 65**Éster 1-fenil-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico**

O procedimento apresentado no Exemplo 26 foi seguido utilizando um excesso de 4-benzil piperidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amônio, para dar o éster 1-fenil-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 8,74 (s, 1H), 7,47-7,20 (m, 12H), 6,26 (m, 1H), 5,14 (m, 2H), 4,07 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 1.70 (m, 3H), 1.10 (m, 3H).

Exemplo 66**Éster 1-(2,4-difluoro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando a 2-bromo-2'-4'-difluoroacetofenona como reagente, em vez de um excesso de 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(2,4-difluoro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 9,13 (s, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,05 (m, 2H), 5,6-6,2 (br, 2H), 5,45 (m, 1H), 4,82 (m, 2H).

Exemplo 67**Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido [2-(3,4-desidroxi-fenil)-etil]-carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando um excesso 2-(3,4-desidroxi-fenil)-etilamina

como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amônio, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido [2-(3,4-desidroxi-fenil)-etil]-carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,76 (s, 1H), 7,50-6,60 (m, 7H), 6,50 (t, 1H), 5,09 (d, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,60 (t, 2H).

Exemplo 68

Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(4-metoxi-benzil)-piperidino-1-carboxílico

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando um excesso 4-(4-metoxi-benzil)-piperidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amônio, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(4-metoxi-benzil)-piperidino-1-carboxílico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 7,96 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,17 (m, 3H), 7,08 (m, 1H), 6,92 (m, 3H), 4,08 (d, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,08 (t, 2H), 2,57 (d, 2H), 1,75 (m, 4H), 1,37 (m, 4H).

Exemplo 69

Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando um excesso 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amônio, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 7,91 (s, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 4,05 (d, 2H), 3,09 (t, 2H), 2,65 (d, 2H), 1,75 (m, 4H), 1,35 (m, 4H).

Exemplo 70

Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-piridin-4-ilmetil-piperidino-1-carboxílico

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando um excesso de 4-piridin-4-ilmetil-piperidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amónio, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-piridin-4-ilmetil-piperidino-1-carboxílico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,50 (d, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,26 (m, 6H), 4,05 (d, 2H), 3,09 (t, 2H), 2,66 (d, 2H), 1,75 (m, 4H), 1,36 (m, 4H).

Exemplo 71

Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(4-fluoro-benzil)-piperidino-1-carboxílico

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando um excesso de 4-(4-fluoro-benzil)-piperidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amónio, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(4-fluoro-benzil)-piperidino-1-carboxílico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 7,91 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,28 (m, 6H), 7,02 (s, 1H), 4,06 (d, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,62 (d, 2H), 1,75 (m, 4H), 1,35 (m, 4H).

Exemplo 72**Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-(4-fluoro-benzil)-piperidino-1-carboxílico**

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando um excesso de 3-(4-fluoro-benzil)-piperidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amónio, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-(4-fluoro-benzil)-piperidino-1-carboxílico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 7,88 (s, 1H), 6,99-7,32 (m, 8H), 3,95 (d, 2H), 3,06 (t, 1H), 2,95 (t, 1H), 2,61 (d, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,31 (m, 6H).

Exemplo 73**Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(4-cloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico**

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando um excesso de 4-(4-cloro-benzil)-piperidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amónio, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(4-cloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 7,92 (s, 1H), 7,31 (m, 6H), 7,04 (s, 2H), 4,05 (d, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,61 (d, 2H), 1,75 (m, 4H), 1,33 (m, 4H).

Exemplo 74**Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-(4-cloro-fenil)-pirrolidino-1-carboxílico**

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando um excesso de 3-(4-cloro-fenil)-pirrolidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amônio, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-(4-cloro-fenil)-pirrolidino-1-carboxílico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 8,09 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,42 (m, 6H), 7,01 (s, 1H), 4,05 (t, 1H), 3,84 (d, 2H), 3,68 (m, 6H), 2,4 (m, 1H).

Exemplo 75**Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-fenetil-pirrolidino-1-carboxílico**

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando um excesso de 3-fenetil-pirrolidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amônio, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-fenetil-pirrolidino-1-carboxílico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 8,06 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,24 (m, 7H), 7,01 (s, 1H), 3,86 (t, 1H), 3,68 (d, 2H), 2,71 (t, 2H), 2,25 (m, 3H), 1,82 (m, 6H).

Exemplo 76**Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-iletílico do ácido 4-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-piperidino-1-carboxílico**

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando um excesso de 4-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-piperidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amónio, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-iletílico do ácido 4-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-piperidino-1-carboxílico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 7,92 (s, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,37 (s, 2H), 7,03 (s, 2H), 4,42 (d, 2H), 4,05 (d, 2H), 3,15 (t, 2H), 1,75 (m, 4H), 1,33 (m, 4H).

Exemplo 77**Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-tetrazol-2-ilmetil-piperidino-1-carboxílico**

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando um excesso de 3-tetrazol-2-ilmetil-piperidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amónio, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-tetrazol-2-ilmetil-piperidino-1-carboxílico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 8,78 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,01 (s, 2H), 4,79 (d, 2H), 3,97 (d, 2H), 3,15 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,4 (m, 6H).

Exemplo 78**Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-piperidino-1-carboxílico**

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando um excesso de 3-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-piperidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amónio, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-piperidino-1-carboxílico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 7,89 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,30 (s, 2H), 7,0 (s, 2H), 4,45 (d, 2H), 3,9 (d, 2H), 3,15 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,3 (m, 6H).

Exemplo 79**Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-benzoíl-piperidino-1-carboxílico**

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando um excesso de 4-benzoíl-piperidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amónio, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-benzoíl-piperidino-1-carboxílico.

¹H-NMR (Acetona- d₆) δ 8,1 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,42 (s, 2H), 7,0 (s, 2H), 4,11 (d, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,38 (t, 2H), 2,09 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,83 (m, 4H).

Exemplo 80**Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(4-cloro-benzoíl)-piperidino-1-carboxílico**

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando um excesso de 4-(4-cloro-benzoíl)-piperidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amônio, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(4-cloro-benzoíl)-piperidino-1-carboxílico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,11 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,03 (s, 2H), 4,11 (d, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,38 (t, 2H), 2,09 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,83 (m, 4H).

Exemplo 81**Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(4-metoxi-benzoíl)-piperidino-1-carboxílico**

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando um excesso de 4-(4-metoxi-benzoíl)-piperidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amônio, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(4-metoxi-benzoíl)-piperidino-1-carboxílico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,06 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,05 (d, 4H), 4,15 (d, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (m, 1H), 3,35 (t, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,81 (m, 4H).

Exemplo 82**Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-iletílico do ácido 4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-piperidino-1-carboxílico**

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando um excesso de 4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-piperidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amónio, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-iletílico do ácido 4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-piperidino-1-carboxílico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 8,0 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,05 (d, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,15 (t, 2H), 2,23 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,86 (m, 4H).

Exemplo 83**Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-tetrazol-2-ilmetil-piperidino-1-carboxílico**

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando um excesso de 4-tetrazol-2-ilmetil-piperidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amónio, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-tetrazol-2-ilmetil-piperidino-1-carboxílico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 7,97 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,09 (s, 2H), 4,96 (d, 2H), 4,15 (d, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,97 (m, 4H).

Exemplo 84**Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-[1,2,3]triazol-2-il-piperidino-1-carboxílico**

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando um excesso de 4-[1,2,3]triazol-2-il-piperidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amónio, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-[1,2,3]triazol-2-il-piperidino-1-carboxílico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 7,99 (s, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,45 (s, 2H), 7,05 (s, 2H), 4,15 (d, 2H), 3,17 (t, 2H), 2,14 (m, 4H), 2,04 (m, 4H).

Exemplo 85**Éster 1-(2,5-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico**

O procedimento apresentado no Exemplo 48 foi seguido utilizando um excesso de 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amónio, para dar o éster 1-(2,5-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 7,9 (s, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,02 (s, 1H), 4,05 (d, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,65 (d, 2H), 1,75 (m, 4H), 1,35 (m, 4H).

Exemplo 86**Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(5-fenil-tetrazol-2-il)-piperidino-1-carboxílico**

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando um excesso de 4-(5-fenil-tetrazol-2-il)-piperidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amónio, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(5-fenil-tetrazol-2-il)-piperidino-1-carboxílico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 8,18 (m, 2H), 8,1 (s, 1H), 7,57 (m, 6H), 7,07 (s, 1H), 5,3 (m, 1H), 4,25 (d, 2H), 3,56 (t, 1H), 2,45 (m, 6H), 1,31 (m, 2H).

Exemplo 87**Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-[1,2,3]triazol-1-il-piperidino-1-carboxílico**

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando um excesso de 4-[1,2,3]triazol-1-il-piperidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amónio, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-[1,2,3]triazol-1-il-piperidino-1-carboxílico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 8,09 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,05 (s, 2H), 4,98 (m, 1H), 4,25 (d, 2H), 3,4 (t, 1H), 2,25 (m, 6H), 1,31 (m, 2H).

Exemplo 88

Éster 1-(2,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico

O procedimento apresentado no Exemplo 36 foi seguido utilizando um excesso de 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amônio, para dar o éster 1-(2,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 7,9 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,01 (s, 1H), 4,06 (d, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,65 (d, 2H), 1,75 (m, 4H), 1,35 (m, 4H).

Exemplo 89

Éster 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico

O procedimento apresentado no Exemplo 34 foi seguido utilizando um excesso de 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amônio, para dar o éster 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 7,9 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,02 (s, 1H), 4,10 (d, 2H), 3,1 (t, 2H), 2,65 (d, 2H), 1,77 (m, 4H), 1,35 (m, 4H).

Exemplo 90**Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-(4-cloro-benzil)-pirrolidino-1-carboxílico**

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando um excesso de 3-(4-cloro-benzil)-pirrolidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amónio, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-(4-cloro-benzil)-pirrolidino-1-carboxílico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 8,0 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,34 (m, 6H), 6,99 (s, 1H), 3,42 (t, 1H), 2,84 (d, 2H), 2,61 (m, 3H), 2,09 (m, 6H).

Exemplo 91**Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-piperidino-1-carboxílico**

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando um excesso de 4-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-piperidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amónio, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-piperidino-1-carboxílico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 7,95 (s, 1H), 7,90 (m, 4H), 7,37 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 4,1 (d, 2H), 3,1 (t, 2H), 2,91 (d, 2H), 1,77 (m, 4H), 1,48 (m, 4H).

Exemplo 92**Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(5-metil-tetrazol-2-ilmetil)-piperidino-1-carboxílico**

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando um excesso de 4-(5-metil-tetrazol-2-ilmetil)-piperidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amónio, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(5-metil-tetrazol-2-ilmetil)-piperidino-1-carboxílico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 7,9 (s, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,01 (s, 2H), 4,6 (d, 2H), 4,08 (d, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,73 (m, 4H), 1,52 (m, 4H).

Exemplo 93**Éster 1-(2,5-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-fenetil-pirrolidino-1-carboxílico**

O procedimento apresentado no Exemplo 48 foi seguido utilizando um excesso de 3-fenetil-pirrolidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amónio, para dar o éster 1-(2,5-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-fenetil-pirrolidino-1-carboxílico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 8,05 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,28 (m, 6H), 7,00 (s, 1H), 3,8 (t, 1H), 3,34 (d, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,15 (m, 3H), 1,70 (m, 6H).

Exemplo 94

Éster 1-(2,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-fenetil-pirrolidino-1-carboxílico

O procedimento apresentado no Exemplo 36 foi seguido utilizando um excesso de 3-fenetil-pirrolidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amónio, para dar o éster 1-(2,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-fenetil-pirrolidino-1-carboxílico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,05 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,28 (m, 6H), 7,01 (s, 1H), 3,75 (t, 1H), 3,34 (d, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,20 (m, 3H), 1,75 (m, 6H).

Exemplo 95

Éster 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-fenetil-pirrolidino-1-carboxílico

O procedimento apresentado no Exemplo 34 foi seguido utilizando um excesso de 3-fenetil-pirrolidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amónio, para dar o éster 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-fenetil-pirrolidino-1-carboxílico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,05 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,27 (m, 6H), 7,00 (s, 1H), 3,76 (t, 1H), 3,35 (d, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,20 (m, 3H), 1,75 (m, 6H).

Exemplo 96**Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-[2-(4-metoxi-fenil)-etílico]-pirrolidino-1-carboxílico**

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando um excesso de 3-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]pirrolidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amónio, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-[2-(4-metoxi-fenil)-etílico]-pirrolidino-1-carboxílico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 8,05 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,00 (s, 2H), 6,86 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,67 (d, 2H), 3,32 (t, 1H), 2,65 (t, 2H), 2,36 (m, 3H), 1,71 (m, 6H).

Exemplo 97**Éster 1-fenil-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico**

O procedimento apresentado no Exemplo 26 foi seguido utilizando um excesso de 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amónio, para dar o éster 1-fenil-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 7,9 (s, 1H), 7,48 (m, 4H), 7,36 (s, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 4,07 (d, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,66 (d, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,38 (m, 4H).

Exemplo 98**Éster 1-(4-benziloxi-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 24 foi seguido utilizando a 2-bromo-4'-benziloxiacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(4-benziloxi-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 8,7 (s, 1H), 7,46 (m, 7H), 7,05 (m, 2H), 6,23 (m, 1H), 5,85-6,4 (br, 2H), 5,16 (s, 2H), 5,08 (m, 2H).

Exemplo 99**Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico**

A uma solução de 2-bromo-2'-cloroacetofenona (2 mmol) e carbonato de sódio (4 mmol) em tolueno (100 mL), adicionou-se 1H-tetrazol (4 mmol). A reação foi refluxada durante 4 horas e depois arrefecida a 25°C. Esta solução foi então concentrada num evaporador rotativo e diluída com acetato de etilo. Esta mistura foi lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica resultante foi seca e concentrada em vácuo. O produto bruto foi dissolvido em metanol (50 mL) e foi-lhe adicionado boro-hidreto de sódio (8 mmol) lentamente a 0°C para dar o álcool representado pela fórmula geral (XII) em que G é 2-clorofenilo, m é 0, Y é hidrogénio, n é 0 e A é 1N-tetrazol. Após agitação durante 1 h à temperatura ambiente, esta solução foi concentrada num evaporador rotativo e diluída com acetato de etilo. Esta mistura foi lavada com

uma solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica resultante foi seca e concentrada em vácuo. Este álcool foi dissolvido em cloreto de metileno (50 mL) e foi-lhe adicionado 1,1'-carbonildiimidazol (8 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas, seguida da adição de um excesso de hidróxido de amónio (50 mL). Após 4 horas de agitação à temperatura ambiente, a fase orgânica foi isolada e lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica resultante foi seca e concentrada em vácuo.

O procedimento de preparação do 1*N*-azol é o mesmo que para o 2*N*-azol no exemplo, exceto a razão da fase móvel na cromatografia em coluna. O 1*N*-azol é mais polar que o 2*N*-azol nas condições cromatográficas e são separados por eluição com uma razão crescente de acetato de etilo em hexano após a eluição do 2*N*-azol para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 9,13 (s, 1H), 7,3-7,54 (m, 4H), 6,41 (m, 1H), 5,9-6,8 (br, 2H), 5,01 (m, 2H).

Exemplo 100

Éster 1-fenil-3-tetrazol-1-il-propílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 99 foi seguido utilizando a 3-cloropropiofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-fenil-3-tetrazol-1-il-propílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 9,13 (s, 1H), 7,38-7,32 (m, 5H), 6,08 (br, 2H), 5,71 (m, 1H), 4,63 (m, 2H), 2,53 (m, 2H).

Exemplo 101**Éster 1-(3-cloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-propílico do ácido carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 99 foi seguido utilizando a 2-bromo-1-(3-cloro-fenil)-propan-1-ona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(3-cloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-propílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 9,1 (s, 1H), 7,1-7,4 (m, 4H), 5,95-6,5 (br, 2H), 6,0 (m, 1H), 5,3 (m, 1H), 1,65 (d, 3H).

Exemplo 102**Éster 1-(4-cloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-propílico do ácido carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 99 foi seguido utilizando a 2-bromo-1-(4-cloro-fenil)-propan-1-ona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(4-cloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-propílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 9,20 (d, 1H), 7,6-7 (m, 4H), 6,4 (br, 2H), 6,05 (m, 1H), 5,35 (m, 1H), 1,66 (m, 3H).

Exemplo 103**Éster 1-(4-cloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-propílico do ácido metil-carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 102 foi seguido utilizando um excesso de metilamina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amônio, para dar o éster 1-

(4-cloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-propílico do ácido metil-carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 9,17 (d, 1H), 7,6-7 (m, 4H), 6,72 (br, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,34 (m, 1H), 2,67 (m, 3H), 1,65 (m, 3H).

Exemplo 104

Éster 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-propílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 99 foi seguido utilizando a 2-bromo-1-(3,4-dicloro-fenil)-propan-1-ona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-propílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 9,12 (d, 1H), 7,7-7,1 (m, 3H), 6,354 (br, 2H), 6,03 (m, 1H), 5,38 (m, 1H), 1,7 (m, 3H).

Exemplo 105

Éster 1-(2,5-dicloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 99 foi seguido utilizando a 2-bromo-2',5'-dicloroacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(2,5-dicloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 9,17 (s, 1H), 7,25-7,63 (m, 3H), 6,37 (m, 1H), 5,8-6,7 (br, 2H), 5,03 (m, 2H).

Exemplo 106**Éster 1-(4-fenoxi-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 99 foi seguido utilizando a 2-bromo-4'-fenoxiacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(4-fenoxi-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 9,09 (s, 1H), 7,42 (m, 4H), 6,90-7,22 (m, 5H), 6,14 (m, 1H), 5,92-6,45 (br, 2H), 4,97 (m, 2H).

Exemplo 107**Éster 1-(2,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 99 foi seguido utilizando a 2-bromo-2',4'-dicloroacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(2,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,16 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,36 (m, 3H), 5,02 (m, 2H).

Exemplo 108**Éster 1-naftalen-2-il-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 99 foi seguido utilizando a 2-bromo-2'-acetonaftona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-naftalen-2-il-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 9,10 (s, 1H), 7,88-7,98 (m, 4H), 7,53-7,58 (m, 3H), 6,31 (t, 1H), 6,28 (br, 2H), 5,09 (d, 2H).

Exemplo 109

Éster 2-tetrazol-1-il-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 99 foi seguido utilizando a 2-bromo-2',3',4'-trimetoxiacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 2-tetrazol-1-il-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 9,04 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,25 (t, 1H), 6,20 (br, 2H), 4,90 (d, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).

Exemplo 110

Éster 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 99 foi seguido utilizando a 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-bromo-etanona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 9,06 (s, 1H), 6,85-6,91 (m, 3H), 6,17 (br, 2H), 6,03 (s, 2H), 6,02 (m, 1H), 4,94 (m, 2H).

Exemplo 111**Éster 2-tetrazol-1-il-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-etílico do ácido carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 99 foi seguido utilizando a 2-bromo-2',4',6'-trimetilacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 2-tetrazol-1-il-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-etílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 9,14 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 6,18 (m, 1H), 5,65-6,40 (br, 2H), 5,10 (m, 2H), 1,35 (s, 9H).

Exemplo 112**Éster 1-(4-tert-butil-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 99 foi seguido utilizando a 2-bromo-4'-tert-butilacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(4-tert-butil-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 8,74 (s, 1H), 7,46 (m, 4H), 6,11 (m, 1H), 5,80-6,2 (br, 2H), 5,10 (m, 2H), 1,34 (s, 9H).

