

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 96.042

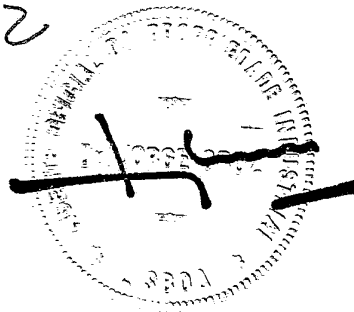
REQUERENTE: GLAXO GROUP LIMITED, britânica, industrial, em Clarges House, 6/12, Clarges Street, London, W1Y 8DH, INGLATERRA

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE BENZOFURANO"

INVENTORES: BARRY CLIVE ROSS; DAVID MIDDLEMISS;
DAVID IAN CARTER SCOPES; TORQUIL IAIN
MACLEAN JACK; KEVIN STUART CARDWELL e
MICHAEL DENNIS DOWLE

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883. 1 de Dezembro de 1989; 22 de Dezembro de 1989; 18 de Maio de 1990 e 6 de Setembro de 1990, sob os Nos. 89 27277.7; 89 29071.2; 90 11186.5 e 90 19436.6 no REINO UNIDO

96.042



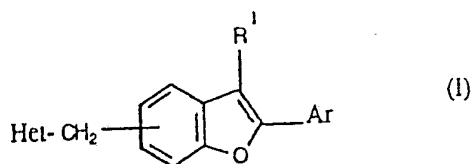
GLAXO GROUP LIMITED

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE BENZOFURANO"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVAResumo

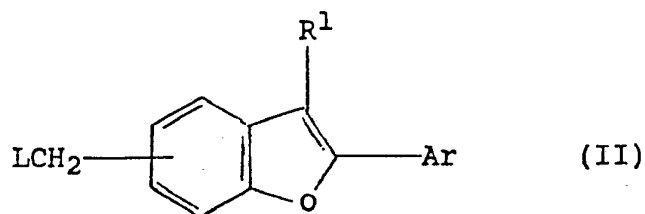
O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de compostos de fórmula de estrutura geral (I):



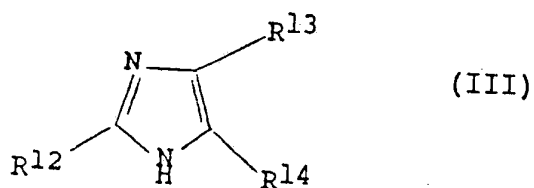
ou de um seu sal ou solvato ou de um éster não tóxico metabolicamente lábil, fisiologicamente aceitáveis, em que R^1 representa, por exemplo, hidrogénio, halogénio ou alquilo C_{1-6} ; Ar representa um grupo fenilo adequadamente substituído; e Het representa um grupo imidazolilo ligado em N facultativamente substituído.

Os compostos podem ser utilizados no tratamento ou profilaxia da hipertensão e doenças associadas com desordens cognitivas.

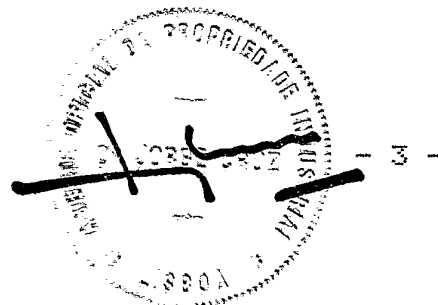
O referido processo consiste, por exemplo, na reacção de um benzofurano de fórmula de estrutura geral (II):



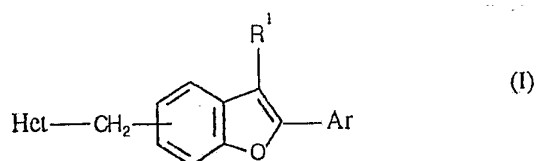
em que L representa um grupo separável, com um imidazole de fórmula de estrutura geral (III):



em que R^{12} representa, por exemplo, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , e R^{13} e R^{14} representam, por exemplo, hidrogénio ou ciano, seguida, se necessário, pela remoção de qualquer grupo de protecção presente.



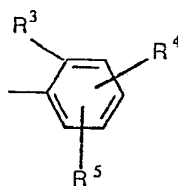
Este invento refere-se a derivados de benzofurano, a processos para a sua preparação e às composições farmacêuticas que os contêm. De acordo com um primeiro aspecto do invento proporciona-se um composto de fórmula de estrutura geral (I):



ou um seu sal ou solvato (e.g. hidrato) ou um seu éster metabolicamente lábil, fisiologicamente aceitável, em que

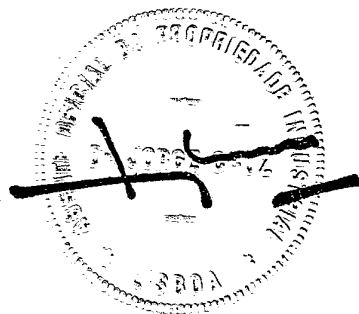
R^1 representa um átomo de hidrogénio ou um átomo de halogénio ou um grupo escolhido de entre alquilo C_{1-6} , alcenilo C_{2-6} , fluoroalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $-CHO$, $-CO_2H$ ou $-COR^2$;

Ar representa o grupo



R^2 representa um grupo escolhido de entre alquilo C_{1-6} , alcenilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} ou o grupo $-NR^{10}R^{11}$;