Exemplo 113**Éster 1-indan-5-il-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 99 foi seguido utilizando a 2-bromo-1-indan-5-il-etanona como reagente, em

vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-indan-5-il-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 9,05 (s, 1H), 7,25-7,16 (m, 3H), 6,08 (m, 3H), 4,95 (m, 2H), 2,1-2,03 (m, 6H).

Exemplo 114

Éster 1-fenil-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 99 foi seguido utilizando a 2-bromo acetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-fenil-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 9,04 (s, 1H), 7,44 (m, 3H), 6,07 (m, 1H), 5,57-6,45 (br, 2H), 5,03 (m, 2H).

Exemplo 115

Éster 1-(3,4-difluoro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 99 foi seguido utilizando a 2-bromo-3'4'-difluoroacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(3,4-difluoro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 9,04 (s, 1H), 7,44 (m, 3H), 5,57-6,45 (br, 3H), 5,03 (m, 2H).

Exemplo 116**Éster 1-(2-fluoro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 99 foi seguido utilizando a 2-bromo-2'-fluoroacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(2-fluoro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 9,14 (s, 1H), 7,29 (m, 4H), 5,6-6,17 (br, 2H), 5,32 (m, 1H), 4,84 (m, 2H).

Exemplo 117**Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido 4-fenil-piperazino-1-carboxílico**

O procedimento apresentado no Exemplo 99 foi seguido utilizando um excesso de 4-fenil-piperazina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amônio, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido 4-fenil-piperazino-1-carboxílico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 9,24 (s, 1H), 7,85-7,38 (m, 9H), 6,54 (t, 1H), 5,10 (d, 2H), 4,28-3,55 (d, 8H).

Exemplo 118**Éster 1-fenil-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico**

O procedimento apresentado no Exemplo 114 foi seguido utilizando um excesso de 4-benzil-piperidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amônio, para dar o

éster 1-fenil-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 9,06 (s, 1H), 7,45-7,20 (m, 12H), 6,19 (t, 1H), 5,01 (d, 2H), 4,05 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 1,75 (m, 3H), 1,10 (m, 3H).

Exemplo 119

Éster 1-(2,4-difluoro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 99 foi seguido utilizando a 2-bromo-2',4'-difluoroacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(2,4-difluoro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 9,12 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 5,85 (br, 2H), 5,41 (m, 1H), 4,8 (m, 2H).

Exemplo 120

Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido [2-(3,4-desidroxi-fenil)-etil]-carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 99 foi seguido utilizando um excesso de 2-(3,4-desidroxi-fenil)-etilamina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amônio, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido [2-(3,4-desidroxi-fenil)-etil]-carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 9,14 (s, 1H), 7,50-6,56 (m, 7H), 5,53 (t, 1H), 5,07 (d, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,57 (m, 2H).

Exemplo 121**Éster 1-(4-benziloxi-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 99 foi seguido utilizando um excesso de 2-bromo-4'-benziloxiacetofenona como reagente, em vez da 2-bromo-2'-cloroacetofenona, para dar o éster 1-(4-benziloxi-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 9,05 (s, 1H), 7,42 (m, 7H), 7,04 (m, 2H), 6,09 (m, 1H), 5,9-6,3 (br, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,04 (m, 2H).

Exemplo 122**Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico**

O procedimento apresentado no Exemplo 99 foi seguido utilizando um excesso de 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amônio, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,92 (s, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,03 (s, 1H), 4,07 (d, 2H), 3,08 (t, 2H), 2,67 (d, 2H), 1,75 (m, 4H), 1,34 (m, 4H).

Exemplo 123**Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-(5-metil-tetrazol-2-il)-etílico do ácido carbâmico**

A uma solução de 2-bromo-2'-cloroacetofenona (2 mmol) e carbonato de sódio (4 mmol) em tolueno (100 mL), adicionou-se 5-metil-1*H*-tetrazol (4 mmol). A reação foi refluxada durante 7 horas e depois arrefecida a 25°C. Esta solução foi então concentrada num evaporador rotativo e diluída com acetato de etilo. Esta mistura foi lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica resultante foi seca e concentrada em vácuo. O produto bruto foi dissolvido em metanol (50 mL) e foi-lhe adicionado boro-hidreto de sódio (2,4 mmol) lentamente a 0°C para dar o álcool representado pela fórmula geral (XII) em que G é 2-clorofenilo, m é 0, Y é hidrogénio, n é 0 e A é 2*N*-5-metil tetrazol. Após agitação durante 2 h à temperatura ambiente, esta solução foi concentrada num evaporador rotativo e diluída com acetato de etilo. Esta mistura foi lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica resultante foi seca e concentrada em vácuo. Este álcool foi dissolvido em cloreto de metileno (50 mL) e foi-lhe adicionado 1,1'-carbonildiimidazol (8 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 0,5 horas, seguida da adição de um excesso de hidróxido de amónio (50 mL). Após 4 horas de agitação à temperatura ambiente, a fase orgânica foi isolada e lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica resultante foi seca e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (acetato de etilo : hexano = 1 : 2) para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-(5-metil-tetrazol-2-il)-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 7,37-7,61 (m, 4H), 6,58 (m, 1H), 6,15 (br, 2H), 4,97 (m, 2H), 2,47 (s, 3H).

Exemplo 124

Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-(5-fenil-tetrazol-2-il)-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 123 foi seguido utilizando o 5-fenil-1*H*-tetrazol como reagente, em vez do 5-metil-1*H*-tetrazol, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-(5-fenil-tetrazol-2-il)-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,0-8,4 (m, 2H), 7,2-7,8 (m, 7H), 6,67 (t, 1H), 6,2 (br, 2H), 5,14 (d, 2H).

Exemplo 125

Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-(5-fenil-tetrazol-2-il)-etílico do ácido metil-carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 124 foi seguido utilizando um excesso de metilamina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amônio, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-(5-fenil-tetrazol-2-il)-etílico do ácido metil-carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,1-8,25 (m, 2H), 7,3-7,7 (m, 7H), 6,7 (t, 1H), 6,55 (br, 1H), 5,12 (d, 2H), 2,65 (d, 3H).

Exemplo 126

Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-[5-(2,3-dicloro-fenil)-tetrazol-2-il]-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 123 foi seguido utilizando o 5-(2,3-diclorofenil)-1*H*-tetrazol como reagente, em vez do 5-metil-1*H*-tetrazol, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-[5-(2,3-dicloro-fenil)-tetrazol-2-il]-etílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 7,38-7,85 (m, 7H), 6,63 (t, 1H), 6,24 (br, 2H), 5,21 (d, 2H).

Exemplo 127

Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-[5-(2,3-dicloro-fenil)-tetrazol-2-il]-etílico do ácido metil-carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 126 foi seguido utilizando um excesso de metilamina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amônio, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-[5-(2,3-dicloro-fenil)-tetrazol-2-il]-etílico do ácido metil-carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 7,35-7,85 (m, 7H), 6,68 (t, 1H), 6,57 (d, 1H), 5,20 (d, 2H), 2,68 (d, 3H).

Exemplo 128

Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-(5-piridin-2-il-tetrazol-2-il)-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 123 foi seguido utilizando o 5-piridin-2-il-1*H*-tetrazol como reagente, em vez do 5-metil-1*H*-tetrazol, para dar o éster 1-(2-cloro-

fenil)-2-(5-piridin-2-il-tetrazol-2-il)-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 9,28 (s, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,62-7,40 (m 5H), 6,64 (m, 1H), 6,25 (br, 2H), 5,18 (d, 2H).

Exemplo 129

Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-(5-piridin-2-il-tetrazol-2-il)-etílico do ácido etil-carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 128 foi seguido utilizando um excesso de etilamina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amônio, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-(5-piridin-2-il-tetrazol-2-il)-etílico do ácido etil-carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 9,28 (s, 1H), 8,75 (dd, 1H), 8,41 (m, 1H), 7,62-7,40 (m, 5H), 6,66 (t, 1H), 6,58 (br, 1H), 5,17 (d, 2H), 2,07 (m, 3H).

Exemplo 130

Éster 2-(5-amino-tetrazol-2-il)-1-(2-cloro-fenil)-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 123 foi seguido utilizando o 5-amino-1*H*-tetrazol como reagente, em vez do 5-metil-1*H*-tetrazol, para dar o éster 2-(5-amino-tetrazol-2-il)-1-(2-cloro-fenil)-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 7,20-7,76 (m, 4H), 6,5 (m, 1H), 6,12 (br, 2H), 5,46 (br, 2H), 4,75 (m, 2H).

Exemplo 131**Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-(5-metil-tetrazol-1-il)-etílico do ácido carbâmico**

A uma solução de 2-bromo-2'-cloroacetofenona (2 mmol) e carbonato de sódio (4 mmol) em tolueno (100 mL), adicionou-se 5-metil-1*H*-tetrazol (4 mmol). A reação foi refluxada durante 7 horas e depois arrefecida a 25°C. Esta solução foi então concentrada num evaporador rotativo e diluída com acetato de etilo. Esta mistura foi lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica resultante foi seca e concentrada em vácuo. O produto bruto foi dissolvido em metanol (50 mL) e foi-lhe adicionado boro-hidreto de sódio (2,4 mmol) lentamente a 0°C para dar o álcool representado pela fórmula geral (XII) em que G é 2-clorofenilo, m é 0, Y é hidrogénio, n é 0 e A é 1*N*-5-metiltetrazol. Após agitação durante 2 h à temperatura ambiente, esta solução foi concentrada num evaporador rotativo e diluída com acetato de etilo. Esta mistura foi lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica resultante foi seca e concentrada em vácuo. Este álcool foi dissolvido em cloreto de metileno (50 mL) e foi-lhe adicionado 1,1'-carbonildiimidazol (8 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 0,5 horas, seguida da adição de um excesso de hidróxido de amónio (50 mL). Após 4 horas de agitação à temperatura ambiente, a fase orgânica foi isolada e lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica resultante foi seca e concentrada em vácuo.

O procedimento para a preparação do 1*N*-azol é o mesmo que para o 2*N*-azol no exemplo, exceto na razão da fase móvel na cromatografia em coluna. O 1*N*-azol é mais polar

que o 2*N*-azol nas condições cromatográficas e são separados por eluição com uma razão crescente de acetato de etilo em hexano após a eluição do 2*N*-azol para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-(5-metil-tetrazol-1-il)-etílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 7,35-7,59 (m, 4H), 6,44 (m, 1H), 5,99-6,4 (br, 2H), 4,82 (m, 2H), 2,537 (s, 3H).

Exemplo 132

Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-[5-(2,3-dicloro-fenil)-tetrazol-1-il]-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 131 foi seguido utilizando o 5-(2,3-diclorofenil)-1*H*-tetrazol como reagente, em vez do 5-metil-1*H*-tetrazol, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-[5-(2,3-dicloro-fenil)-tetrazol-1-il]-etílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 7,37-7,95 (m, 7H), 6,26 (t, 1H), 6,20 (br, 2H), 4,79 (d, 2H).

Exemplo 133

Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-[5-(2,3-dicloro-fenil)-tetrazol-1-il]-etílico do ácido metil-carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 132 foi seguido utilizando um excesso de metilamina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amônio, para dar o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-[5-(2,3-dicloro-fenil)-tetrazol-1-il]-etílico do ácido metil-carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 7,36-7,94 (m, 7H), 6,47 (br, 1H), 6,29 (t, 1H), 4,79 (d, 2H), 2,65 (d, 3H).

Exemplo 134

Éster (R)-(+)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

A uma solução de 1H-tetrazol (2,4 mmol) e carbonato de lítio (4,8 mmol) em DMF (100 mL), adicionou-se lentamente óxido de (R)-2-cloroestireno para dar o álcool com a configuração enantiomérica (R) representado pela fórmula geral (XII) em que G é 2-clorofenilo, m é 0, Y é hidrogénio, n é 0 e A é 2N-tetrazol. A reação foi agitada durante 4 h a 120°C e depois arrefecida a 25°C. Esta solução foi então concentrada num evaporador rotativo e diluída com acetato de etilo. Esta mistura foi lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica resultante foi seca e concentrada em vácuo. Este álcool foi dissolvido em cloreto de metileno (50 mL) e foi-lhe adicionado 1,1'-carbonildiimidazol (8 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h, seguida da adição de um excesso de hidróxido de amónio (50 mL). Após 5 h de agitação à temperatura ambiente, a fase orgânica foi isolada e lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica resultante foi seca e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (acetato de etilo : hexano = 1 : 2) e recristalizado de diclorometano e éter etílico (1 : 1) para dar o éster (R)-(+)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

A pureza ótica foi superior a 98% ee. A pureza ótica foi medida por HPLC (coluna Chiracel OD-H, Fase móvel = acetonitrilo + água com ácido trifluoroacético a 0,1%).

$[\alpha]_D = +16,0^\circ$

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,74 (s, 1H), 7,38-7,54 (m, 4H), 6,59 (m, 1H), 6,16 (br, 2H), 5,09 (m, 2H).

Exemplo 135

Éster (S)-(-)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 134 foi seguido utilizando o óxido de (S)-2-cloroestireno como reagente, em vez do óxido de (R)-2-cloroestireno, para dar o éster (S)-(-)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,74 (s, 1H), 7,39-7,52 (m, 4H), 6,57 (m, 1H), 6,18 (br, 2H), 5,11 (m, 2H).

Exemplo 136

Éster (S)-1-(4-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 134 foi seguido utilizando o óxido de (S)-4-cloroestireno como reagente, em vez do óxido de (R)-2-cloroestireno, para dar o éster (S)-1-(4-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,54 (s, 1H), 7,29–7,41 (m, 4H), 6,21 (m, 1H), 6,04 (br, 2H), 4,87 (m, 2H).

Exemplo 137

Éster (R)-1-(4-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 134 foi seguido utilizando o óxido de (R)-4-cloroestireno como reagente, em vez do óxido de (R)-2-cloroestireno, para dar o éster (R)-1-(4-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,54 (s, 1H), 7,29–7,41 (m, 4H), 6,21 (m, 1H), 6,04 (br, 2H), 4,87 (m, 2H).

Exemplo 138

Éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido metil-carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 134 foi seguido utilizando um excesso de metilamina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amônio, para dar o éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido metil-carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,75 (s, 1H), 7,2–7,8 (m, 4H), 6,65 (dd, 1H), 6,5 (br, 1H), 5,1 (m, 2H), 2,65 (d, 3H).

Exemplo 139

Éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido etil-carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 134 foi seguido utilizando um excesso de etilamina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amônio, para dar o éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido etil-carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,57 (s, 1H), 8,15-8,47 (m, 4H), 5,12 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,0-3,2 (br, 1H), 1,22 (t, 3H), 1,09 (t, 2H).

Exemplo 140

Éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido fenil-carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 134 foi seguido utilizando um excesso de fenilamina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amônio, para dar o éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido fenil-carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,17-8,53 (m, 10H), 6,55 (m, 1H), 6,42-6,86 (br, 1H), 5,12 (m, 2H).

Exemplo 141

Éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido ciclopropil-carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 134 foi seguido utilizando um excesso de ciclopropilamina como reagente, em

vez de um excesso de hidróxido de amônio, para dar o éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido ciclopropil-carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,75 (s, 1H), 7,45-8,24 (m, 4H), 6,51 (m, 1H), 6,20-6,65 (br, 1H), 4,85 (m, 2H), 1,6-1,84 (m, 5H).

Exemplo 142

Éster (R)-2-tetrazol-2-il-1-(2-trifluorometil-fenil)-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 134 foi seguido utilizando o óxido de (R)-2-trifluoroestireno como reagente, em vez do óxido de (R)-2-cloroestireno, para dar o éster (R)-2-tetrazol-2-il-1-(2-trifluorometil-fenil)-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,72 (s, 1H), 7,10-7,83 (m, 4H), 6,67 (m, 1H), 6,05-6,87 (br, 2H), 4,86 (m, 2H).

Exemplo 143

Éster (S)-2-tetrazol-2-il-1-(2-trifluorometil-fenil)-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 134 foi seguido utilizando o óxido de (S)-2-trifluoroestireno como reagente, em vez do óxido de (R)-2-cloroestireno, para dar o éster (S)-2-tetrazol-2-il-1-(2-trifluorometil-fenil)-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,74 (s, 1H), 7,10-7,85 (m, 4H), 6,58 (m, 1H), 6,15-6,80 (br, 2H), 4,87 (m, 2H).

Exemplo 144**Éster (R)-1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 134 foi seguido utilizando o óxido de (R)-3,4-dicloroestireno como reagente, em vez do óxido de (R)-2-cloroestireno, para dar o éster (R)-1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 8,73 (s, 1H), 7,8-7,2 (m, 3H), 6,25 (m, 1H), 6,2 (br, 2H), 5,18 (m, 2H).

Exemplo 145**Éster (S)-1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 134 foi seguido utilizando o óxido de (S)-3,4-dicloroestireno como reagente, em vez do óxido de (R)-2-cloroestireno, para dar o éster (S)-1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 8,73 (s, 2H), 7,8-7,2 (m, 3H), 6,26 (m, 1H), 6,23 (br, 2H), 5,17 (m, 2H).

Exemplo 146**Éster (R)-1-(2,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 134 foi seguido utilizando o óxido de (R)-2,4-dicloroestireno como reagente, em vez do óxido de (R)-2-cloroestireno, para dar

o éster (R)-1-(2,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,74 (s, 1H), 7,47-7,63 (m, 3H), 6,53 (m, 1H), 6,24 (br, 2H), 5,13 (m, 2H).

Exemplo 147

Éster (S)-1-(2,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 134 foi seguido utilizando o óxido de (S)-2,4-dicloroestireno como reagente, em vez do óxido de (R)-2-cloroestireno, para dar o éster (S)-1-(2,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,74 (s, 1H), 7,58-7,42 (m, 3H), 6,53 (t, 1H), 6,27 (br, 2H), 5,13 (m, 2H).

Exemplo 148

Éster 2-fenil-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 134 foi seguido utilizando o 2-benzil-oxirano como reagente, em vez do óxido de (R)-2-cloroestireno, para dar o éster 2-fenil-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,52 (s, 1H), 7,34-7,27 (m, 5H), 5,42 (m, 1H), 4,81 (m, 2H), 4,74 (m, 2H), 2,98 (m, 2H).

Exemplo 149**Éster 2-(2,4-dicloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 134 foi seguido utilizando o 2-(2,4-dicloro-fenoximetil)-oxirano como reagente, em vez do óxido de (R)-2-cloroestireno, para dar o éster 2-(2,4-dicloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 7,38 (m, 3H), 5,03 (m, 2H), 4,89 (m, 1H), 4,71-5,01 (br, 2H), 4,31 (m, 2H).

Exemplo 150**Éster 2-(3,4-dicloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 134 foi seguido utilizando o 2-(3,4-dicloro-fenoximetil)-oxirano como reagente, em vez do óxido de (R)-2-cloroestireno, para dar o éster 2-(3,4-dicloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 8,75 (s, 1H), 7,53-7,02 (m, 3H), 6,07 (br, 2H), 5,56 (t, 1H), 5,15 (d, 2H), 4,35 (m, 2H).

Exemplo 151**Éster 2-(4-cloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 134 foi seguido utilizando o 2-(4-cloro-fenoximetil)-oxirano como reagente, em vez do óxido de (R)-2-cloroestireno, para dar o éster 2-

(4-cloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,76 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,07 (br, 2H), 5,56 (t, 1H), 5,15 (d, 2H), 4,35 (m, 2H).