R^3 representa um grupo escolhido de entre $-CO_2H$, $-NHSD_2CF_3$ ou um grupo tetrazolilo ligado em C;



R^4 e R^5 , que podem ser iguais ou diferentes, representam cada um independentemente um átomo de hidrogénio ou um átomo de halogéneo ou um grupo alquilo C_{1-6} ;

Het representa um grupo imidazolilo ligado em N facultativamente substituído na posição 2 por um grupo alquilo C_{1-6} , alcenilo C_{2-6} ou alquiltio C_{1-6} , sendo o grupo imidazolilo facultativamente substituído nas posições 4 e 5 por um ou dois outros substituintes escolhidos de entre um átomo de halogéneo ou de um grupo escolhido de entre ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , alcenilo C_{2-6} , fluoroalquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_m R^6$, $-(CH_2)_n COR^7$ ou $-(CH_2)_p NR^8 COR^9$;

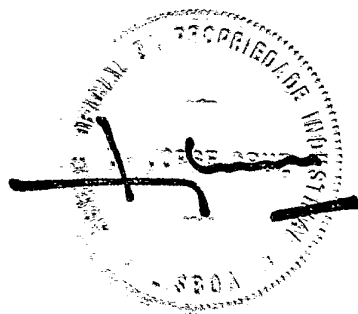
R^6 representa um grupo hidroxí ou alcoxi C_{1-6} ;

R^7 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo escolhido de entre hidroxí, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , fenilo, fenoxi ou o grupo $NR^{10}R^{11}$;

R^8 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-6} ;

R^9 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo escolhido de entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , fenilo, fenoxi ou o grupo $NR^{10}R^{11}$;

R^{10} e R^{11} , que podem ser iguais ou diferentes, representam independentemente um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-4} ou $NR^{10}R^{11}$ forma um anel heterocíclico saturado que tem 5 ou 6 membros no anel e pode facultativamente conter no anel um átomo de oxigénio;



m representa um inteiro desde 1 até 4, preferivelmente 1 ou 2, especialmente 1;

n representa um inteiro desde 0 até 4, preferivelmente 0, 1 ou 2, especialmente 0 ou 1; e

p representa um inteiro desde 1 até 4, preferivelmente 1 ou 2.

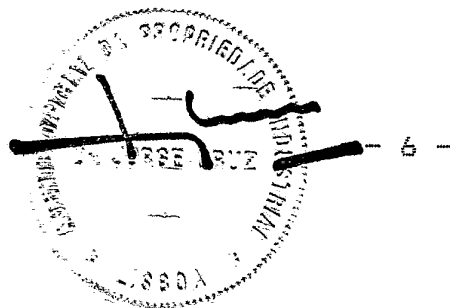
Sempre que puderem existir isômeros ópticos, a fórmula de estrutura geral (I) pretende cobrir todos os enanteômeros, diastereômeros e as suas misturas incluindo racematos. Os compostos que contêm uma ou duas ligações duplas podem existir na configuração cis ou trans.

O invento também inclui dentro do seu âmbito e alcance os solvatos, especialmente os hidratos dos compostos de fórmula de estrutura geral (I).

Dentro da definição anterior o termo "alquilo" ou "alcoxi", como grupo ou parte de um grupo, significa que o grupo é de cadeia linear ou ramificada. O termo "alcenilo", como grupo ou parte de um grupo, significa que o grupo é de cadeia linear ou ramificada e contém, pelo menos, uma dupla ligação carbono-carbono.

O termo "halogéneo" significa um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo.

O termo "fluoroalquilo C₁₋₆" significa um grupo alquilo C₁₋₆ em que um ou mais átomos de hidrogénio foram substituídos por um átomo de flúor, por exemplo, -CH₂CF₃. São particularmente preferidos os grupos "perfluoroalquilo C₁₋₃" que significam um grupo alquilo C₁₋₃ completamente fluorado, i.e. um grupo

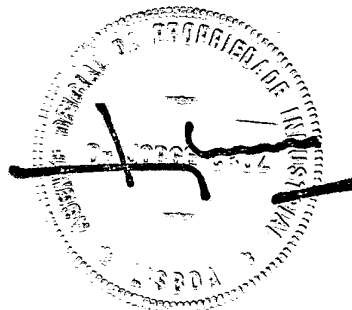


trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo ou heptafluoroisopropilo.

Dentro da definição anterior, quando $-NR^{10}R^{11}$ representa um anel heterocíclico saturado, este contém 5 ou 6 membros no anel, um dos quais pode ser um átomo de oxigénio. Os grupos heterocíclicos adequados são grupos pirrolidino, piperidino ou morfolino.

Uma classe preferida de compostos de fórmula de estrutura geral (I) é aquela em que o grupo Het é substituído na posição 2 por um átomo de hidrogénio ou um alquilo C_{1-5} , especialmente um grupo alquilo C_{3-5} ou um grupo alcenilo C_{3-5} . São particularmente preferidos os compostos em que o substituinte na posição 2 é um grupo etilo, n-propilo ou n-butilo, especialmente um grupo n-butilo. Convenientemente, o grupo alquilo C_{3-5} pode ser um grupo but-1-enilo.