Exemplo 152

Éster 2-(2-cloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 134 foi seguido utilizando o 2-(2-cloro-fenoximetil)-oxirano como reagente, em vez do óxido de (R)-2-cloroestireno, para dar o éster 2-(2-cloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,76 (s, 1H), 7,47-6,98 (m, 4H), 6,07 (br, 2H), 5,60 (t, 1H), 5,20 (d, 2H), 4,39 (m, 2H).

Exemplo 153

Éster 2-(2-cloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico

O procedimento apresentado no Exemplo 152 foi seguido utilizando a 4-benzil-piperidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amônio, para dar o éster 2-(2-cloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,77 (s, 1H), 7,48-6,99 (m, 11H), 5,30 (t, 1H), 5,25 (d, 2H), 4,44 (d, 2H), 3,95 (m, 1H), 2,54 (m, 3H), 1,66 (m, 3H), 1,04 (m, 2H).

Exemplo 154

Éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico

O procedimento apresentado no Exemplo 134 foi seguido utilizando um excesso de 4-benzil-piperidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amónio, para dar o éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 7,91 (s, 1H), 7,28 (m, 7H), 7,03 (s, 2H), 4,0 (d, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,6 (d, 2H), 1,74 (m, 4H), 1,33 (m, 4H).

Exemplo 155

Éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico

O procedimento apresentado no Exemplo 135 foi seguido utilizando um excesso de 4-benzil-piperidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amónio, para dar o éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 7,90 (s, 1H), 6,95-7,5 (m, 7H), 7,02 (s, 2H), 4,05 (d, 2H), 3,08 (t, 2H), 2,63 (d, 2H), 1,75 (m, 4H), 1,35 (m, 4H).

Exemplo 156

Éster 2-(4-cloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico

O procedimento apresentado no Exemplo 151 foi seguido utilizando um excesso de 4-benzil-piperidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amônio, para dar o éster 2-(4-cloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 7,92 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,28 (m, 7H), 7,03 (s, 1H), 4,05 (d, 2H), 3,08 (t, 2H), 2,59 (d, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,75 (m, 4H), 1,35 (m, 4H).

Exemplo 157

Éster 2-(2,5-dicloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 134 foi seguido utilizando o 2-(2,5-dicloro-fenoximetil)-oxirano como reagente, em vez do óxido de (R)-2-cloroestireno, para dar o éster 2-(2,5-dicloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,08 (br, 2H), 5,62 (m, 1H), 5,21 (d, 2H), 4,46 (m, 2H).

Exemplo 158

Éster 2-(2,5-dicloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido 3-fenetil-pirrolidino-1-carboxílico

O procedimento apresentado no Exemplo 157 foi seguido utilizando um excesso de 3-fenetil-pirrolidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amónio, para dar o éster 2-(2,5-dicloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido 3-fenetil-pirrolidino-1-carboxílico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 8,06 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,29 (m, 6H), 7,02 (s, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,37 (d, 2H), 2,99 (d, 2H), 2,71 (t, 2H), 2,2 (m, 3H), 1,77 (m, 6H).

Exemplo 159

Éster 2-(2-cloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetiletílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico

O procedimento apresentado no Exemplo 152 foi seguido utilizando um excesso de 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amónio, para dar o éster 2-(2-cloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetiletílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 7,9 (s, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 4,05 (d, 2H), 3,1 (t, 2H), 2,65 (d, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,76 (m, 4H), 1,3 (m, 4H).

Exemplo 160

Éster 2-(2,4-dicloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico

O procedimento apresentado no Exemplo 149 foi seguido utilizando um excesso de 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amônio, para dar o éster 2-(2,4-dicloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 7,91 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 4,05 (d, 2H), 3,08 (t, 2H), 2,66 (d, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,76 (m, 4H), 1,37 (m, 4H).

Exemplo 161

Éster 2-(3,4-dicloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico

O procedimento apresentado no Exemplo 150 foi seguido utilizando um excesso de 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amônio, para dar o éster 2-(3,4-dicloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 7,91 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 4,08 (d, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,65 (d, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,75 (m, 4H), 1,3 (m, 4H).

Exemplo 162**Éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico**

A uma solução de 1*H*-tetrazol (2,4 mmol) e carbonato de lítio (4,8 mmol) em DMF (100 mL), adicionou-se lentamente óxido de (R)-2-cloroestireno (2 mmol) para dar o álcool com a configuração enantiomérica (R) representado pela fórmula geral (XII) em que G é 2-clorofenilo, m é 0, Y é hidrogénio, n é 0 e A é 1*N*-tetrazol. A reação foi agitada durante 4 h a 120°C e depois arrefecida a 25°C. Esta solução foi então concentrada num evaporador rotativo e diluída com acetato de etilo. Esta mistura foi lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica resultante foi seca e concentrada em vácuo. Este álcool foi dissolvido em cloreto de metileno (50 mL) e foi-lhe adicionado 1,1'-carbonildiimidazol (8 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h, seguida da adição de um excesso de hidróxido de amónio (50 mL). Após 5 h de agitação à temperatura ambiente, a fase orgânica foi isolada e lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica resultante foi seca e concentrada em vácuo.

O procedimento de preparação do 1*N*-azol é o mesmo que para o 2*N*-azol no exemplo, exceto na razão da fase móvel na cromatografia em coluna. O 1*N*-azol é mais polar que o 2*N*-azol nas condições cromatográficas e são separados por eluição com uma razão crescente de acetato de etilo em hexano após a eluição do 2*N*-azol para dar o éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 9,14 (s, 1H), 7,31-7,59 (m, 4H), 6,42 (m, 1H), 6,0-6,75 (br, 2H), 5,03 (m, 2H).

Exemplo 163

Éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 162 foi seguido utilizando o óxido de (S)-2-cloroestireno como reagente, em vez do óxido de (R)-2-cloroestireno, para dar o éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,75 (s, 1H), 7,10-7,4 (m, 4H), 6,35 (m, 1H), 5,67 (br, 2H), 4,83 (m, 2H).

Exemplo 164

Éster (S)-1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 162 foi seguido utilizando o óxido de (S)-3,4-dicloroestireno como reagente, em vez do óxido de (R)-2-cloroestireno, para dar o éster (S)-1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 9,16 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,35 (dd, 1H), 6,39 (br, 2H), 6,17 (t, 1H), 5,05 (d, 2H).

Exemplo 165

Éster 2-fenil-1-tetrazol-1-ilmetil-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 162 foi seguido utilizando o 2-benzil-oxirano como reagente, em vez do óxido de (R)-2-cloroestireno, para dar o éster 2-fenil-1-tetrazol-1-ilmetil-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,62 (s, 1H), 7,39-7,27 (m, 5H), 5,29 (m, 1H), 4,78 (br, 2H), 4,60 (m, 2H), 2,90 (m, 2H).

Exemplo 166

Éster (S)-1-(2,6-dicloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 162 foi seguido utilizando o óxido de (S)-2,6-dicloroestireno como reagente, em vez do óxido de (R)-2-cloroestireno, para dar o éster (S)-1-(2,6-dicloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,8 (s, 1H), 7,4-7,2 (m, 3H), 6,72 (m, 1H), 5,29-4,87 (m, 2H), 5,08 (br, 2H).

Exemplo 167

Éster 2-(4-cloro-fenoxi)-1-tetrazol-1-ilmetil-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 162 foi seguido utilizando o 2-(4-cloro-fenoximetil)-oxirano como reagente, em vez do óxido de (R)-2-cloroestireno, para dar o éster 2-

(4-cloro-fenoxi)-1-tetrazol-1-ilmetil-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 9,17 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 6,18 (br, 2H), 5,44 (t, 1H), 5,00 (d, 2H), 4,22 (d, 2H).

Exemplo 168

Éster 2-(2-cloro-fenoxi)-1-tetrazol-1-ilmetil-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 162 foi seguido utilizando o 2-(2-cloro-fenoximetil)-oxirano como reagente, em vez do óxido de (R)-2-cloroestireno, para dar o éster 2-(2-cloro-fenoxi)-1-tetrazol-1-ilmetil-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 9,20 (s, 1H), 7,47-6,98 (m, 4H), 6,19 (br, 2H), 5,50 (t, 1H), 5,05 (d, 2H), 4,30 (m, 2H).

Exemplo 169

Éster 2-(2-cloro-fenoxi)-1-tetrazol-1-ilmetil-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico

O procedimento apresentado no Exemplo 168 foi seguido utilizando um excesso de 4-benzil-piperidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amônio, para dar o éster 2-(2-cloro-fenoxi)-1-tetrazol-1-ilmetil-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 9,26 (s, 1H), 7,36-7,01 (m, 11H), 5,52 (t, 1H), 5,05 (d, 2H), 4,41 (m, 2H), 3,14-1,22 (m, 9.H).

Exemplo 170**Éster 2-(4-cloro-fenoxi)-1-tetrazol-1-ilmetil-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico**

O procedimento apresentado no Exemplo 167 foi seguido utilizando um excesso de 4-benzil-piperidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amónio, para dar o éster 2-(4-cloro-fenoxi)-1-tetrazol-1-ilmetil-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico.

¹H-NMR (Acetone-d₆) δ 8,02 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,29 (m, 7H), 7,01 (s, 1H), 4,05 (d, 2H), 3,07 (t, 2H), 2,63 (d, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,75 (m, 4H), 1,34 (m, 4H).

Exemplo 171**Éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico**

A uma solução de 1H-1,2,3-triazol (2,4 mmol) e carbonato de lítio (4,8 mmol) em DMF (100 mL), adicionou-se lentamente óxido de (R)-2-cloroestireno (2 mmol) para dar o álcool com a configuração enantiomérica (R) representado pela fórmula geral (XII) em que G é 2-clorofenilo, m é 0, Y é hidrogénio, n é 0 e A é 2N-1,2,3-triazol. A reação foi agitada durante 4 h a 120°C e depois arrefecida a 25°C. Esta solução foi então concentrada num evaporador rotativo e diluída com acetato de etilo. Esta mistura foi lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica resultante foi seca e concentrada em vácuo. Este álcool foi dissolvido em cloreto de metileno (50 mL) e foi-lhe adicionado 1,1'-carbonildiimidazol (8 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h, seguido da adição de um excesso de hidróxido de amónio (50

mL). Após 5 h de agitação à temperatura ambiente, a fase orgânica foi isolada e lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica resultante foi seca e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (acetato de etilo : hexano = 1 : 2) e recristalizado de diclorometano e éter etílico (1 : 1) para dar o éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 7,69 (s, 2H), 7,6-7,2 (m, 4H), 6,59 (dd, 1H), 6,11 (br, 2H), 4,78 (d, 2H).

Exemplo 172

Éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 171 foi seguido utilizando o óxido de (S)-2-cloroestireno como reagente, em vez do óxido de (R)-2-cloroestireno, para dar o éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 7,71 (s, 2H), 7,7-7,1 (m, 4H), 6,60 (dd, 1H), 6,14 (br, 2H), 4,79 (d, 2H).

Exemplo 173

Éster (S)-1-(4-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 171 foi seguido utilizando o óxido de (S)-4-cloroestireno como reagente, em vez do óxido de (R)-2-cloroestireno, para dar o éster (S)-

1-(4-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 7,68 (s, 2H), 7,41 (m, 4H), 6,23 (m, 1H), 6,15 (br, 2H), 4,82 (m, 2H).

Exemplo 174

Éster (R)-1-(4-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 171 foi seguido utilizando o óxido de (R)-4-cloroestireno como reagente, em vez do óxido de (R)-2-cloroestireno, para dar o éster (R)-1-(4-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 7,67 (s, 2H), 7,41 (m, 4H), 6,22 (m, 1H), 6,09 (br, 2H), 4,80 (m, 2H).

Exemplo 175

Éster (S)-1-(3,4-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 171 foi seguido utilizando o óxido de (S)-3,4-dicloroestireno como reagente, em vez do óxido de (R)-2-cloroestireno, para dar o éster (S)-1-(3,4-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 7,67 (s, 2H), 7,7-7,2 (m, 3H), 6,19 (m, 1H), 6,16 (br, 2H), 4,84 (m, 2H).

Exemplo 176

Éster (R)-1-(3,4-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 171 foi seguido utilizando o óxido de (R)-3,4-dicloroestireno como reagente, em vez do óxido de (R)-2-cloroestireno, para dar o éster (R)-1-(3,4-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 8-7 (m, 5H), 6,18 (m, 1H), 6,16 (br, 2H), 4,84 (m, 2H).

Exemplo 177

Éster (S)-1-(2,4-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 171 foi seguido utilizando o óxido de (S)-2,4-dicloroestireno como reagente, em vez do óxido de (R)-2-cloroestireno, para dar o éster (S)-1-(2,4-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 7,68 (s, 2H), 7,60-7,44 (m, 3H), 6,51 (t, 1H), 6,18 (s, 2H), 4,79 (d, 2H).

Exemplo 178

Éster (R)-1-(2,4-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 171 foi seguido utilizando o óxido de (R)-2,4-dicloroestireno como reagente, em vez do óxido de (R)-2-cloroestireno, para dar

o éster (R)-1-(2,4-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetone- d_6) δ 7,68 (s, 2H), 7,55-7,4 (m, 3H), 6,51 (dd, 1H), 6,12 (br, 2H), 4,81 (d, 2H).

Exemplo 179

Éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico

O procedimento apresentado no Exemplo 172 foi seguido utilizando um excesso de 4-benzil-piperidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amônio, para dar o éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 7,91 (s, 2H), 7,3 (m, 7H), 7,03 (s, 2H), 4,05 (d, 2H), 3,08 (t, 2H), 2,63 (d, 2H), 1,74 (m, 4H), 1,35 (m, 4H).

Exemplo 180

Éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico

O procedimento apresentado no Exemplo 171 foi seguido utilizando um excesso de 4-benzil-piperidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amônio, para dar o éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 7,98 (s, 2H), 7,2-7,55 (m, 7H), 7,08 (s, 2H), 4,05 (d, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,59 (d, 2H), 1,70 (m, 4H), 1,29 (m, 4H).

Exemplo 181**Éster 2-(4-cloro-fenoxi)-1-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-etílico do ácido carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 171 foi seguido utilizando o 2-(4-cloro-fenoximetil)-oxirano como reagente, em vez do óxido de (R)-2-cloroestireno, para dar o éster 2-(4-cloro-fenoxi)-1-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-etílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 7,70 (s, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 5,7-6,3 (br, 2H), 5,5 (t, 1H), 4,83 (d, 2H), 4,22 (m, 2H).

Exemplo 182**Éster 2-(2-cloro-fenoxi)-1-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-etílico do ácido carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 171 foi seguido utilizando o 2-(2-cloro-fenoximetil)-oxirano como reagente, em vez do óxido de (R)-2-cloroestireno, para dar o éster 2-(2-cloro-fenoxi)-1-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-etílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 7,71 (s, 2H), 7,25 (m, 4H), 6,0 (br, 2H), 5,56 (m, 1H), 4,9 (d, 2H), 4,3 (m, 2H).

Exemplo 183**Éster 2-(2-cloro-fenoxi)-1-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-etílico do ácido 3-fenetil-pirrolidino-1-carboxílico**

O procedimento apresentado no Exemplo 182 foi seguido utilizando um excesso de 3-fenetil-pirrolidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amônio, para dar o éster 2-(2-cloro-fenoxi)-1-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-etílico do ácido 3-fenetil-pirrolidino-1-carboxílico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 8,06 (s, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,25 (m, 7H), 7,01 (s, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,34 (d, 2H), 3,01 (d, 2H), 2,7 (t, 2H), 2,15 (m, 3H), 1,82 (m, 6H).

Exemplo 184**Éster 2-(2,4-dicloro-fenoxi)-1-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-etílico do ácido carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 171 foi seguido utilizando o 2-(2,4-dicloro-fenoximetil)-oxirano como reagente, em vez do óxido de (R)-2-cloroestireno, para dar o éster 2-(2,4-dicloro-fenoxi)-1-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-etílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 7,71 (s, 2H), 7,5 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,01 (br, 2H), 5,55 (m, 1H), 4,88 (d, 2H), 4,32 (m, 2H).

Exemplo 185

Éster **2-(2,4-dicloro-fenoxi)-1-[1,2,3]triazol-2-ilmetiletílico do ácido 3-fenetil-pirrolidino-1-carboxílico**

O procedimento apresentado no Exemplo 184 foi seguido utilizando um excesso de 3-fenetil-pirrolidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amônio, para dar o éster 2-(2,4-dicloro-fenoxi)-1-[1,2,3]triazol-2-ilmetiletílico do ácido 3-fenetil-pirrolidino-1-carboxílico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 8,05 (s, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,28 (m, 6H), 7,01 (s, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,35 (d, 2H), 3,03 (d, 2H), 2,73 (t, 2H), 2,15 (m, 3H), 1,79 (m, 6H).

Exemplo 186

Éster **2-(3,4-dicloro-fenoxi)-1-[1,2,3]triazol-2-ilmetiletílico do ácido carbâmico**

O procedimento apresentado no Exemplo 171 foi seguido utilizando o 2-(3,4-dicloro-fenoximetil)-oxirano como reagente, em vez do óxido de (R)-2-cloroestireno, para dar o éster 2-(3,4-dicloro-fenoxi)-1-[1,2,3]triazol-2-ilmetiletílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 7,71 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,03 (br, 2H), 5,56 (m, 1H), 4,89 (m, 2H), 4,35 (m, 2H).

Exemplo 187

Éster **2-(3,4-dicloro-fenoxi)-1-[1,2,3]triazol-2-ilmetiletílico do ácido 3-fenetil-pirrolidino-1-carboxílico**

O procedimento apresentado no Exemplo 186 foi seguido utilizando um excesso de 3-fenetil-pirrolidina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amónio, para dar o éster 2-(3,4-dicloro-fenoxi)-1-[1,2,3]triazol-2-ilmetiletílico do ácido 3-fenetil-pirrolidino-1-carboxílico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 8,06 (s, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,28 (m, 6H), 7,01 (s, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,35 (d, 2H), 3,02 (d, 2H), 2,7 (t, 2H), 2,16 (m, 3H), 1,78 (m, 6H).

Exemplo 188

Éster **(R)-1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-1-il-etílico do ácido carbâmico**

A uma solução de 1*H*-1,2,3-triazol (2,4 mmol) e carbonato de lítio (4,8 mmol) em DMF (100 mL), adicionou-se lentamente óxido de (R)-2-cloroestireno (2 mmol) para dar o álcool com a configuração enantiomérica (R) representado pela fórmula geral (XII) em que G é 2-clorofenilo, m é 0, Y é hidrogénio, n é 0 e A é 1*N*-1,2,3-triazol. A reação foi agitada durante 4 h a 120°C e depois arrefecida a 25°C. Esta solução foi então concentrada num evaporador rotativo e diluída com acetato de etilo. Esta mistura foi lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica resultante foi seca e concentrada em vácuo. Este álcool foi dissolvido em cloreto de metileno (50 mL) e foi-lhe adicionado 1,1'-carbonildiimidazol (8 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h,

seguida da adição de um excesso de hidróxido de amónio (50 mL). Após 5 h de agitação à temperatura ambiente, a fase orgânica foi isolada e lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica resultante foi seca e concentrada em vácuo.

O procedimento de preparação do 1*N*-azol é o mesmo que para o 2*N*-azol no exemplo, exceto na razão da fase móvel na cromatografia em coluna. O 1*N*-azol é mais polar que o 2*N*-azol nas condições cromatográficas e são separados por eluição com uma razão crescente de acetato de etilo em hexano após a eluição do 2*N*-azol para dar o éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-1-il-etílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,61 (s, 1H), 7,20-7,38 (m, 4H), 6,35 (m, 1H), 5,38 (br, 2H), 4,75 (m, 2H).