Uma outra classe preferida de compostos de fórmula de estrutura geral (I) é aquela em que o grupo Het é facultativamente substituído por um ou dois outros substituintes escolhidos de entre um átomo de halogénio ou um grupo escolhido de entre alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_mR^6$ ou $-(CH_2)_nCOR^7$. Em particular, R^6 representa um grupo hidroxil ou alcoxi C_{1-6} e, preferivelmente, um grupo hidroxil, metoxil, etoxil, propoxil ou butoxil e, especialmente, um grupo hidroxil ou metoxil. R^7 , em particular, representa um átomo de hidrogénio ou um grupo hidroxil, alcoxi C_{1-6} ou $NR^{10}R^{11}$ (especialmente em que R^{10} e R^{11} , cada um independentemente, representam um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-4}) e, preferivelmente, um átomo de hidrogénio ou um grupo hidroxil, metoxil, etoxil, propoxil ou butoxil e, especialmente, um átomo de hidrogénio ou um grupo hidroxil ou metoxil, e m é 1 ou 2 e n é 0, 1 ou 2.



Nas encorporações particularmente preferidas do presente invento, os substituintes são escolhidos a partir de um átomo de cloro e de um grupo seleccionado a partir de $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CHO}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$ e $-\text{CONHCH}_3$.

Uma outra classe também preferida de compostos de fórmula de estrutura geral (I) é aquela em que o grupo R^1 representa um átomo de hidrogénio ou um átomo de halogéneo ou um grupo escolhido de entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ou fluoroalquilo C_{1-6} e, em particular, um átomo de hidrogénio ou um átomo de halogéneo ou um alquilo C_{1-3} . São especialmente preferidos os compostos em que R^1 é um átomo de bromo.

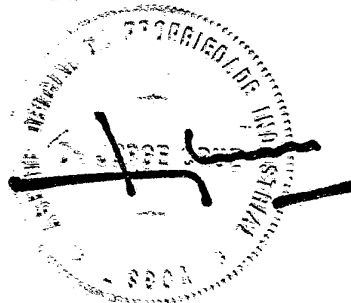
Convenientemente, nos compostos de fórmula de estrutura geral (I), o grupo Het-CH_2- é ligado nas posições 5 e 6 do anel de benzofurano e, especialmente, na posição 5.

Também convenientemente, nos compostos de fórmula de estrutura geral (I), o grupo R^3 pode ser o grupo $-\text{CO}_2\text{H}$ ou um grupo tetrazolilo ligado em C. Ainda convenientemente, nos compostos de fórmula de estrutura geral (I), os grupos R^4 e R^5 podem, cada um deles independentemente, representar um átomo de hidrogénio ou um átomo de halogéneo. Em particular, os grupos R^4 e R^5 representam, cada um deles, átomos de hidrogénio.

Os compostos particularmente preferidos do invento incluem:

5-[2-[3-bromo-5-[[2-butil-4-cloro-5-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il]metil]-2-benzofuranil]fenil]tetrazole;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxaldeído;



ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxílico;

5-[2-[3-bromo-5-[(2-butil-1H-imidazol-1-il)metil]-2-benzofuranil]fenil]-1H-tetrazole;

ácido 2-[3-bromo-5-[2-butil-4-cloro-5-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il]-2-benzofuranil]benzóico;

5-[2-[5-[[2-butil-4-cloro-5-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il]metil]-3-metil-2-benzofuranil]fenil]-1H-tetrazole;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo;

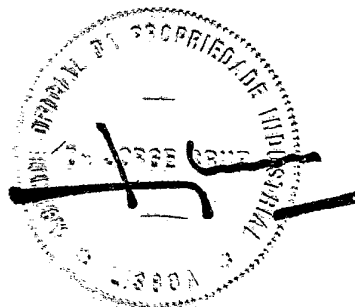
ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-but-1(E)-enil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxílico;

ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-cloro-2-propil-1H-imidazole-5-carboxílico;

ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-1H-imidazole-4,5-dicarboxílico;

5-[2-[3-bromo-5-[[2-butil-4-cloro-5-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il]-metil]-2-benzofuranil]fenil]-1H-tetrazole;

ácido 2-butil-4-cloro-1-[[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-3-(trifluorometil)-5-benzofuranil]metil]-1H-imidazole-5-carboxílico;



ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-benzofuran-5-il]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxílico, éster de (acetiloxi)metilo;

ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-benzofuran-5-il]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxílico, éster de 1-(acetiloxi)etilo;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxilato de 1-(etoxi-carboniloxi)etilo;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxilato de 2-metoxi-etilo;

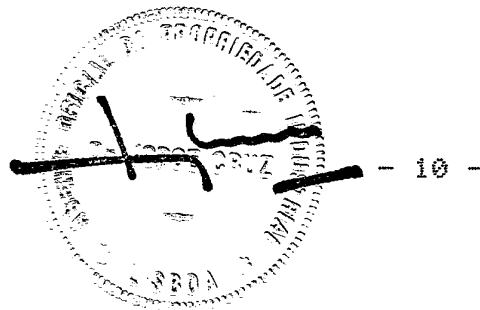
1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxamida;

1-[[1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazol-5-il]carbonil]pirrolidina;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-N-metil-1H-imidazole-5-carboxamida;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-N,N-dimetil-1H-imidazole-5-carboxamida;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-N-etil-1H-imidazole-5-carboxamida;



ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-cloro-2-etil-1H-imidazole-5-carboxílico;

ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-1H-imidazole-5-carboxílico;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-cloro-2-propil-N-metil-1H-imidazole-5-carboxamida;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-N-isopropil-1H-imidazole-5-carboxamida;

ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-iodo-1H-imidazole-5-carboxílico;

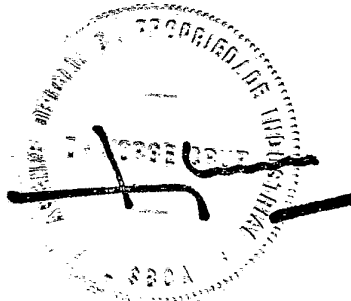
ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-trifluorometil-1H-imidazole-5-carboxílico;

ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-metil-1H-imidazole-5-carboxílico, hidrocloreto (1:1);

ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-acético;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-acetato de etilo;

ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(etoxicarbonil)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxílico;



Ácido 1-[[[3-bromo-2-(2-carboxifenil)-5-benzofuranil]metil]-
-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxílico;

[[1-[[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]-
metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-il]metil]carbamato de
metilo;

Ácido 1-[5-cloro-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]benzofuranil]-
metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxílico;

Ácido 1-[[[3-metoxi-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzo-
furanil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxílico;

1-[[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]me-
til]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxilato de 2-metoxi-
-1-metiletilo;

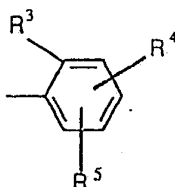
Ácido 1-[[[3-bromo-2-[2-[[[(trifluorometil)sulfonil]amino]fe-
nil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-
-carboxílico;

e os seus sais ou solvatos ou ésteres metabolicamente lábeis fi-
siologicamente aceitáveis.

De acordo com o primeiro aspecto do presente invento,
providencia-se também um composto de fórmula de estrutura geral
(I) anterior ou um seu sal ou solvato ou um seu éster metabólica-
mente lábil, fisiologicamente aceitável, em que

R¹ representa um átomo de hidrogénio ou um átomo de halogé-
nio ou um grupo escolhido de entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ ou
fluoroalquilo C₁₋₆;

Ar representa o grupo



R³ representa um grupo escolhido de entre -CO₂H, -NHSO₂CF₃ ou um grupo tetrazolilo ligado em C;

R⁴ e R⁵, cada um independentemente, representam um átomo de hidrogénio ou um átomo de halogéneo;

Het representa um grupo imidazolilo ligado em N facultativamente substituído na posição 2 por um grupo alquilo C₁₋₆ ou alce-
nilo C₂₋₆, sendo o grupo imidazolilo facultativamente substituído nas posições 4 e 5 por um ou dois outros substituintes escolhidos de entre um átomo de halogéneo ou de um grupo escolhido de entre alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mR⁶, -(CH₂)_nCOR⁷ ou -(CH₂)_pNR⁸COR⁹;

R⁶ representa um grupo hidroxí ou alcoxi C₁₋₆;

R⁷ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo escolhido de entre hidroxí, alcoxi C₁₋₆ ou o grupo NR¹⁰R¹¹;

R⁸ representa um átomo de hidrogénio;

R⁹ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo escolhido de entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ ou o grupo -NR¹⁰R¹¹;

R^{10} e R^{11} representam, cada um independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-4} ou $-NR^{10}R^{11}$ forma um anel heterocíclico pirrolidino;

m representa um inteiro desde 1 até 4;

n representa um inteiro desde 0 até 4; e

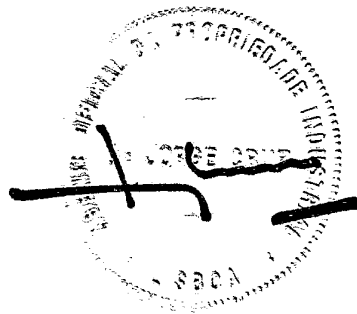
p representa um inteiro desde 1 até 4.

Os sais por adição de ácido fisiologicamente aceitáveis dos compostos de fórmula de estrutura geral (I) podem ser derivados de ácidos inorgânicos ou orgânicos. Exemplos destes sais incluem hidrocloreto, hidrobrometo, sulfato, fosfato, benzoato, metanossulfonato ou trifluoroacetato.

Os compostos podem também formar sais com bases adequadas. Exemplos destes sais são os de metal alcalino (e.g. sódio ou potássio), metal alcalino-terroso (e.g. cálcio ou magnésio), amónio e amónio substituído (e.g. dimetilamónio, trietilamónio, 2-hidroxietildimetilamónio, piperazínio, N,N-dimetilpiperazínio, tetralquilamónio, piperidínio, etilenodiamónio e colina).

Será apreciado que, para utilização farmacêutica, os sais referidos anteriormente serão fisiologicamente aceitáveis, mas os outros sais podem encontrar utilização, por exemplo, na preparação dos compostos de fórmula de estrutura geral (I) e dos seus sais fisiologicamente aceitáveis.

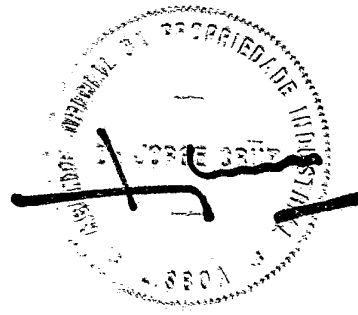
Será ainda apreciado que os compostos de fórmula de estrutura geral (I) podem ser modificados quimicamente na forma de compostos que in vivo (por exemplo, por ataque enzimático) produzirão os compostos progenitores de fórmula de estrutura



geral (I). Estas pró-drogas podem ser, por exemplo, derivados de ésteres metabolicamente lábeis fisiologicamente aceitáveis. Estes podem ser formados por esterificação, por exemplo de qualquer dos grupos ácido carboxílico no composto progenitor de fórmula de estrutura geral (I), com protecção anterior de quaisquer outros grupos reactivos presentes na molécula. Exemplos destes ésteres incluem ésteres de alquilo inferior (e.g. ésteres de metilo ou etilo), ésteres de alcenilo (e.g. ésteres de vinilo ou alquilo), ésteres de alcinilo (e.g. ésteres de etinilo ou propinilo), ésteres de alquiltioalquilo (e.g. ésteres de metiltiometo), ésteres de haloalquilo (e.g. ésteres de 2-iodoetilo ou 2,2,2-triclorometilo), ésteres de alcanciloxialquilo (e.g. ésteres de acetoximetilo, 2-acetoximetilo ou pivaloiloximetilo), ésteres de alcóxicarboniloxialquilo (e.g. ésteres de 1-etoxicarboniloxietilo ou 1-metoxicarboniloxietilo), ésteres de aróiloalquilo (e.g. ésteres de benzoiloximetilo ou 1-benzoiloxietilo), ésteres de aralquilo substituídos ou não substituídos (e.g. ésteres de benzilo ou 4-amidobenzilo), ésteres de aminoetilo substituídos ou não substituídos (e.g. ésteres de aminoalquilo ou 2-N,N-dimetilaminoetilo) ou ésteres de hidroxialquilo (e.g. ésteres de 2-hidroxietilo ou 2,3-di-hidroxipropilo).

Em aditamento aos derivados de éster anteriores o presente invento inclui dentro do seu âmbito e alcance os compostos de fórmula de estrutura geral (I) na forma de outros equivalentes fisiologicamente aceitáveis, i.e. compostos fisiologicamente aceitáveis que, à semelhança dos ésteres metabolicamente lábeis, são convertidos in vivo nos compostos progenitores de fórmula de estrutura geral (I).

De acordo com um segundo aspecto do presente invento, proporciona-se um composto de fórmula de estrutura geral (I), ou



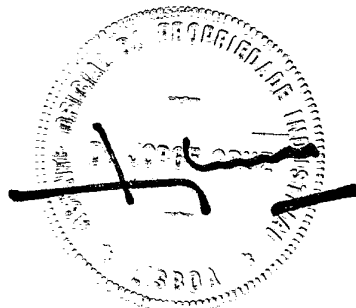
um seu sal ou solvato ou um seu éster metabolicamente lábil, fisiologicamente aceitável, para utilização em terapia.

Em particular, os compostos do invento podem ser utilizados no tratamento ou profilaxia da hipertensão. Eles são também potencialmente úteis para o tratamento de desordens cognitivas tais como demência (e.g. doença de Alzheimer) e outras doenças tais como insuficiência renal, hiperaldosteronismo, insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, pós-enfarte do miocárdio, desordens cerebrovasculares, glaucoma e desordens da homeostase intracelular.

De acordo com outro aspecto do presente invento, proporciona-se um composto de fórmula de estrutura geral (I), ou um seu sal ou solvato ou um seu éster metabolicamente lábil, fisiologicamente aceitável, para utilização no tratamento das doenças anteriormente mencionadas, especialmente da hipertensão.

De acordo com outro aspecto do presente invento, proporciona-se um composto de fórmula de estrutura geral (I), ou um seu sal ou solvato ou um seu solvato de éster metabolicamente lábil, fisiologicamente aceitável, para o fabrico de um agente terapêutico para o tratamento das doenças anteriormente mencionadas, especialmente da hipertensão.

De acordo com outro aspecto do presente invento, proporciona-se um método de tratamento das doenças anteriormente mencionadas, especialmente da hipertensão, método esse que compreende a administração de uma quantidade eficaz a um paciente com necessidade de tal tratamento de um composto de fórmula de estrutura geral (I), ou um seu sal ou solvato ou um seu solvato de éster metabolicamente lábil, fisiologicamente aceitável.



Será apreciado que os compostos de fórmula de estrutura geral (I) ou de um seu sal ou solvato ou de um seu éster metabolicamente lábil, fisiologicamente aceitável, podem vantajosamente ser utilizados em conjugação com um ou mais outros agentes terapêuticos, tais como por exemplo diuréticos e/ou agentes anti-hipertensores diferentes tais como bloqueadores β , bloqueadores do canal de cálcio ou inibidores de ACE. Deve ser compreendido que esta combinação terapêutica constitui um aspecto adicional do presente invento.

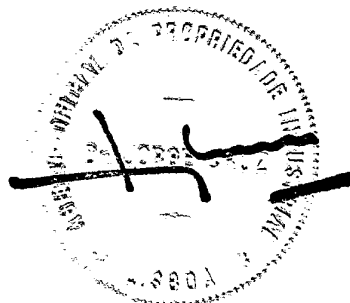
Será também apreciado que a referência aqui incluída ao tratamento se estende à profilaxia bem como ao tratamento e alívio dos sintomas estabelecidos.

Ainda que seja possível que um composto de fórmula de estrutura geral (I) possa ser administrado na forma química corrente, é preferível apresentar o ingrediente activo na forma de uma formulação farmacêutica.