Exemplo 189

Éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-1-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 188 foi seguido o óxido de (S)-2-cloroestireno como reagente, em vez do óxido de (R)-2-cloroestireno, para dar o éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-1-il-etílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,53 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,92-7,37 (m, 4H), 6,17 (m, 1H), 5,72 (br, 2H), 4,65 (m, 2H).

Exemplo 190

Éster (R)-1-(3,4-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-1-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 188 foi seguido utilizando o óxido de (R)-3,4-dicloroestireno como reagente, em vez do óxido de (R)-2-cloroestireno, para dar o éster (R)-1-(3,4-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-1-il-etílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 7,98 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,8-7,1 (m, 3H), 6,34 (br, 2H), 6,12 (m, 1H), 4,90 (d, 2H).

Exemplo 191

Éster (R)-1-(2,4-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-1-il-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 188 foi seguido utilizando o óxido de (R)-2,4-dicloroestireno como reagente, em vez do óxido de (R)-2-cloroestireno, para dar o éster (R)-1-(2,4-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-1-il-etílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 8,78 (s, 1H), 7,46 (m, 3H), 5,98 (m, 1H), 5,50-6,34 (br, 2H), 5,13 (m, 2H).

Exemplo 192

Éster 2-(4-cloro-fenoxi)-1-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 188 foi seguido utilizando o 2-(4-cloro-fenoximetil)-oxirano como reagente, em vez do óxido de (R)-2-cloroestireno, para dar o éster 2-

(4-cloro-fenoxi)-1-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-etílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 8,0 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 5,9-6,4 (br, 2H), 5,41 (t, 1H), 4,86 (d, 2H), 4,16 (m, 2H).

Exemplo 193

Éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-(5-fenil-tetrazol-2-il)-etílico do ácido carbâmico

A uma solução de 5-fenil-1*H*-tetrazol (2,4 mmol) e carbonato de lítio (4,8 mmol) em DMF (100 mL), adicionou-se lentamente óxido de (R)-2-cloroestireno (2 mmol) para dar o álcool com a configuração enantiomérica (R) representado pela fórmula geral (XII) em que G é 2-clorofenilo, m é 0, Y é hidrogénio, n é 0 e A é 2*N*-5-fenil-tetrazol. A reação foi agitada durante 4 h a 120°C e depois arrefecida a 25°C. Esta solução foi então concentrada num evaporador rotativo e diluída com acetato de etilo. Esta mistura foi lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica resultante foi seca e concentrada em vácuo. Este álcool foi dissolvido em cloreto de metileno (50 mL) e foi-lhe adicionado 1,1'-carbonildiimidazol (8 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h, seguida da adição de um excesso de hidróxido de amónio (50 mL). Após 5 h de agitação à temperatura ambiente, a fase orgânica foi isolada e lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica resultante foi seca e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (acetato de etilo : hexano = 1 : 2) e recristalizado de diclorometano e éter etílico (1 : 1)

para dar o éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-(5-fenil-tetrazol-2-il)-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,1-8,3 (m, 2H), 7,2-7,8 (m, 7H), 6,67 (t, 1H), 6,25 (br, 2H), 5,14 (d, 2H).

Exemplo 194

Éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-(5-fenil-tetrazol-2-il)-etílico do ácido carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 193 foi seguido utilizando o óxido de (S)-2-cloroestireno como reagente, em vez do óxido de (R)-2-cloroestireno, para dar o éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-(5-fenil-tetrazol-2-il)-etílico do ácido carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,11 (dd, 2H), 7,57-7,40 (m, 7H), 6,65 (t, 1H), 6,24 (br, 2H), 5,13 (d, 2H).

Exemplo 195

Éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-(5-fenil-tetrazol-2-il)-etílico do ácido metil-carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 193 foi seguido utilizando um excesso de metilamina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amônio, para dar o éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-(5-fenil-tetrazol-2-il)-etílico do ácido metil-carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,05-8,25 (m, 2H), 7,3-7,7 (m, 7H), 6,7 (t, 1H), 6,55 (br, 1H), 5,13 (d, 2H), 2,64 (d, 3H).

Exemplo 196

Éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-(5-fenil-tetrazol-2-il)-etílico do ácido metil-carbâmico

O procedimento apresentado no Exemplo 194 foi seguido utilizando um excesso de metilamina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amónio, para dar o éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-(5-fenil-tetrazol-2-il)-etílico do ácido metil-carbâmico.

$^1\text{H-NMR}$ (Acetona- d_6) δ 8,14 (m, 2H), 7,59-7,39 (m, 7H), 6,67 (t, 1H), 6,54 (br, 1H), 5,14 (m, 2H), 2,64 (d, 3H).

Exemplo 197

Éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-(5-fenil-tetrazol-1-il)-etílico do ácido carbâmico

A uma solução de 5-fenil-1*H*-tetrazol (2,4 mmol) e carbonato de lítio (4,8 mmol) em DMF (100 mL), adicionou-se lentamente óxido de (S)-2-cloroestireno (2 mmol) para dar o álcool com a configuração enantiomérica (S) representado pela fórmula geral (XII) em que G é 2-clorofenilo, m é 0, Y é hidrogénio, n é 0 e A é 1*N*-5-fenil-tetrazol. A reação foi agitada durante 4 h a 120°C e depois arrefecida a 25°C. Esta solução foi então concentrada num evaporador rotativo e diluída com acetato de etilo. Esta mistura foi lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica resultante foi seca e concentrada em vácuo. Este álcool foi dissolvido em cloreto de metileno (50 mL) e foi-lhe adicionado 1,1'-carbonildiimidazol (8 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h, seguida da adição de um excesso de hidróxido de amónio (50 mL). Após 5 h de agitação à temperatura ambiente, a fase

orgânica foi isolada e lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica resultante foi seca e concentrada em vácuo.

O procedimento para a preparação do 1*N*-azol é o mesmo que para o 2*N*-azol no exemplo, exceto na razão da fase móvel na cromatografia em coluna. O 1*N*-azol é mais polar que o 2*N*-azol nas condições cromatográficas e são separados por eluição com uma razão crescente de acetato de etilo em hexano após a eluição do 2*N*-azol para dar o éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-(5-fenil-tetrazol-1-il)-etílico do ácido carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 7,75-7,60 (m, 4H), 7,36 (s, 3H), 7,44 (m, 1H), 6,18 (br, 2H), 4,96 (t, 2H).

Exemplo 198

Éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-(5-fenil-tetrazol-1-il)-etílico do ácido metil-carbâmico

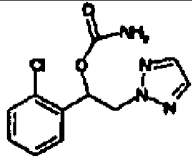
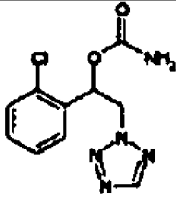
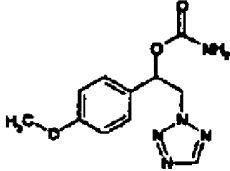
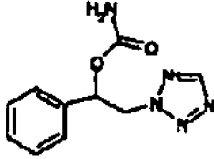
O procedimento apresentado no Exemplo 197 foi seguido utilizando um excesso de metilamina como reagente, em vez de um excesso de hidróxido de amônio, para dar o éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-(5-fenil-tetrazol-1-il)-etílico do ácido metil-carbâmico.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ 7,75-7,60 (m, 4H), 7,34 (m, 3H), 6,45 (m, 1H), 6,38 (br 1H), 4,97 (m, 2H), 2,63 (d, 3H).

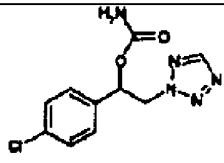
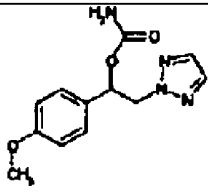
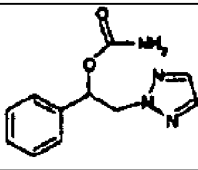
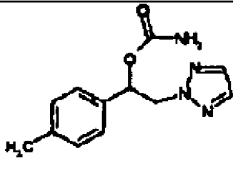
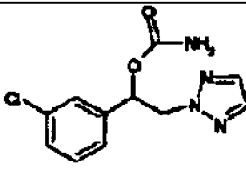
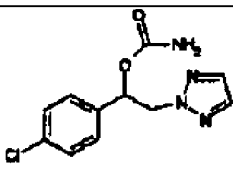
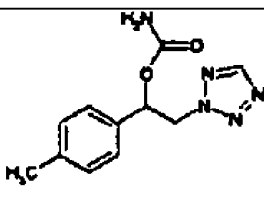
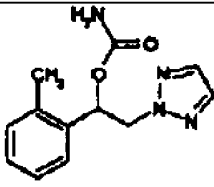
Exemplo 199**Alofanato de O-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etilo**

A uma solução de 1*H*-tetrazol (2,4 mmol) e carbonato de lítio (4,8 mmol) em DMF (100 mL), adicionou-se lentamente óxido de 2-cloroestireno (2 mmol) para dar o álcool representado pela fórmula geral (XII) em que G é 2-clorofenilo, m é 0, Y é hidrogénio, n é 0 e A é 2*N*-tetrazol. A reação foi agitada durante 4 h a 120°C e depois arrefecida a 25°C. Esta solução foi então concentrada num evaporador rotativo e diluída com acetato de etilo. Esta mistura foi lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica resultante foi seca e concentrada em vácuo. Este álcool foi dissolvido em cloreto de metileno (50 mL) e foi-lhe adicionado lentamente ácido metanossulfónico (20 mmol) e cianato de sódio (20 mmol) a 0°C. Após 5 h de agitação à temperatura ambiente, adicionou-se uma solução saturada de cloreto de sódio para terminar a reação. A fase orgânica resultante foi seca e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (acetato de etilo : hexano = 1: 1) para dar o alofanato de O-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etilo.

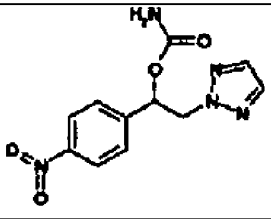
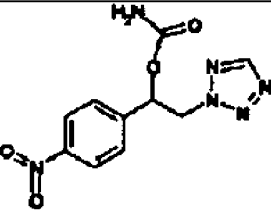
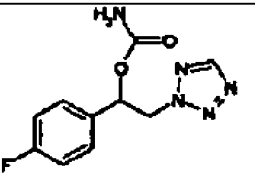
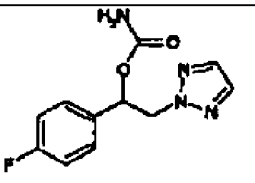
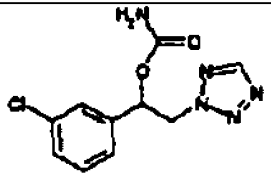
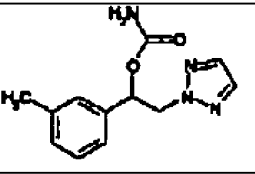
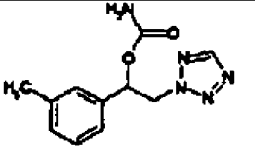
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,48 (m, 3H), 6,67 (m, 1H), 5,59-6,55 (br, 2H), 5,46 (m, 2H).

Estrutura	IUPAC
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(4-metoxi-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-fenil-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

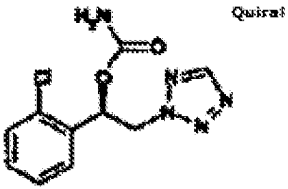
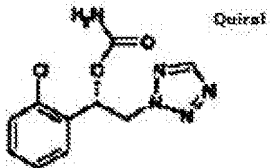
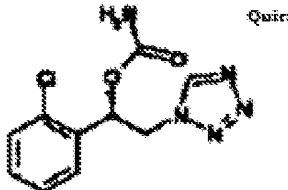
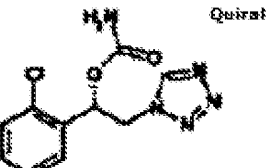
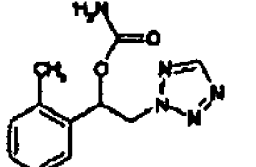
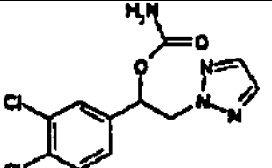
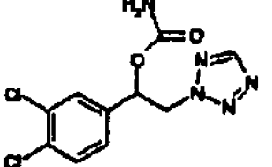
(continuação)

Estrutura	IUPAC
	Éster 1-(4-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(4-metoxi-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-fenil-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-p-tolil-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(3-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(4-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 2-tetrazol-2-il-1-p-tolil-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-o-tolil-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

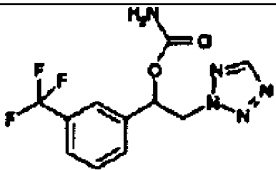
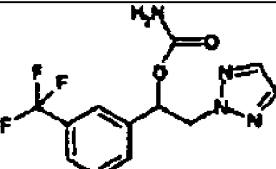
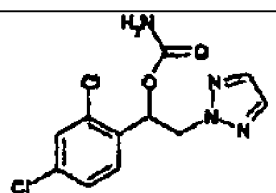
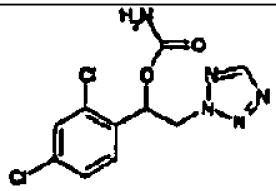
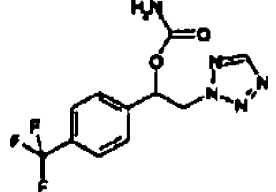
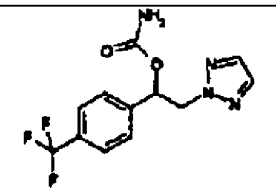
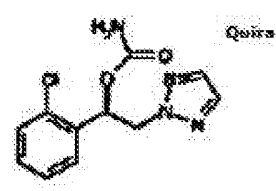
(continuação)

Estrutura	IUPAC
	Éster 1-(4-nitro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(4-nitro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(4-fluoro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(4-fluoro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(3-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-m-tolil-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 2-tetrazol-2-il-1-m-tolil-etílico do ácido carbâmico

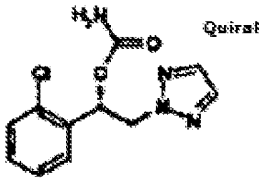
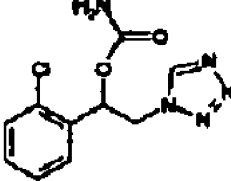
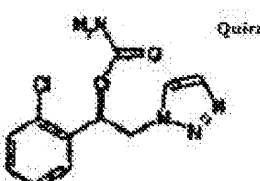
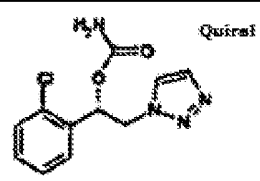
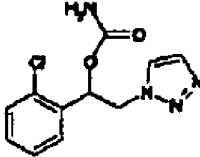
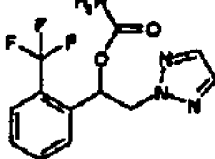
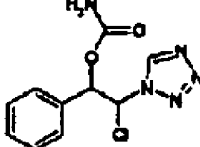
(continuação)

Estrutura	IUPAC
	Éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 2-tetrazol-2-il-1-o-tolil-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

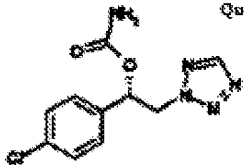
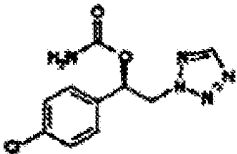
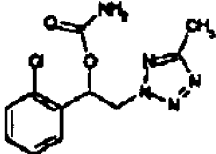
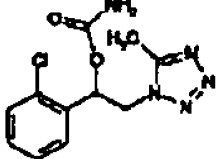
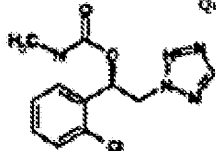
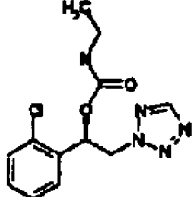
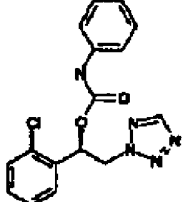
(continuação)

Estrutura	IUPAC
	Éster 2-tetrazol-2-il-1-(3-trifluorometil-fenil)-etílico do ácido carbâmico
	Éster 2-[1,2,3]triazol-2-il-1-(3-trifluorometil-fenil)-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(2,4-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(2,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 2-tetrazol-2-il-1-(4-trifluorometil-fenil)-etílico do ácido carbâmico
	Éster 2-[1,2,3]triazol-2-il-1-(4-trifluorometil-fenil)-etílico do ácido carbâmico
	Éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

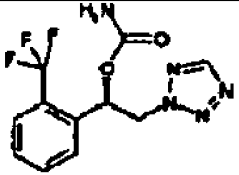
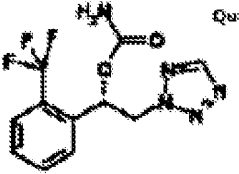
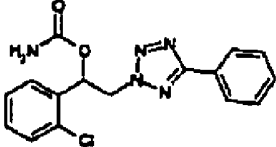
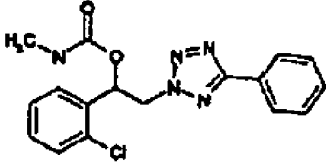
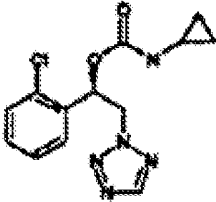
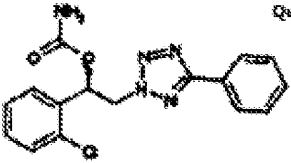
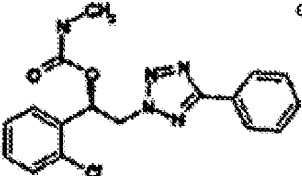
(continuação)

Estrutura	IUPAC
	Éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 2-[1,2,3]triazol-2-il-1-(2-trifluorometil-fenil)-etílico do ácido carbâmico
	Éster 2-cloro-1-fenil-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico

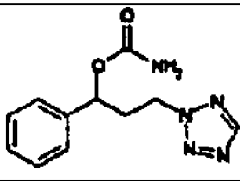
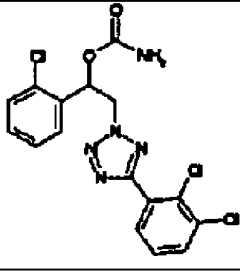
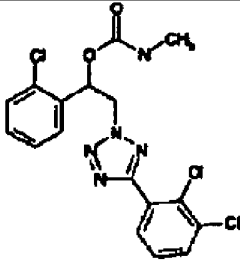
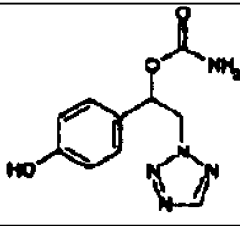
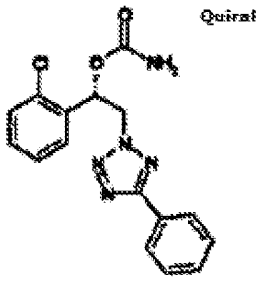
(continuação)

Estrutura	IUPAC
	Éster (S)-1-(4-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster (R)-1-(4-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-(5-metil-tetrazol-2-il)-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-(5-metil-tetrazol-1-il)-etílico do ácido carbâmico
	Éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido metil-carbâmico
	Éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido etil-carbâmico
	Éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido fenil-carbâmico

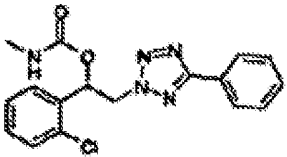
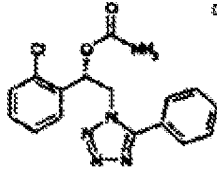
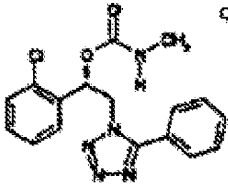
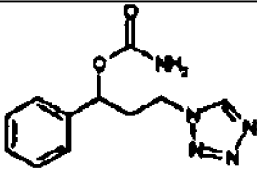
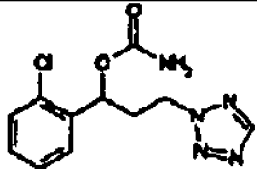
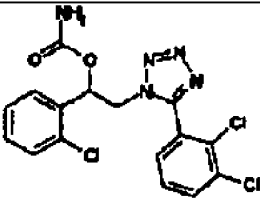
(continuação)

Estrutura	IUPAC
	Éster (R)-2-tetrazol-2-il-1-(2-trifluorometil-fenil)-etílico do ácido carbâmico
	Éster (S)-2-tetrazol-2-il-1-(2-trifluorometil-fenil)-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-(5-fenil-tetrazol-2-il)-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-(5-fenil-tetrazol-2-il)-etílico do ácido metil-carbâmico
	Éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido ciclopropil-carbâmico
	Éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-(5-fenil-tetrazol-2-il)-etílico do ácido carbâmico
	Éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-(5-fenil-tetrazol-2-il)-etílico do ácido metil-carbâmico

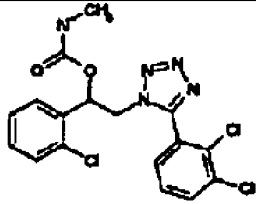
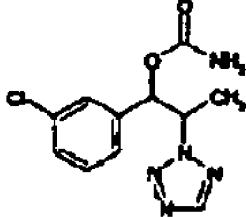
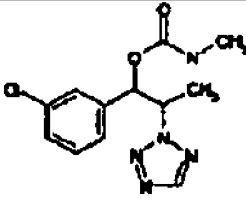
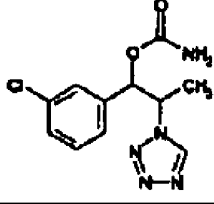
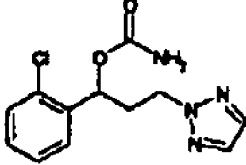
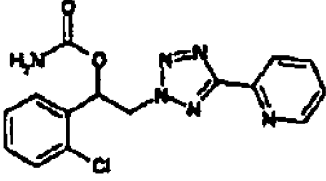
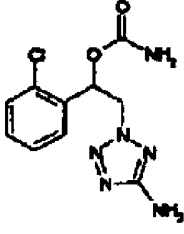
(continuação)

Estrutura	IUPAC
	Éster 1-fenil-3-tetrazol-2-il-propílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-[5-(2,3-dicloro-fenil)-tetrazol-2-il]-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-[5-(2,3-dicloro-fenil)-tetrazol-2-il]-etílico do ácido metil-carbâmico
	Éster 1-(4-hidroxi-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-(5-fenil-tetrazol-2-il)-etílico do ácido carbâmico

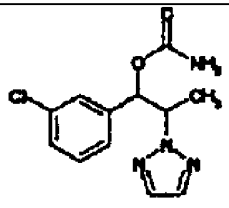
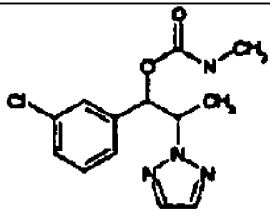
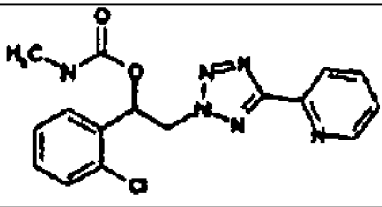
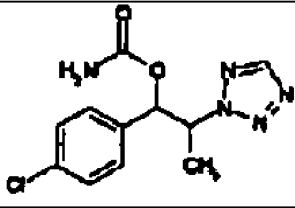
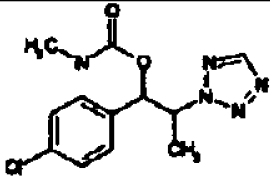
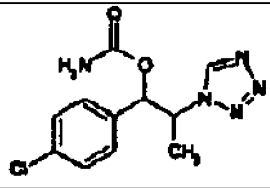
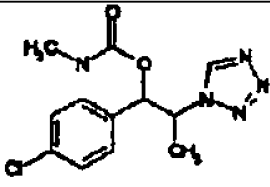
(continuação)

Estrutura	IUPAC
	Éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-(5-fenil-tetrazol-2-il)-etílico do ácido metil-carbâmico
	Éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-(5-fenil-tetrazol-1-il)-etílico do ácido carbâmico
	Éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-(5-fenil-tetrazol-1-il)-etílico do ácido metil-carbâmico
	Éster 1-fenil-3-tetrazol-1-il-propílico do ácido carbâmico
	Éster 1-fenil-3-tetrazol-1-il-propílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-[5-(2,3-dicloro-fenil)-tetrazol-1-il]-etílico do ácido carbâmico

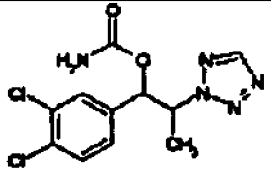
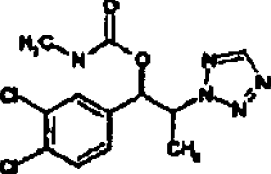
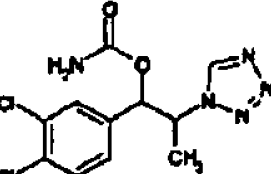
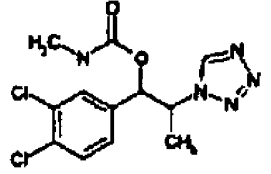
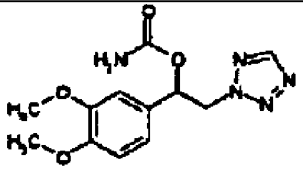
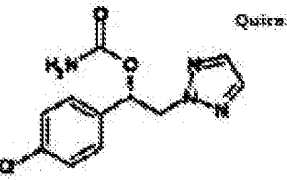
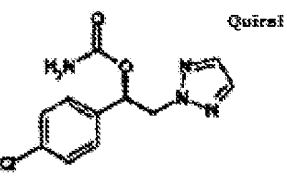
(continuação)

Estrutura	IUPAC
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-[5-(2,3-dicloro-fenil)-tetrazol-1-il]-etílico do ácido metil-carbâmico
	Éster 1-(3-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-propílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(3-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-propílico do ácido metil-carbâmico
	Éster 1-(3-cloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-propílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-3-[1,2,3]triazol-2-il-propílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-(5-piridin-2-il-tetrazol-2-il)-etílico do ácido carbâmico
	Éster 2-(5-amino-tetrazol-2-il)-1-(2-cloro-fenil)-etílico do ácido carbâmico

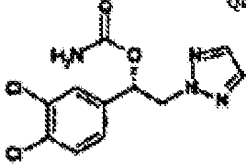
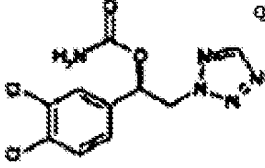
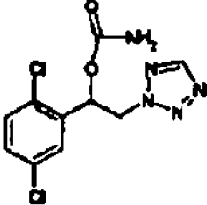
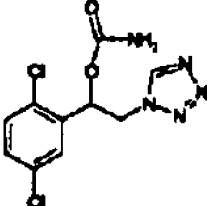
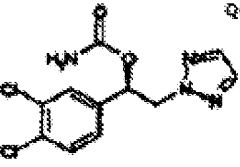
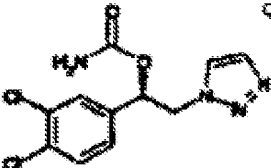
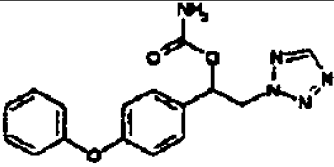
(continuação)

Estrutura	IUPAC
	Éster 1-(3-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-propílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(3-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-propílico do ácido metil-carbâmico
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-(5-piridin-2-il-tetrazol-2-il)-etílico do ácido etil-carbâmico
	Éster 1-(4-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-propílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(4-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-propílico do ácido metil-carbâmico
	Éster 1-(4-cloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-propílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(4-cloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-propílico do ácido metil-carbâmico

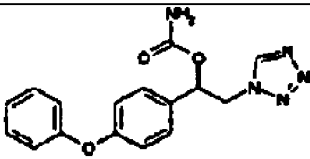
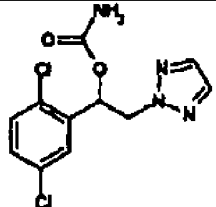
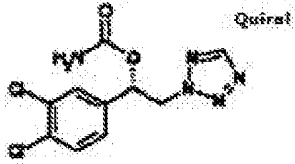
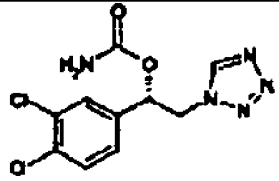
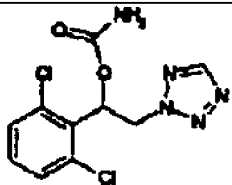
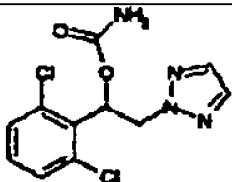
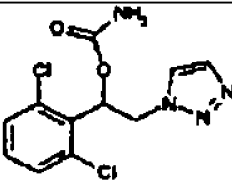
(continuação)

Estrutura	IUPAC
	Éster 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-propílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-propílico do ácido metil-carbâmico
	Éster 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-propílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-propílico do ácido metil-carbâmico
	Éster 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster (S)-1-(4-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster (R)-1-(4-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

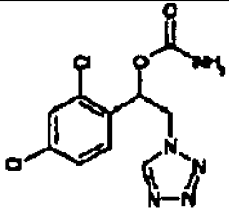
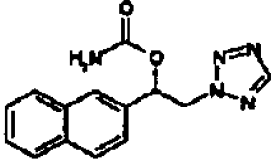
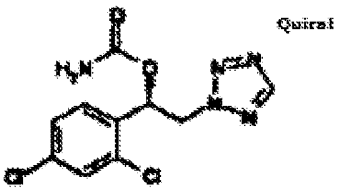
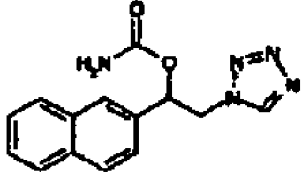
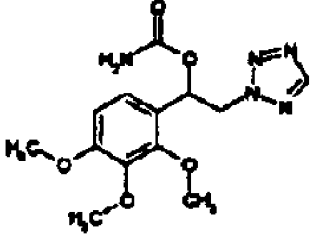
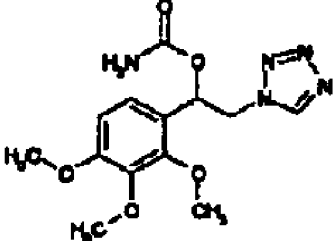
(continuação)

Estrutura	IUPAC
 Quiral	Éster (S)-1-(3,4-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
 Quiral	Éster (R)-1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(2,5-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(2,5-dicloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
 Quiral	Éster (R)-1-(3,4-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
 Quiral	Éster (R)-1-(3,4-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(4-fenoxi-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

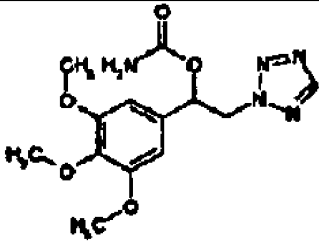
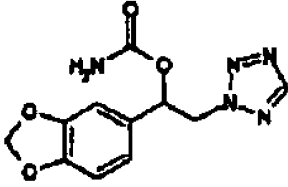
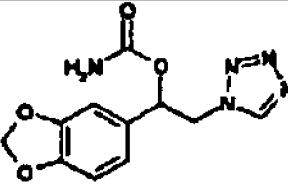
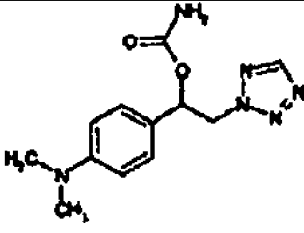
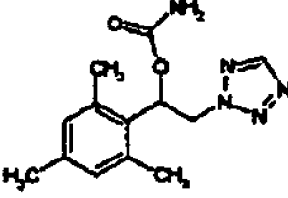
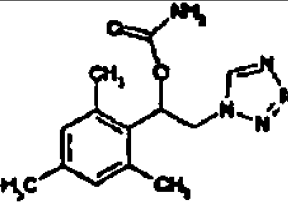
(continuação)

Estrutura	IUPAC
	Éster 1-(4-fenoxi-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(2,5-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster (S)-1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster (S)-1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(2,6-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(2,6-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(2,6-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-1-il-etílico do ácido carbâmico

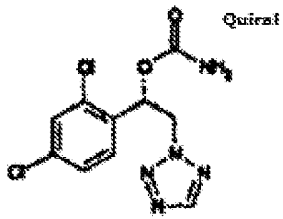
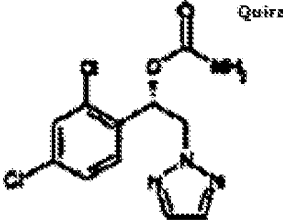
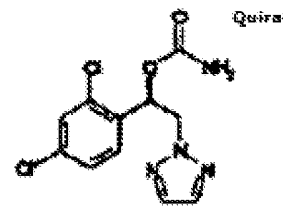
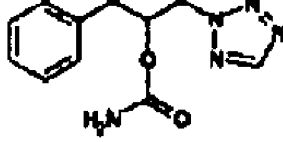
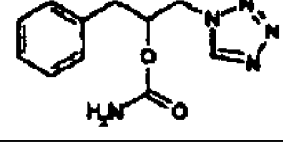
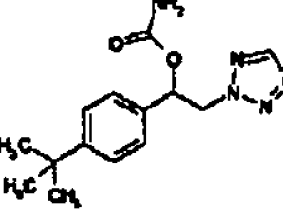
(continuação)

Estrutura	IUPAC
	Éster 1-(2,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-naftalen-2-il-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster (R)-1-(2,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-naftalen-2-il-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 2-tetrazol-2-il-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-etílico do ácido carbâmico
	Éster 2-tetrazol-1-il-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-etílico do ácido carbâmico

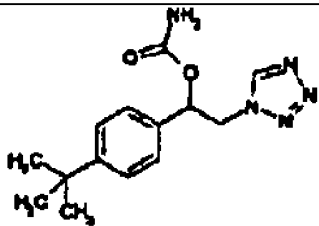
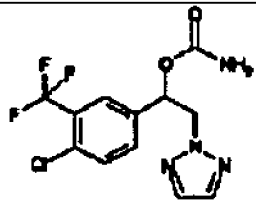
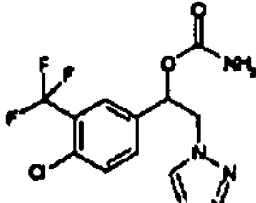
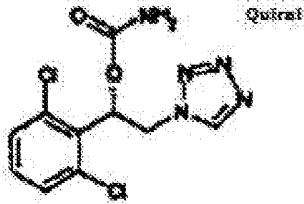
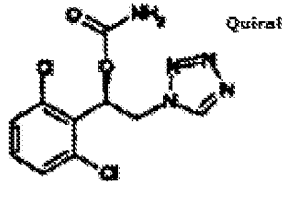
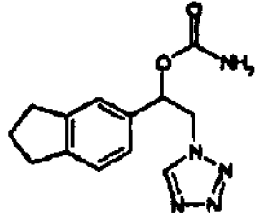
(continuação)

Estrutura	IUPAC
	Éster 2-tetrazol-2-il-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(4-dimetilamino-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 2-tetrazol-2-il-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-etílico ácido carbâmico
	Éster 2-tetrazol-1-il-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-etílico do ácido carbâmico

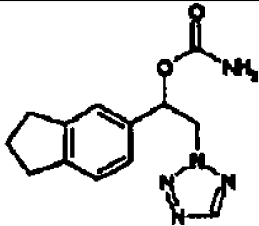
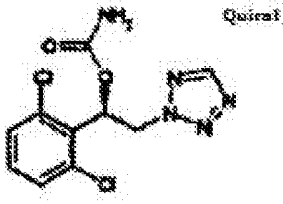
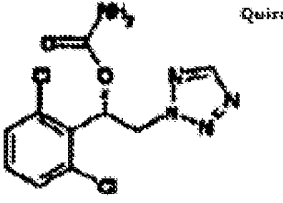
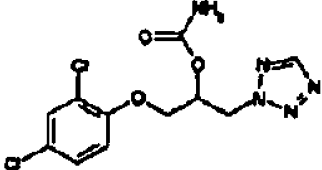
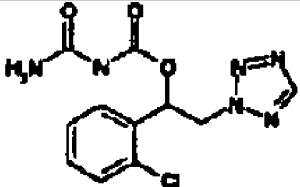
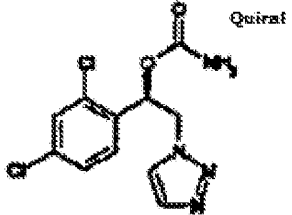
(continuação)

Estrutura	IUPAC
	Éster (S)-1-(2,4-dicloro-fenil)-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster (S)-1-(2,4-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster (R)-1-(2,4-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 2-fenil-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido carbâmico
	Éster 2-fenil-1-tetrazol-1-ilmetil-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(4-tert-butil-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

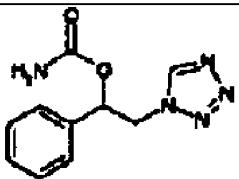
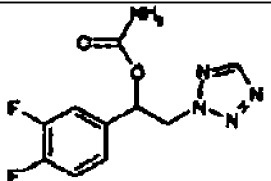
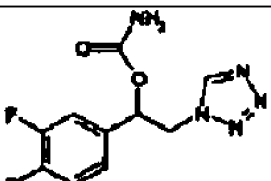
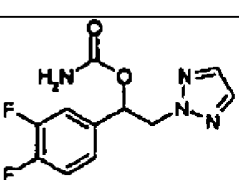
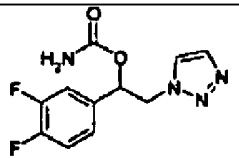
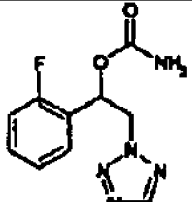
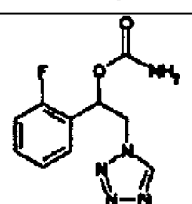
(continuação)

Estrutura	IUPAC
	Éster 1-(4-tert-butil-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-[1,2,3]triazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster (S)-1-(2,6-dicloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster (R)-1-(2,6-dicloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-indan-5-il-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico

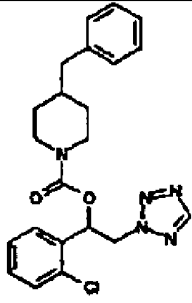
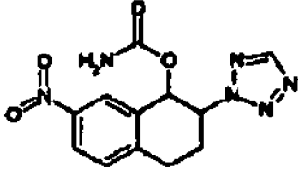
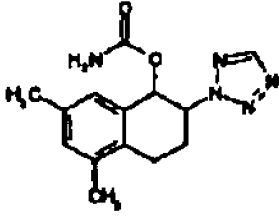
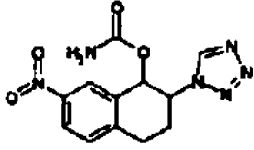
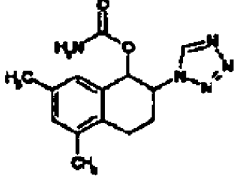
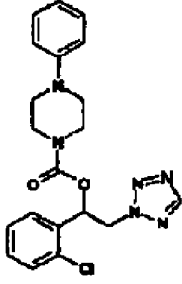
(continuação)