Os compostos de fórmula de estrutura geral (I) ou os seus sais ou solvatos ou os seus ésteres metabolicamente lábeis, fisiologicamente aceitáveis, podem ser formulados para administração em qualquer via conveniente e o invento também inclui dentro do seu âmbito e alcance composições farmacêuticas que compreendem pelo menos um composto de fórmula de estrutura geral (I) ou um seu sal ou solvato ou um seu éster metabolicamente lábil, fisiologicamente aceitável, adaptado para utilização em medicina humana ou veterinária. Estas composições podem ser apresentadas para utilização de uma maneira convencional em mistura com um ou mais excipientes ou agentes de suporte fisiologicamente aceitáveis. O, ou os, agente de suporte deve ser "aceitável" no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da formulação e não deletérios para o seu recipiente.

Por conseguinte, os compostos de acordo com o invento podem ser formulados para administração oral, bucal, parentérica ou rectal ou numa forma adequada para administração por inalação ou insuflação. É preferida a administração oral.

Os comprimidos e cápsulas para administração oral podem conter excipientes convencionais tais como agentes ligantes, por exemplo mucilagem de amido ou polivinilpirrolidona; agentes de enchimento, por exemplo lactose, celulose microcristalina ou amido de milho; lubrificantes, por exemplo estearato de magnésio ou ácido esteárico; agentes de desintegração, por exemplo amido de batata, carmelose de sódio ou glicolato de amido e sódio; ou agentes molhantes tais como sulfato de laurilo e sódio. Os comprimidos podem ser revestidos de acordo com métodos bem conhecidos na técnica. As preparações líquidas orais podem ser na forma de, por exemplo, suspensões aquosas ou oleosas, soluções, emulsões, xaropes ou elixires, ou podem ser apresentadas na forma de um produto seco para constituição com água ou outro veículo adequado antes de ser utilizado. Estas preparações líquidas podem conter aditivos convencionais tais como agentes de suspensão, por exemplo xarope de sorbitol, metilcelulose, xarope de glicose/açúcar ou carboximetilcelulose; agentes emulsionantes, por exemplo mono-oleato de sorbitano; veículos não aquosos (que podem incluir óleos comestíveis), por exemplo propileno-glicol ou álcool etílico; e conservantes, por exemplo p-hidroxibenzoatos de metilo ou propilo ou ácido sórbico. Os compostos ou os seus sais ou ésteres podem também ser formulados na forma de supositórios, e.g. contendo bases para supositório convencionais como manteiga de cacau ou outros glicerídeos. Para administração bucal a composição pode tomar a forma de comprimidos ou pastilhas formuladas de maneira convencional.

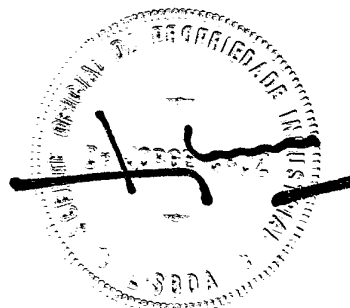


Apreciar-se-á que não só os comprimidos mas também as cápsulas possam ser fabricadas na forma de formulações de libertação sustentada, de maneira a que produzam uma libertação contínua controlada dos compostos de acordo com o invento durante um período de horas.

Os compostos de fórmula de estrutura geral (I) e os seus sais ou solvatos e os seus ésteres metabolicamente lábeis, fisiologicamente aceitáveis, podem ser formulados para administração parentérica por injeção de bolus ou infusão contínua e podem ser apresentados na forma de dose unitária em ampolas, ou em recipientes multi-dose com um conservante adicionado. As composições podem tomar estas formas como suspensões, soluções ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos e podem conter agentes de formulação tais como agentes de suspensão, de estabilização e/ou de dispersão. Alternativamente, o ingrediente activo pode estar na forma de um pó para constituição com um veículo adequado, e.g. água estéril livre de pirogêneos, antes da utilização.

Para administração por inalação os compostos de acordo com o invento são geralmente disponibilizados na forma de uma apresentação em spray de aerosol a partir de uma embalagem pressurizada ou de um nebulizador, com a utilização de um propulsor adequado, e.g. diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano ou outro gás adequado. No caso de um aerosol pressurizado a unidade de dosagem pode ser determinada providenciando uma válvula para libertar uma quantidade medida.

Alternativamente, para administração por inalação ou insuflação, os compostos de acordo com o invento podem tomar a forma de uma composição em pó seco, por exemplo uma mistura em pó do composto e uma base em pó adequada tal como lactose ou amido. A composição em pó pode ser apresentada em forma de dosagem



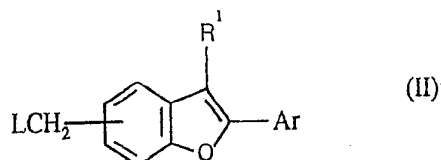
unitária, por exemplo cápsulas ou cartuchos, e.g. de gelatina, ou embalagens em ampola a partir das quais o pó pode ser administrado com a ajuda de um inalador ou insuflador.

As formulações farmacêuticas de acordo com o invento podem também conter ingredientes activos tais como agentes antimicrobianos ou conservantes.