Estrutura	IUPAC
	Éster 1-indan-5-il-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster (R)-1-(2,6-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster (S)-1-(2,6-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 2-(2,4-dicloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido carbâmico
	Alofanato de O-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etilo
	Éster (R)-1-(2,4-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-1-il-etílico do ácido carbâmico

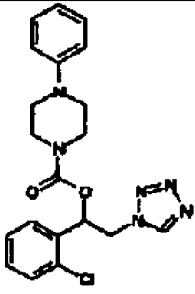
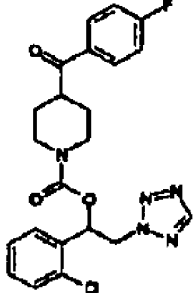
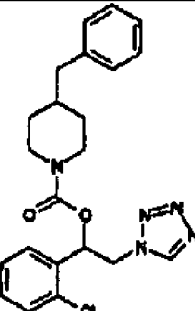
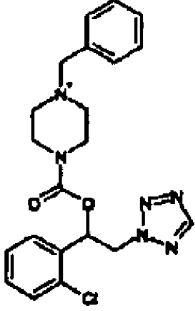
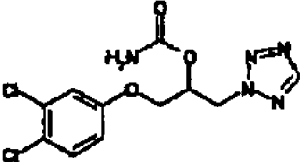
(continuação)

Estrutura	IUPAC
	Éster 1-fenil-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(3,4-difluoro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(3,4-difluoro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(3,4-difluoro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(3,4-difluoro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(2-fluoro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(2-fluoro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico

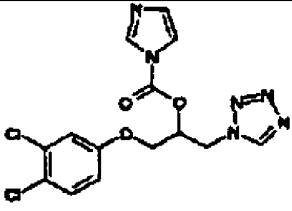
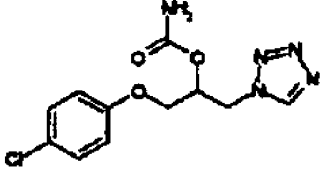
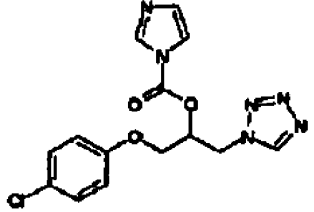
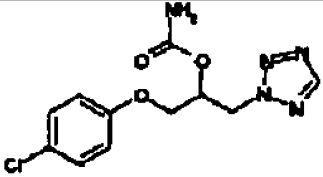
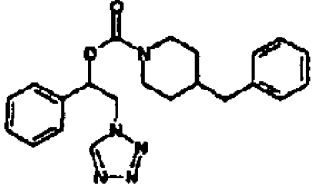
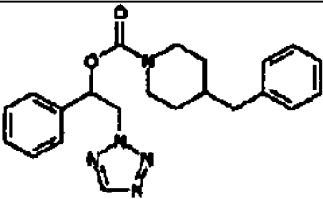
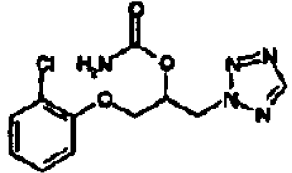
(continuação)

Estrutura	IUPAC
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico
	Éster 7-nitro-2-tetrazol-2-il-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-ílico do ácido carbâmico
	Éster 5,7-dimetil-2-tetrazol-2-il-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-ílico do ácido carbâmico
	Éster 7-nitro-2-tetrazol-1-il-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-ílico do ácido carbâmico
	Éster 5,7-dimetil-2-tetrazol-1-il-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-ílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-fenil-piperazino-1-carboxílico

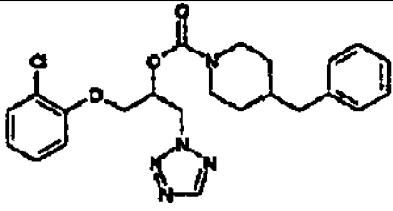
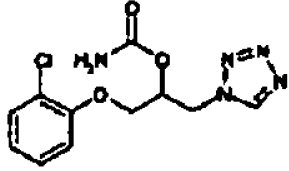
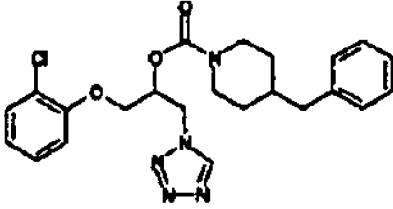
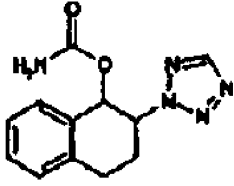
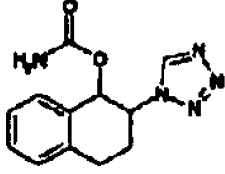
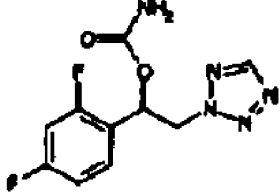
(continuação)

Estrutura	IUPAC
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido 4-fenil-piperazino-1-carboxílico
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-iletilico do ácido 4-(4-fluoro-benzoíl)-piperidino-1-carboxílico
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico
	1-Benzil-4-[1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etoxycarbonil]-piperazín-1-io
	Éster 2-(3,4-dicloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido carbâmico

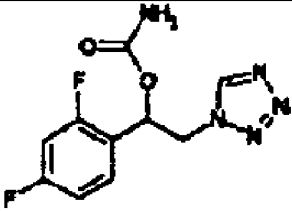
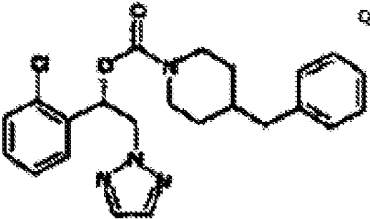
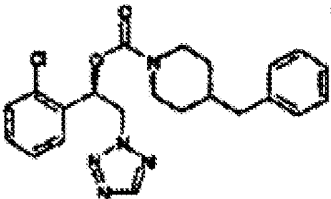
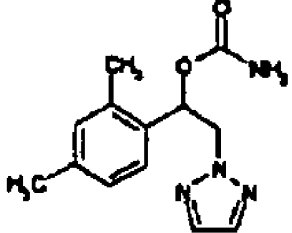
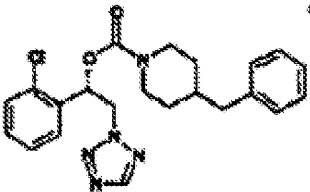
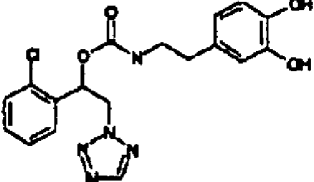
(continuação)

Estrutura	IUPAC
	Éster 2-(3,4-dicloro-fenoxi)-1-tetrazol-1-ilmetil-etílico do ácido imidazol-1-carboxílico
	Éster 2-(4-cloro-fenoxi)-1-tetrazol-1-ilmetil-etílico do ácido carbâmico
	Éster 2-(4-cloro-fenoxi)-1-tetrazol-1-ilmetil-etílico do ácido imidazol-1-carboxílico
	Éster 2-(4-cloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-fenil-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico
	Éster 1-fenil-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico
	Éster 2-(2-cloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido carbâmico

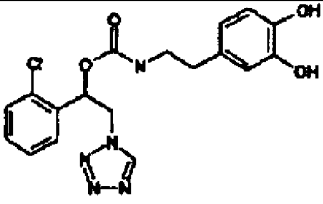
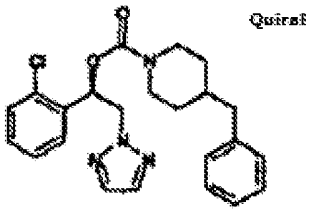
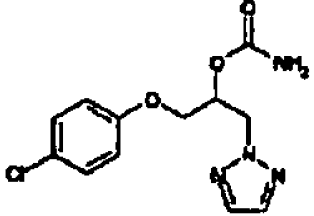
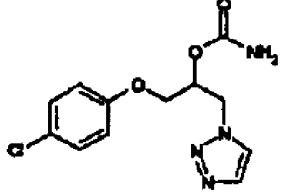
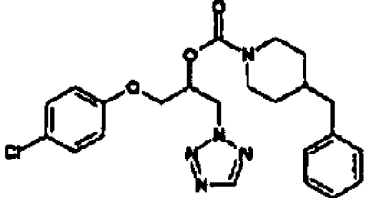
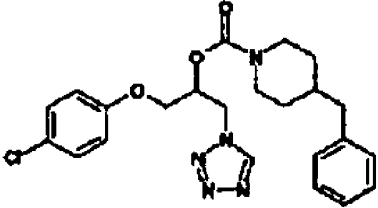
(continuação)

Estrutura	IUPAC
	Éster 2-(2-cloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico
	Éster 2-(2-cloro-fenoxi)-1-tetrazol-1-ilmetil-etílico do ácido carbâmico
	Éster 2-(2-cloro-fenoxi)-1-tetrazol-1-ilmetil-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico
	Éster 2-tetrazol-2-il-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-ílico do ácido carbâmico
	Éster 2-tetrazol-1-il-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-ílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(2,4-difluoro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico

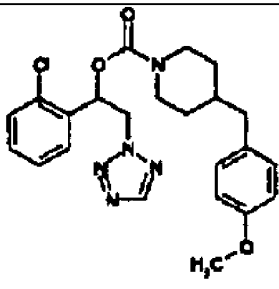
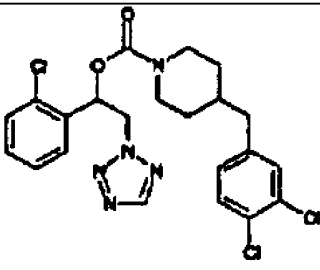
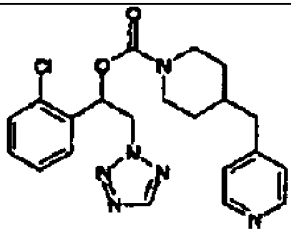
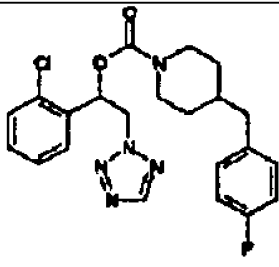
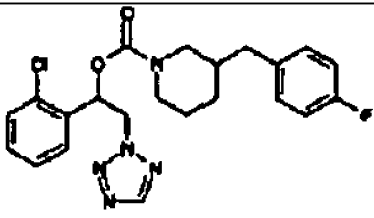
(continuação)

Estrutura	IUPAC
	Éster 1-(2,4-difluoro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
 Quiral	Éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico
 Quiral	Éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico
	Éster 1-(2,4-dimetil-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
 Quiral	Éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido [2-(3,4-desidroxi-fenil)-etil]-carbâmico

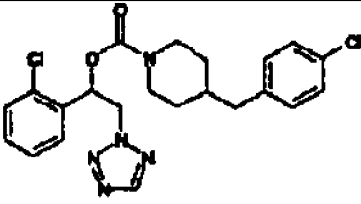
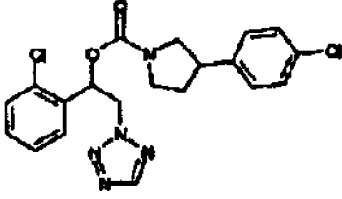
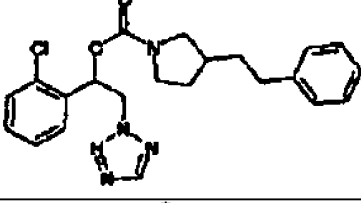
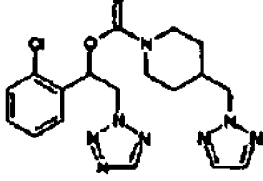
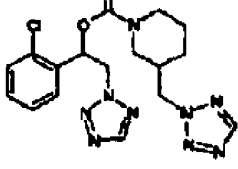
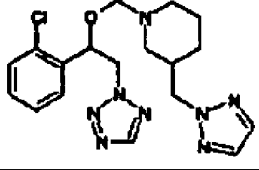
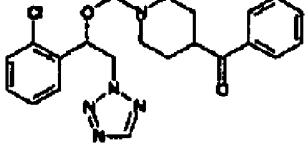
(continuação)

Estrutura	IUPAC
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido [2-(3,4-desidroxi-fenil)-etil]-carbâmico
	Éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3] triazol-2-il-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico
	Éster 2-(4-cloro-fenoxi)-1-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-etílico do ácido carbâmico
	Éster 2-(4-cloro-fenoxi)-1-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-etílico do ácido carbâmico
	Éster 2-(4-cloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico
	Éster 2-(4-cloro-fenoxi)-1-tetrazol-1-ilmetil-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico

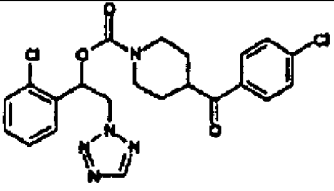
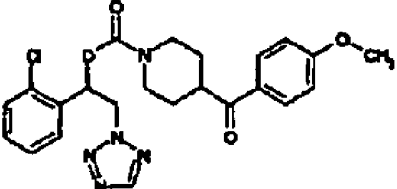
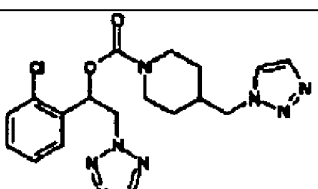
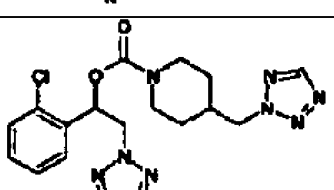
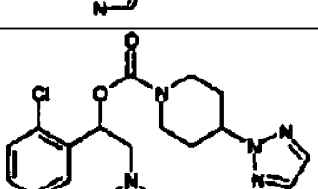
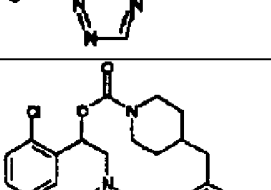
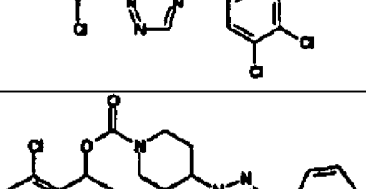
(continuação)

Estrutura	IUPAC
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(4-metoxi-benzil)-piperidino-1- carboxílico
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1- carboxílico
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-piridino-4-ilmetil-piperidino-1- carboxílico
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(4-fluoro-benzil)-piperidino-1- carboxílico
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-(4-fluoro-benzil)-piperidino-1- carboxílico

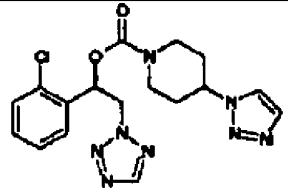
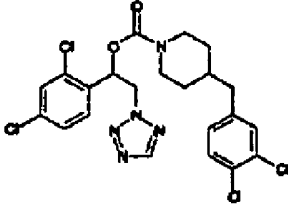
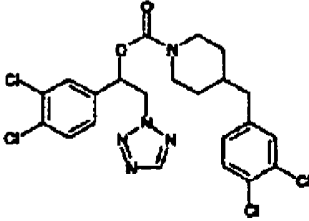
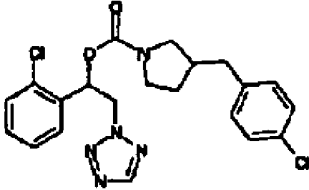
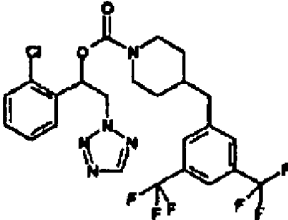
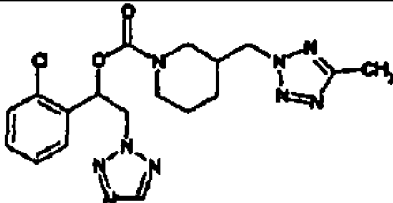
(continuação)

Estrutura	IUPAC
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(4-cloro-benzil)-piperidino-1- carboxílico
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-(4-cloro-fenil)-pirrolidino-1- carboxílico
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-fenetil-pirrolidino-1-carboxílico
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-piperidino-1- carboxílico
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-tetrazol-2-ilmetil-piperidino-1- carboxílico
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-piperidino-1- carboxílico
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-benzoil-piperidino-1-carboxílico

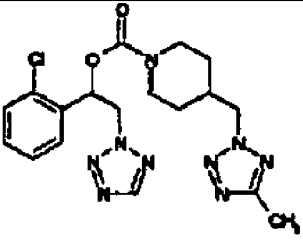
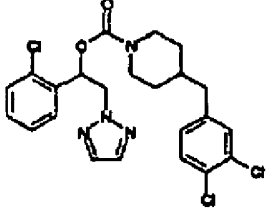
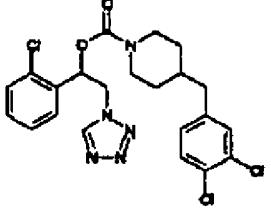
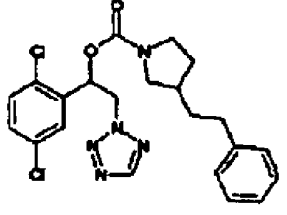
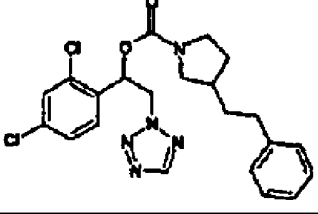
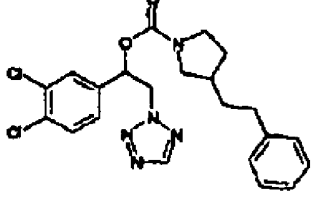
(continuação)

Estrutura	IUPAC
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(4-cloro-benzoíl)-piperidino-1-carboxílico
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(4-metoxi-benzoíl)-piperidino-1-carboxílico
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-piperidino-1-carboxílico
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-tetrazol-2-ilmetil-piperidino-1-carboxílico
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-[1,2,3]triazol-2-il-piperidino-1-carboxílico
	Éster 1-(2,5-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(5-fenil-tetrazol-2-il)-piperidino-1-carboxílico

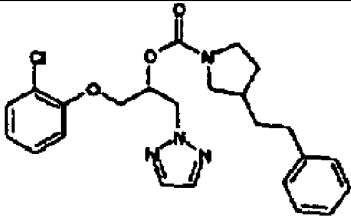
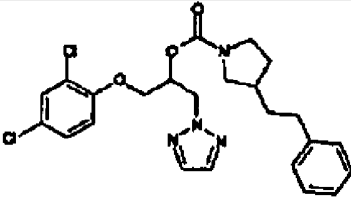
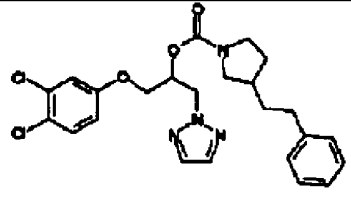
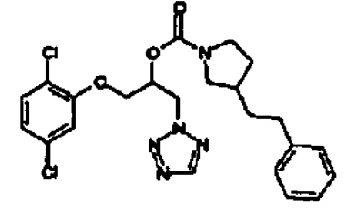
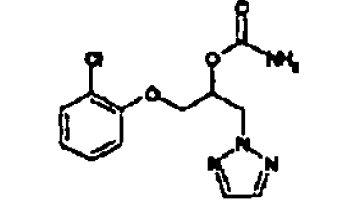
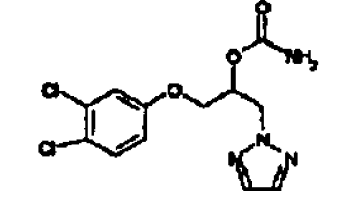
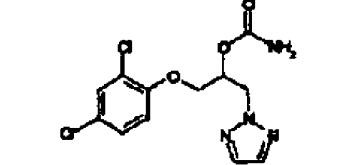
(continuação)

Estrutura	IUPAC
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-[1,2,3]triazol-1-il-piperidino-1-carboxílico
	Éster 1-(2,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico
	Éster 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-(4-cloro-benzil)-pirrolidino-1-carboxílico
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-piperidino-1-carboxílico
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-(5-metil-tetrazol-2-ilmetil)-piperidino-1-carboxílico

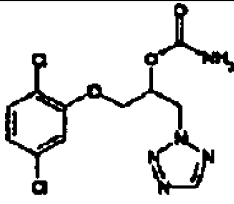
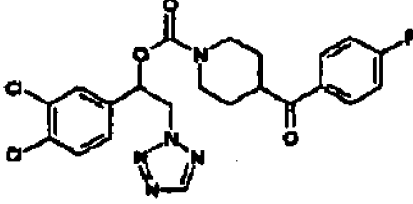
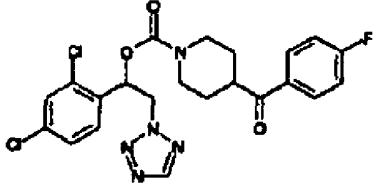
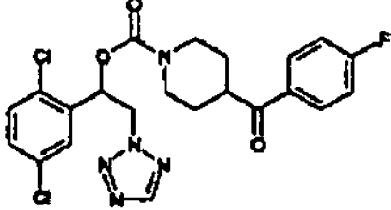
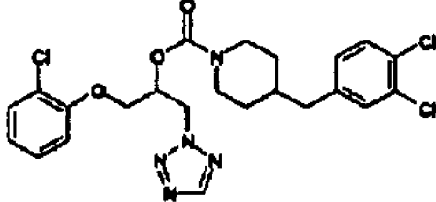
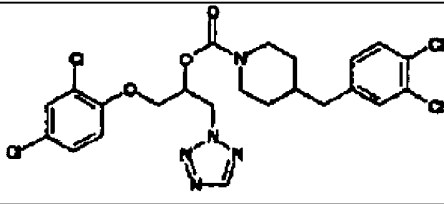
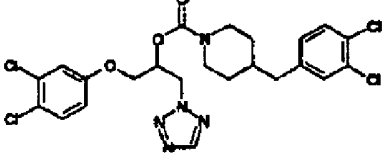
(continuação)

Estrutura	IUPAC
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(5-metil-tetrazol-2-ilmetil)-piperidino-1-carboxílico
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3] triazol-2-il-etílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico
	Éster 1-(2,5-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-fenetil-pirrolidino-1-carboxílico
	Éster 1-(2,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-fenetil-pirrolidino-1-carboxílico
	Éster 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-fenetil-pirrolidino-1-carboxílico

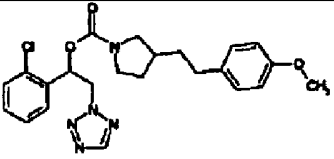
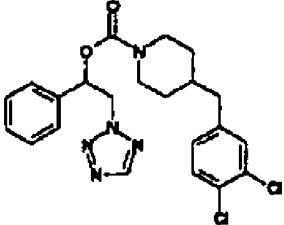
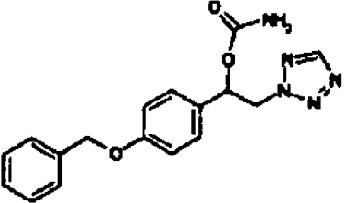
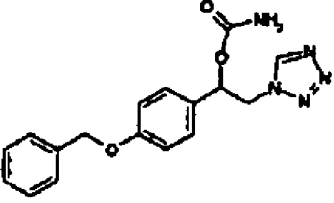
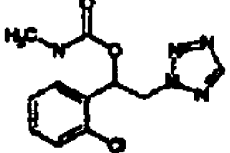
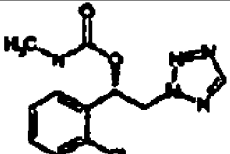
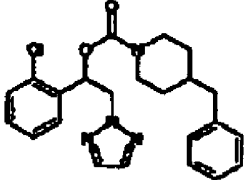
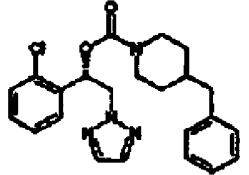
(continuação)

Estrutura	IUPAC
	Éster 2-(2-cloro-fenoxi)-1-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-etílico do ácido 3-fenetil-pirrolidino-1-carboxílico
	Éster 2-(2,4-dicloro-fenoxi)-1-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-etílico do ácido 3-fenetil-pirrolidino-1-carboxílico
	Éster 2-(3,4-dicloro-fenoxi)-1-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-etílico do ácido 3-fenetil-pirrolidino-1-carboxílico
	Éster 2-(2,5-dicloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido 3-fenetil-pirrolidino-1-carboxílico
	Éster 2-(2-cloro-fenoxi)-1-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-etílico do ácido carbâmico
	Éster 2-(3,4-dicloro-fenoxi)-1-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-etílico do ácido carbâmico
	Éster 2-(2,4-dicloro-fenoxi)-1-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-etílico do ácido carbâmico

(continuação)

Estrutura	IUPAC
	Éster 2-(2,5-dicloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(4-fluoro-benzoil)-piperidino-1-carboxílico
	Éster 1-(2,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(4-fluoro-benzoil)-piperidino-1-carboxílico
	Éster 1-(2,5-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(4-fluoro-benzoil)-piperidino-1-carboxílico
	Éster 2-(2-cloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico
	Éster 2-(2,4-dicloro-fenoxi)-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico
	Éster 2-(3,4-dicloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetil-etílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico

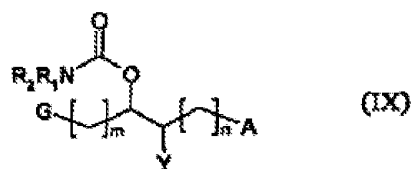
(continuação)

Estrutura	IUPAC
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-pirrolidino-1-carboxílico
	Éster 1-fenil-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico
	Éster 1-(4-benziloxi-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(4-benziloxi-fenil)-2-tetrazol-1-il-etílico do ácido carbâmico
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido metil-carbâmico
	Éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido metil-carbâmico
	Éster 1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico
	Éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico

Lisboa, 19 de Dezembro de 2013

REIVINDICAÇÕES

1. Um azol de fórmula:



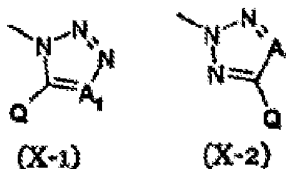
ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis, em que, G é um anel selecionado do grupo que consiste em piperonilo, indanilo, naftilo, fenilo e fenoximetilo, anel esse que pode ser substituído com um ou mais substituintes idênticos ou diferentes selecionados do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halogénio, alcóxido contendo 1 a 8 átomos de carbono, tioalcoxi contendo 1 a 8 átomos de carbono, hidroxil, perfluoroalquilo, fenoxil, fenilalquiloxil de 1 a 8 átomos de carbono ou fenoxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, em que a porção fenilo do fenoxil, fenoxialquilo e fenilalquiloxil não é substituída ou é substituída com um grupo amino, amino mono ou dissustituído com alquilos de 1 a 8 átomos de carbono, amido, sulfonamido, nitro, carboxilo ou perfluoroalquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

m é um número inteiro de 0 a 6;

Y é selecionado do grupo que consiste em hidrogénio, halogénio e alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

n é um número inteiro de 0 a 6;

A é um grupo azol representado pelas fórmulas estruturais (X-1) ou (X-2) seguintes:

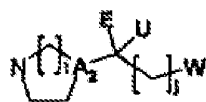


em que A₁ é selecionado do grupo que consiste num átomo de azoto e num CH;

Q é selecionado do grupo que consiste em hidrogénio, perfluoroalquilo, halogénio, amino, alquilamino mono ou dissustituído com um alquilo contendo 1 a 8 átomos de carbono, amido, alquilo linear ou ramificado de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, arilalquilo, morfolino, piperidino, pirrolidino, tioalcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, benziltio, tienilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, estirilo, carboxílico, piridilo, fenilo não substituído e fenilo substituído com um ou mais substituintes idênticos ou diferentes selecionados do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, arilalquilo, halogénio, alcoxi contendo 1 a 8 átomos de carbono, fenoxi, amino, amino mono ou dissustituído com um alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, nitro, hidroxí, tioalcoxi, furanilo, sulfonamido ou perfluoroalquilo;

R₁ e R₂ são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogénio, C(=O)NH₂, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo não substituído ou substituído, e fenilalquilo de 1 a 8 átomos de carbono não substituído ou substituído, ou quando tomados conjuntamente com o azoto a eles ligado formam um anel

imidazol, piperazina ou fenilpiperazina ou anel amina cíclico representado pela fórmula estrutural (XI) seguinte:



(XI)

em que A_2 é selecionado do grupo que consiste num átomo de azoto e num átomo de carbono;

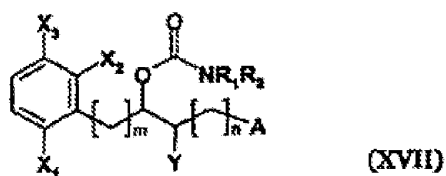
E e U são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogénio, hidroxí e O-carbamoílo ou quando tomados conjuntamente formam um grupo oxo;

W é selecionado de um anel que consiste em piperonilo, indanilo, naftilo, tetrazolilo, triazolilo, piridilo e fenilo, anel esse que pode ser substituído com um ou mais substituintes idênticos ou diferentes selecionados do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halogénio, alcoxi contendo 1 a 8 átomos de carbono, tioalcoxi contendo 1 a 8 átomos de carbono, fenoxi, fenilalquiloxi de 1 a 8 átomos de carbono, feniloxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, em que a porção fenilo do fenoxi, fenilalquiloxi e fenoxialquilo não é substituída ou é substituída com um grupo amino, amino mono ou dissustituído com um alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amido, sulfonamido, nitro, carboxilo, hidroxí, ou perfluoroalquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

j é um número inteiro de 0 a 4; e

t é um número inteiro de 0 a 4.

2. O azol da reivindicação 1, em que o referido composto tem a fórmula:



em que X_1 é selecionado do grupo que consiste num alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halogénio, alcoxi contendo 1 a 8 átomos de carbono, tioalcoxi contendo 1 a 8 átomos de carbono, hidroxí, fenoxi, fenilalquiloxi de 1 a 8 átomos de carbono, fenoxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, em que a porção fenilo do fenoxi, fenilalquiloxi e fenoxialquilo não é substituída ou é substituída com um grupo amino, amino mono ou dissustituído com um alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amido, sulfonamido, nitro, carboxilo ou perfluoroalquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

X_2 e X_3 podem ser iguais ou diferentes um do outro, e são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halogénio, alcoxi contendo 1 a 8 átomos de carbono, tioalcoxi contendo 1 a 8 átomos de carbono, hidroxí, fenoxi, fenilalquiloxi de 1 a 8 átomos de carbono, fenoxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, em que a porção fenilo do fenoxi, fenilalquiloxi e fenoxialquilo não é substituída ou é substituída com um grupo amino, amino mono ou dissustituído com um alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amido,

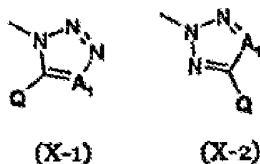
sulfonamido, nitro, carboxilo ou perfluoroalquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

m é um número inteiro de 0 a 6;

Y é selecionado do grupo que consiste em hidrogénio e um alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

n é um número inteiro de 0 a 6;

A é um grupo azol representado pela fórmula estrutural (X-1) ou (X-2) seguinte:



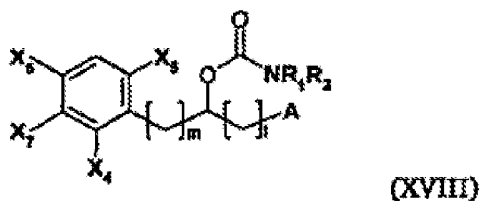
em que A_1 é selecionado do grupo que consiste num átomo de azoto e num CH;

Q é tal como definido acima; e

R_1 e R_2 são tais como definido acima; ou

seus sais farmacologicamente aceitáveis.

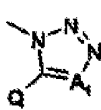
3. O azol da reivindicação 1, em que o referido composto tem a fórmula:



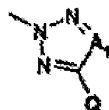
em que X_4 e X_6 são independentemente selecionados do grupo que consiste num alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halogénio, alcoxi contendo 1 a 8 átomos de carbono, tioalcoxi contendo 1 a 8 átomos de carbono, hidroxí, fenoxi, fenilalquiloxi de 1 a 8 átomos de carbono, fenoxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, em que a porção fenilo do fenoxi, fenilalquiloxi e fenoxialquilo não é substituída ou é substituída com um grupo amino, amino mono ou dissustituído com um alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amido, sulfonamido, nitro, carboxilo ou perfluoroalquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

X_5 e X_7 podem ser iguais ou diferentes um do outro, e são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halogénio, alcoxi contendo 1 a 8 átomos de carbono, tioalcoxi contendo 1 a 8 átomos de carbono, hidroxí, fenoxi, fenilalquiloxi de 1 a 8 átomos de carbono, fenoxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, em que a porção fenilo do fenoxi, fenilalquiloxi e fenoxialquilo não é substituída ou é substituída com um grupo amino, amino mono ou dissustituído com um alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amido, sulfonamido, nitro, carboxilo ou perfluoroalquilo de 1 a 8 átomos de carbono; m é um número inteiro de 0 a 6; l é um número inteiro de 1 a 6;

A é um grupo azol representado pelas fórmulas estruturais (X-1) ou (X-2) seguintes:



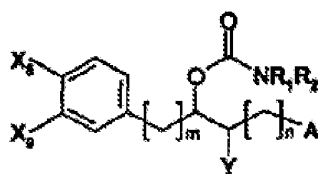
(X-1)



(X-2)

em que A_1 é selecionado do grupo que consiste num átomo de azoto e num CH; e Q, R_1 e R são tais como definido acima.

4. O azol da reivindicação 1, em que o referido composto tem a fórmula:



(XIX)

em que X_8 e X_9 são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halogénio, alcoxi contendo 1 a 8 átomos de carbono, tioalcoxi contendo 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi, fenoxi, fenilalquiloxi, fenoxialquilo, em que a porção fenilo do fenoxi, fenilalquiloxi e fenoxialquilo não é substituída ou é substituída com um grupo amino, amino mono ou dissustituído com um alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amido, sulfonamido, nitro, carboxilo ou perfluoroalquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

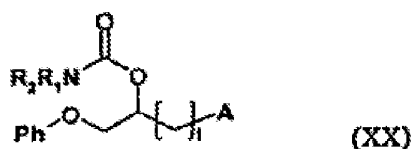
m é um número inteiro de 0 a 6;

Y é selecionado do grupo que consiste em hidrogénio e um alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

n é um número inteiro de 0 a 6; e

A, R₁ e R₂ são tais como definido acima.

5. O azol da reivindicação 1, em que o referido composto tem a fórmula:

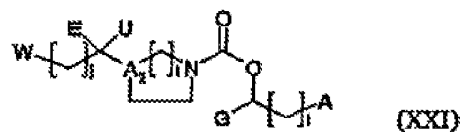


em que Ph é fenilo, piperonilo, indanilo ou naftilo, que pode ser substituído com um ou mais substituintes idênticos ou diferentes selecionados do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halogénio, alcoxi contendo 1 a 8 átomos de carbono, tioalcoxi contendo 1 a 8 átomos de carbono, fenoxi, fenilalquiloxi de 1 a 8 átomos de carbono, fenoxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, em que a porção fenilo do fenoxi, fenilalquiloxi e fenoxialquilo não é substituída ou é substituída com um grupoamino, amino mono ou dissustituído com um alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amido, sulfonamido, nitro, carboxilo, hidroxil ou perfluoroalquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

l é um número inteiro de 1 a 6; e

A, R₁ e R₂ são tais como definido acima.

6. O azol da reivindicação 1, em que o referido composto tem a fórmula:

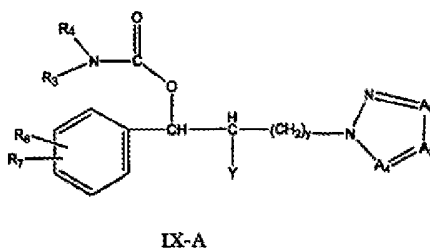


em que E, U, W, A₂, A, G, j e t são tais como definido acima e

l é um número inteiro de 1 a 4;

e seus sais farmaceuticamente úteis.

7. O azol da reivindicação 1, em que o referido composto tem a fórmula:

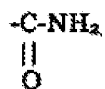


em que Y é tal como definido acima;

A₃, A₄ e A₅ são independentemente selecionados do grupo que consiste em CH ou N, em que pelo menos um dos substituintes A₃, A₄ e A₅ é um CH e pelo menos um dos outros substituintes A₃, A₄ e A₅ é um N;

R₆ e R₇ são selecionados do grupo que consiste em hidrogénio, halogénio, perfluoroalquilo, alquilo com 1 a 8 átomos de carbono, tioalcoxi contendo 1 a 8 átomos de carbono;

R₃ e R₄ são um alquilo ou um hidrogénio,



ou tomados conjuntamente com o átomo de azoto a eles ligado formam um anel imidazol, ou fenilpiperazina; ou y é um número inteiro de 0 a 4.

8. O azol da reivindicação 7, em que um dos substituintes A₃, A₄ e A₅ é um CH e os outros são N.

9. O azol da reivindicação 8, em que R₆ e R₇ são independentemente hidrogénio, halogénio ou perfluoroalquilo.

10. O azol da reivindicação 9, em que o referido composto é o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

11. O azol da reivindicação 10, em que o referido composto é o éster (R)-(+)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico isento do seu enantiómero (S), e em que o referido enantiómero (R) está presente numa extensão de pelo menos 95%.

12. O azol da reivindicação 10, em que o referido composto é o éster (S)-(-)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico isento do seu enantiómero (R), e em que o referido enantiómero (S) está presente numa extensão de pelo menos 95%.

13. O azol da reivindicação 9, em que o referido composto é o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido metil-carbâmico.

14. O azol da reivindicação 13, em que o referido composto é o éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido metil-carbâmico isento do seu enantiómero (S), e em que o referido enantiómero (R) está presente numa extensão de pelo menos 95%.

15. O azol da reivindicação 13, em que o referido composto é o éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido metil-carbâmico isento do seu enantiómero (R), e em que o referido enantiómero (S) está presente numa extensão de pelo menos 95%.

16. O azol da reivindicação 9, em que o referido composto é o éster 1-(2,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

17. O azol da reivindicação 16, em que o referido composto é o éster (R)-1-(2,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico isento do seu enantiómero (S), e em que o referido enantiómero (R) está presente numa extensão de pelo menos 95%.