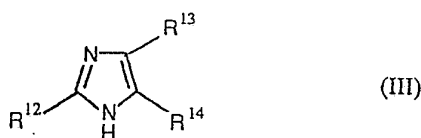
Apreciar-se-á que a quantidade de um composto de fórmula de estrutura geral (I) requerida para utilização em tratamento variará não só com o composto particular escolhido mas também com a via de administração, a natureza da condição a ser tratada e da idade e condição do paciente e ficará, por último, à discrição do médico ou veterinário. Em geral, contudo, quando as composições compreendem unidades de dosagem, cada unidade conterá preferivelmente de 5 mg até 500 mg, vantajosamente, quando os compostos se destinam a administração oral de 25 mg até 400 mg. A dosagem diária quando empregue para o tratamento de um humano adulto situar-se-á preferivelmente numa gama desde 5 mg até 3 mg, mais preferivelmente desde 25 mg até 1 g, a qual pode ser administrada em 1 até 4 doses diárias.

Os compostos do invento podem ser preparados por numerosos processos como a seguir aqui se descreve em que os vários grupos são definidos da mesma maneira que para a fórmula de estrutura geral (I), a menos que de outra maneira seja especificado.

Nestes termos, de acordo com um outro aspecto do presente invento, proporciona-se um processo (A) para a preparação de compostos de fórmula de estrutura geral (I) que compreende o tratamento de um composto de fórmula de estrutura geral (II)

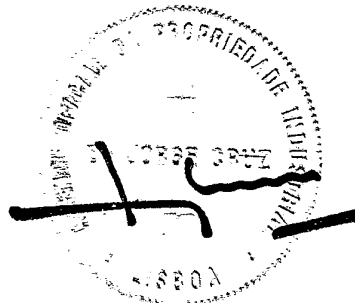


[em que L representa um grupo separável, por exemplo um átomo de halogéneo tal como cloro, bromo ou iodo, ou um grupo hidrocarbilsulfonilo tal como metanossulfonilo, ou p-toluenossulfonilo e R¹ e Ar são definidos da mesma maneira que para a fórmula de estrutura geral (I)] com um imidazole de fórmula de estrutura geral (III)



[em que R¹² representa um átomo de hidrogénio ou um grupo escolhido de entre alquilo C₁-₆, alcenilo C₂-₆ ou alquiltio C₁-₆; R¹³ e R¹⁴, que podem ser iguais ou diferentes, representam, cada um independentemente, um átomo de hidrogénio ou um átomo de halogéneo ou um grupo escolhido de entre ciano, nitro, alquilo C₁-₆, alcenilo C₂-₆, fluoroalquilo C₁-₆, -(CH₂)ₘR⁶, -(CH₂)ₙCOR⁷ ou -(CH₂)ₚNR⁸COR⁹; e R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, m, n e p são definidos da mesma maneira que para a fórmula de estrutura geral (I)] seguido pela remoção de qualquer grupo de protecção presente como a seguir se encontra descrito.

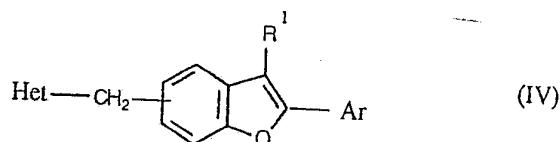
A reacção é preferivelmente efectuada sob condições básicas, por exemplo, na presença de hidreto de sódio, carbonato de potássio ou metóxido de sódio. A reacção é convenientemente efectuada num solvente tal como acetonitrilo ou um éter, e.g.



tetra-hidrofurano ou dioxano, uma cetona, e.g. butanona ou metil-isobutilcetona, ou uma amida substituída, e.g. dimetilformamida, a uma temperatura entre 0 °C e a temperatura de refluxo do solvente.

Os compostos intermediários de fórmula de estrutura geral (II) e os seus sais por adição de ácido são compostos novos e constituem um outro aspecto do presente invento.

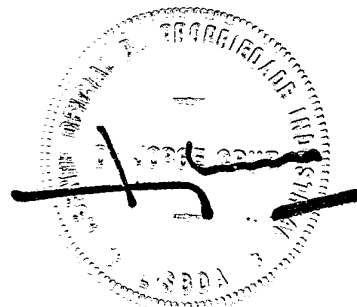
Num outro processo geral (B) um composto de fórmula de estrutura geral (I) pode ser obtido pela desprotecção de um intermediário protegido de fórmula de estrutura geral (IV)



[em que R¹, Ar e Het são definidos da mesma maneira que para a fórmula de estrutura geral (I) com a excepção de que pelo menos um grupo reactivo está bloqueado por um grupo de protecção].

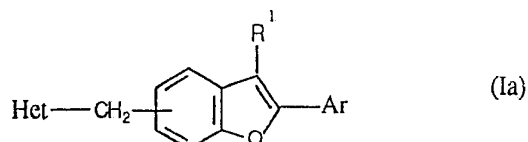
Os grupos de protecção podem ser quaisquer grupos de protecção convencionais, por exemplo como está descrito em "Protective Groups in Organic Synthesis" por Theodora Green (John Wiley and Sons Inc., 1981). Exemplos de grupos de protecção de carboxilo incluem alquilo C₁₋₆ tal como metilo ou t-butilo, ou aralquilo C₇₋₁₀ tal como benzilo.

Quando R³ é um grupo tetrazole, este pode ser protegido com, por exemplo, o grupo tritilo -C(fenil)₃ ou um grupo p-nitro-benzilo ou 1-etoxietilo.