18. O azol da reivindicação 16, em que o referido composto é o éster (S)-1-(2,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico isento do seu enantiómero (R), e em que o referido enantiómero (S) está presente numa extensão de pelo menos 95%.

19. O azol da reivindicação 9, em que o referido composto é o éster 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

20. O azol da reivindicação 19, em que o referido composto é o éster (R)-1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico isento do seu enantiómero (S), e em que o referido enantiómero (R) está presente numa extensão de pelo menos 95%.

21. O azol da reivindicação 19, em que o referido composto é o éster (S)-1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico isento do seu enantiómero (R), e em que o referido enantiómero (S) está presente numa extensão de pelo menos 95%.

22. O azol da reivindicação 9, em que o referido composto é o éster 1-(2,6-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

23. O azol da reivindicação 9, em que o referido composto é o éster 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-propílico do ácido carbâmico.

24. O azol da reivindicação 7, em que um dos substituintes A_3 , A_4 e A_5 é um N e os outros são CH.

25. O azol da reivindicação 24, em que R_6 e R_7 são independentemente hidrogénio, halogénio ou perfluoroalquilo.

26. O azol da reivindicação 25, em que o referido composto é o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

27. O azol de acordo com a reivindicação 26, em que o referido composto é o éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-

[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico isento do seu enantiómero (S), e em que o referido enantiómero (R) está presente numa extensão de pelo menos 95%.

28. O azol de acordo com a reivindicação 26, em que o referido composto é o éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico isento do seu enantiómero (R), e em que o referido enantiómero (S) está presente numa extensão de pelo menos 95%.

29. O azol da reivindicação 25, em que o referido composto é o éster 1-(2,4-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-1-il-etílico do ácido carbâmico.

30. O azol de acordo com a reivindicação 29, em que o referido composto é o éster (R)-1-(2,4-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico isento do seu enantiómero (S), e em que o referido enantiómero (R) está presente numa extensão de pelo menos 95%.

31. O azol de acordo com a reivindicação 29, em que o referido composto é o éster (S)-1-(2,4-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico isento do seu enantiómero (R), e em que o referido enantiómero (S) está presente numa extensão de pelo menos 95%.

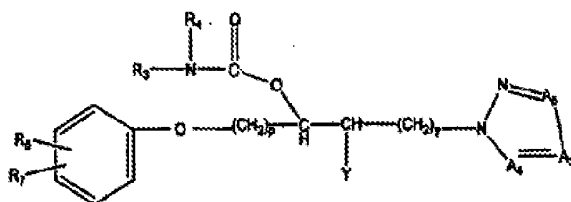
32. O azol da reivindicação 25, em que o referido composto é o éster 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico.

33. O azol de acordo com a reivindicação 32, em que o referido composto é o éster (R)-1-(3,4-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico isento do

seu enantiómero (S), e em que o referido enantiómero (R) está presente numa extensão de pelo menos 95%.

34. O azol de acordo com a reivindicação 32, em que o referido composto é o éster (S)-1-(3,4-dicloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido carbâmico isento do seu enantiómero (R), e em que o referido enantiómero (S) está presente numa extensão de pelo menos 95%.

35. O azol da reivindicação 1, em que o referido composto tem a fórmula:



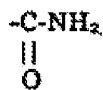
IX-B

em que Y é tal como definido acima;

A₃, A₄ e A₅ são independentemente selecionados do grupo que consiste em CH ou N, em que pelo menos um dos substituintes A₃, A₄ e A₅ é um CH e pelo menos um dos outros substituintes A₃, A₄ e A₅ é um N;

R₆ e R₇ são selecionados do grupo que consiste em hidrogénio, halogénio, perfluoroalquilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, tioalcoxi;

R₃ e R₄ são alquilo ou hidrogénio,



ou tomados conjuntamente

com o átomo de azoto a eles ligado formam um anel imidazol ou fenilpiperazina; y é um número inteiro de 0 a 4; e p é um número inteiro de 0 a 1.

36. O azol da reivindicação 35, em que R_6 e R_7 são independentemente hidrogénio, halogénio ou perfluoroalquilo.

37. O azol da reivindicação 36, em que o referido é o éster 2-(3,4-dicloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetiletílico do ácido carbâmico.

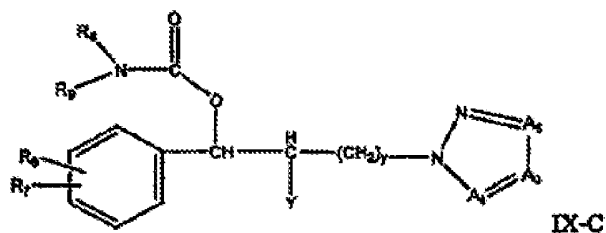
38. O azol da reivindicação 36, em que o referido composto é o éster 2-(2-cloro-fenoxi)-1-tetrazol-2-ilmetiletílico do ácido carbâmico.

39. O azol da reivindicação 35, em que um dos substituintes A_3 , A_4 e A_5 é N e os outros são CH.

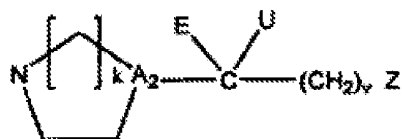
40. O azol da reivindicação 39, em que R_6 e R_7 são independentemente hidrogénio, halogénio ou perfluoroalquilo.

41. O azol da reivindicação 40, em que o referido composto é o éster 2-(2,4-dicloro-fenoxi)-1-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-etílico do ácido carbâmico.

42. O azol da reivindicação 1, em que o referido composto é:



em que R_8 e R_9 tomados conjuntamente com o átomo de azoto a eles ligado formam um substituinte de fórmula:



em que E, U, e A_2 são tais como definido acima;

k e v são números inteiros de 0 a 1;

Z é um fenilo, fenoxi, alquilo ou fenilalquiloxi substituído, em que a porção fenilo do referido substituinte não é substituída ou é substituída com um a três substituintes selecionados do grupo que consiste num halogénio, alquilo, perfluoroalquilo ou alcoxi C_{1-8} ;

A_3 , A_4 e A_5 são independentemente selecionados do grupo que consiste em CH ou N, em que pelo menos um dos substituintes A_3 , A_4 e A_5 é CH e pelo menos um dos outros substituintes A_3 , A_4 e A_5 é um N;

Y é um hidrogénio, halogénio ou alquilo;

y é um número inteiro de 0 a 1;

R₆ e R₇ são selecionados do grupo que consiste em hidrogénio, halogénio, perfluoroalquilo, tioalcoxi C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈ e alquilo C₁₋₈; ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

43. O azol da reivindicação 42, em que um dos substituintes A₃, A₄ e A₅ é um CH e os outros são N.

44. O azol da reivindicação 43, em que R₆ e R₇ são independentemente hidrogénio, halogénio ou perfluoroalquilo.

45. O azol da reivindicação 44, em que o referido composto é o éster 1-(2,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico.

46. O azol da reivindicação 44, em que o referido composto é o éster 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(3,4-dicloro-benzil)-piperidino-1-carboxílico.

47. O azol da reivindicação 44, em que o referido composto é o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-piperidino-1-carboxílico.

48. O azol da reivindicação 44, em que o referido composto é o éster 1-(2,5-diclorofenil)-2-tetrazol-2-il-etílico do ácido 3-fenetil-pirrolidino-1-carboxílico.

49. O azol da reivindicação 42, em que um dos substituintes A₃, A₄ e A₅ é um N e os outros são CH.

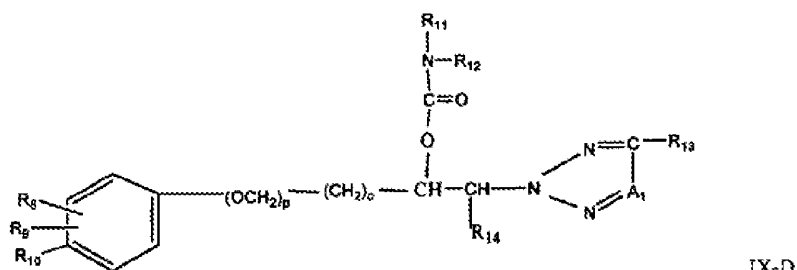
50. O azol da reivindicação 49, em que R_6 e R_7 são independentemente hidrogénio, halogénio, perfluoroalquilo.

51. O azol da reivindicação 50, em que o referido composto é o éster 1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico.

52. O azol de acordo com a reivindicação 51, em que o referido composto é o éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico isento do seu enantiómero (S), e em que o referido enantiómero (R) está presente numa extensão de pelo menos 95%.

53. O azol de acordo com a reivindicação 51, em que o referido composto é o éster (S)-1-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etílico do ácido 4-benzil-piperidino-1-carboxílico isento do seu enantiómero (R), e em que o referido enantiómero (S) está presente numa extensão de pelo menos 95%.

54. O composto da reivindicação 1 de fórmula:

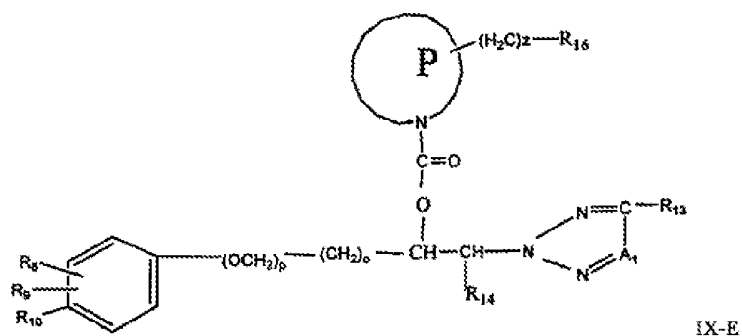


em que A_1 é tal como definido acima; R_8 e R_9 são hidrogénio, halogénio, alquilo C_{1-8} , hidroxí, trifluorometilo, amino, mono ou dialquilamino (C_{1-8}), nitro, ou R_8 e R_9 quando substituídos em átomos de carbono adjacentes e quando R_{10} é um hidrogénio, podem ser tomados conjuntamente para formar um anel cicloalquilo (C_{1-8}), fenilo ou heterocicloalquilo (C_{1-8}); R_{10} é fenoxi, fenilalcoxi, hidrogénio, cicloalquilo C_{1-8} , halogénio, hidroxí, alquilo C_{1-8} , nitro, trifluorometilo mono ou dialquilamino (C_{1-8}) ou amino; R_{11} é um hidrogénio, alquilo C_{1-8} , fenilo ou fenilalquilo C_{1-8} em que o grupo fenilo pode ser não substituído ou mono ou dissustituído com um alquilo C_{1-8} , hidroxí, ou halo; R_{12} é um hidrogénio ou um alquilo C_{1-8} , ou R_{12} tomado conjuntamente com R_{11} e o átomo de azoto a eles ligado formam um anel heteroaromático de 4 a 6 membros que contém no máximo 3 átomos hétero adicionais de azoto; R_{14} é um hidrogénio, aminocarbonilo ou alquilo C_{1-8} ; R_{13} é um hidrogénio, alquilo C_{1-8} , amino, mono ou dialquilamino (C_{1-8}) heteroaromático, aminocarbonilo ou fenilo, em que o grupo fenilo pode ser não substituído ou mono ou dissustituído com um alquilo C_{1-8} , hidroxí, ou halo; e o e p são números inteiros de 0 a 1.

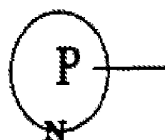
55. O composto da reivindicação 54 em que p é 0 e o é 1.

56. O composto da reivindicação 54 em que o é 0 e p é 1.

57. O composto da reivindicação 1, em que o referido composto tem a fórmula:



em que



é um anel heterocicloalquílico de 4 a 6 membros, que contém no máximo um átomo hétero adicional de azoto;

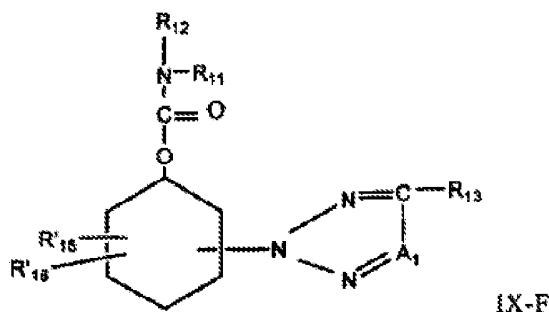
A₁ é tal como definido acima; R₈ e R₉ são hidrogénio, halogénio, alquilo C₁₋₈, hidroxilo, trifluorometilo, amino, mono ou dialquil(C₁₋₈)amino, nitro ou R₈ e R₉ quando substituídos em átomos de carbono adjacentes e quando R₁₀ é um hidrogénio podem ser tomados conjuntamente para formar um anel cicloalquilo C₁₋₈, fenilo ou heterocicloalquilo C₁₋₈; R₁₀ é fenoxi, fenilalcoxi, hidrogénio, halogénio, hidroxilo, alquilo C₁₋₈, nitro, trifluorometilo, mono ou dialquil(C₁₋₈)amino ou amino; R₁₄ é hidrogénio, aminocarbonilo, ou um alquilo C₁₋₈; R₁₃ é hidrogénio, alquilo C₁₋₈, amino, mono ou dialquil(C₁₋₈)amino heteroaromático, aminocarbonilo ou fenilo, em que o grupo fenilo pode ser não substituído ou mono ou dissustituído com um alquilo C₁₋₈, hidroxilo, ou halo; e o, z e p são números inteiros de 0 a 1; R₁₆ é um fenilo, fenilcarbonilo, um anel heteroaromático de cinco ou seis membros que

contém de 1 a 4 heteroátomos nitro, em que os referidos anéis fenilo e heteroaromáticos podem ser não substituídos ou mono ou dissustituídos com hidroxí, hidroxialquilo C₁₋₈, halogénio, fenilo ou trifluorometilo.

58. O composto da reivindicação 57, em que o é 0 e p é igual a 1.

59. O composto da reivindicação 57, em que p é 0 e o é 0.

60. Um composto de azol de fórmula:



em que A₁ é seleccionado do grupo que consiste num átomo de azoto e um CH; R₁₁ é um hidrogénio, alquilo C₁₋₈, aminocarbonilo, fenilo ou fenilalquilo C₁₋₈, em que o grupo fenilo pode ser não substituído ou mono ou dissustituído com um alquilo C₁₋₈, hidroxí, halo, cicloalquilo C₁₋₈; R₁₂ é um hidrogénio ou um alquilo C₁₋₈; ou R₁₂ tomado conjuntamente com R₁₁ e o átomo de azoto a eles ligado formam um anel heteroaromático de 4 a 6 membros que contém no máximo 3 átomos hétero adicionais de azoto; R₁₃ é um hidrogénio, amino, mono ou dialquil(C₁₋₈)amino heteroaromático, aminocarbonilo ou fenilo, em que o grupo fenilo pode ser não

substituído ou mono ou dissubstituído com um alquilo C₁₋₈, hidroxí, ou halo; e R'₁₅ e R'₁₆, quando tomados conjuntamente com os átomos de carbono a eles ligados formam um anel cicloalquilo ou fenilo que pode ser não substituído ou substituído com um halo, alquilo C₁₋₈, hidroxí, halogénio ou trifluorometilo.

61. Uma composição farmacêutica para tratar perturbações do sistema nervoso central, que compreende como ingrediente ativo uma quantidade eficaz, para tratar perturbações do sistema nervoso central, de um composto de fórmula estrutural geral (IX) tal como definido na reivindicação 1, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

62. Uma composição farmacêutica para tratar perturbações do sistema nervoso central, que compreende como ingrediente ativo uma quantidade eficaz, para tratar perturbações do sistema nervoso central, de um composto de fórmula estrutural geral (XVII) tal como definido na reivindicação 2, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

63. Uma composição farmacêutica para tratar perturbações do sistema nervoso central, que compreende como ingrediente ativo uma quantidade eficaz, para tratar perturbações do sistema nervoso central, de um composto de fórmula estrutural geral (XVIII) tal como definido na reivindicação 3, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

64. Uma composição farmacêutica para tratar perturbações do sistema nervoso central, que compreende como ingrediente ativo uma quantidade eficaz, para tratar perturbações do sistema nervoso central, de um composto de fórmula

estrutural geral (XIX) tal como definido na reivindicação 4, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

65. Uma composição farmacêutica para tratar perturbações do sistema nervoso central, que compreende como ingrediente ativo uma quantidade eficaz, para tratar perturbações do sistema nervoso central, de um composto de fórmula estrutural geral (XX) tal como definido na reivindicação 5, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

66. Uma composição farmacêutica para tratar perturbações do sistema nervoso central, que compreende como ingrediente ativo uma quantidade eficaz, para tratar perturbações do sistema nervoso central, de um composto de fórmula estrutural geral (XXI) tal como definido na reivindicação 6, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

67. A composição farmacêutica da reivindicação 61, em que as perturbações do sistema nervoso central são a ansiedade, depressão, convulsões, epilepsia, enxaquecas, transtorno bipolar, consumo de drogas, tabagismo, ADHD, obesidade, perturbações do sono, acidente vascular cerebral, dores neuropáticas, déficit cognitivo, neurodegenerescência e espasmos musculares.

68. A composição farmacêutica da reivindicação 62, em que as perturbações do sistema nervoso central são a ansiedade, depressão, convulsões, epilepsia, enxaquecas, transtorno bipolar, consumo de drogas, tabagismo, ADHD, obesidade, perturbações do sono, acidente vascular cerebral, dores neuropáticas, déficit cognitivo, neurodegenerescência e espasmos musculares.

69. A composição farmacêutica da reivindicação 63, em que as perturbações do sistema nervoso central são a ansiedade, depressão, convulsões, epilepsia, enxaquecas, transtorno bipolar, consumo de drogas, tabagismo, ADHD, obesidade, perturbações do sono, acidente vascular cerebral, dores neuropáticas, défice cognitivo, neurodegenerescência e espasmos musculares.

70. A composição farmacêutica da reivindicação 64, em que as perturbações do sistema nervoso central são a ansiedade, depressão, convulsões, epilepsia, enxaquecas, transtorno bipolar, consumo de drogas, tabagismo, ADHD, obesidade, perturbações do sono, acidente vascular cerebral, dores neuropáticas, défice cognitivo, neurodegenerescência e espasmos musculares.

71. A composição farmacêutica da reivindicação 65, em que as perturbações do sistema nervoso central são a ansiedade, depressão, convulsões, epilepsia, enxaquecas, transtorno bipolar, consumo de drogas, tabagismo, ADHD, obesidade, perturbações do sono, acidente vascular cerebral, dores neuropáticas, défice cognitivo, neurodegenerescência e espasmos musculares.

72. A composição farmacêutica da reivindicação 66, em que as perturbações do sistema nervoso central são a ansiedade, depressão, convulsões, epilepsia, enxaquecas, transtorno bipolar, consumo de drogas, tabagismo, ADHD, obesidade, perturbações do sono, acidente vascular cerebral, dores neuropáticas, défice cognitivo, neurodegenerescência e espasmos musculares.

Lisboa, 19 de Dezembro de 2013

RESUMO

COMPOSTOS DE AZOL NEUROTERAPÊUTICOS

Descrevem-se compostos de azol que contêm um grupo carbamoílo e seus sais farmacologicamente úteis. Os compostos são anticonvulsivos eficazes, que são utilizados no tratamento de perturbações do sistema nervoso central, especialmente tais como a ansiedade, depressão, convulsões, epilepsia, enxaquecas, transtorno bipolar, consumo de drogas, tabagismo, ADHD, obesidade, perturbações do sono, dores neuropáticas, acidente vascular cerebral, déficit cognitivo, neurodegenerescência, acidente vascular cerebral e espasmos musculares.