A desprotecção para produzir o composto de fórmula de estrutura geral (I) pode ser efectuada utilizando técnicas convencionais. Assim, por exemplo, os grupos aralquilo podem ser separados por hidrogenólise num solvente orgânico adequado tal como um álcool, e.g. etanol, na presença de um catalizador de metal nobre, tal como paládio ou platina ou um seu óxido num suporte tal como carvão vegetal, e, convenientemente, à temperatura e pressão ambientes. Os grupos de protecção de carboxilo, tais como os grupos alquilo, podem ser separados por hidrólise utilizando uma base tal como um hidróxido de metal alcalino (e.g. hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio) num solvente adequado (e.g. um álcool aquoso tal como metanol ou etanol) a qualquer temperatura adequada até ao refluxo. A desprotecção do grupo tetrazole quando protegido com um grupo tritilo pode ser efectuada por hidrólise ácida utilizando ácido trifluoroacético ou um ácido mineral tal como ácido clorídrico num solvente adequado tal como etanol, convenientemente à temperatura ambiente. Alternativamente, quando possível, a desprotecção do grupo tetrazolilo pode ser efectuada por hidrogenação catalítica como previamente se descreveu.

Num outro processo (C) um composto de fórmula de estrutura geral (I) em que o substituinte R^3 num grupo Ar representa um grupo tetrazolilo ligado em C (e o grupo imidazolilo representado por Het não está substituído por um grupo ciano) pode também ser preparado a partir de um composto de fórmula de estrutura geral (Ia)

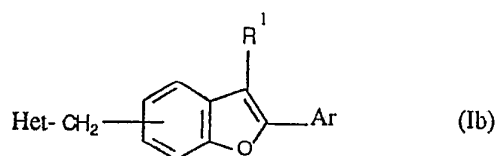
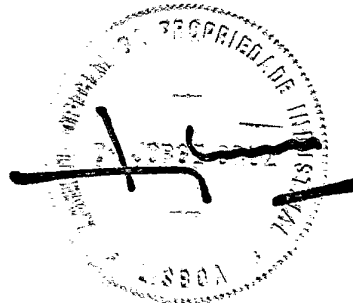


Em que R^1 , Ar e Het são definidos da mesma maneira que para a fórmula de estrutura geral (I) com a excepção de que no grupo Ar, R^3 representa um grupo nitrilo] por reacção com uma azida adequada tal como azida de sódio, azida de amónio (preferivelmente preparada no local a partir de azida de sódio e cloreto de amónio), azida de triálquil-(e.g. trietil)amónio [preferivelmente preparada no local a partir de azida de sódio e uma triálquil-amina (e.g. trietilamina)] ou azida de tributil-estanho. A reacção é convenientemente efectuada num solvente tal como xileno a uma temperatura elevada, tal como a temperatura de refluxo do solvente, durante entre 1 e 10 dias. Quando a azida é azida de tributil-estanho, a reacção pode convenientemente ser efectuada na ausência de um solvente a uma temperatura entre a temperatura ambiente e os 180 °C. Uma tal reacção separa o grupo tetrazolilo protegido com um grupo tributil-estanho, que pode prontamente ser removido utilizando uma base ou um ácido aquosos. Quando a base aquosa é utilizada para efectuar esta desprotecção, o composto pode ser tratado com um ácido aquoso para libertar o ácido livre.

Os compostos de fórmula de estrutura geral (Ia) podem ser preparados por processos análogos aos aqui descritos começando a partir de um composto de fórmula de estrutura (VII) e de um intermediário do benzofurano correspondente.

Os compostos intermediários de fórmula de estrutura geral (Ia) e os seus sais por adição de ácido são compostos novos e formam um outro aspecto do presente invento.

Num outro processo geral (D) um composto de fórmula de estrutura geral (I) em que o substituinte R^3 num grupo Ar representa $-NHSO_2CF_3$, pode também ser preparado a partir de um composto de fórmula de estrutura geral (Ib)



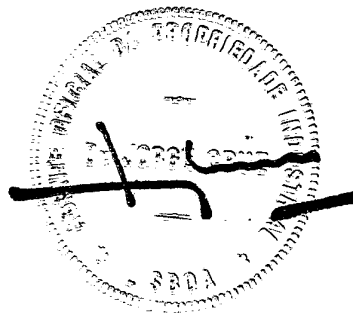
Em que R^1 , Ar e Het são definidos da mesma maneira que para a fórmula de estrutura geral (I) com a excepção de que no grupo Ar, R^3 representa um grupo amino] por reacção anidrido trifluorometanossulfónico, num solvente adequado tal como diclorometano.

Os compostos de fórmula de estrutura geral (Ib) podem ser preparados por processos análogos aos aqui descritos começando a partir de um composto de fórmula de estrutura geral (IX) e de um intermediário de benzofurano correspondente.

Alternativamente, os compostos de fórmula de estrutura geral (Ib) podem ser preparados por um rearranjo de Curtius de um composto de fórmula de estrutura geral (I) em que o substituinte R^3 num grupo Ar representa $-CO_2H$ (com a condição de que este seja o único grupo carboxilo presente na molécula) utilizando, por exemplo, difenilfosforilazida na presença de uma base tal como a trietilamina e num solvente tal como um álcool (e.g. terc-butanol) para formar um carbamato seguida pela desprotecção da amina de uma maneira convencional, por exemplo por hidrólise ácida utilizando ácido clorídrico num solvente tal como etanol.

Os compostos intermediários de fórmula de estrutura geral (Ib) e os seus sais por adição de ácido são compostos novos e formam um outro aspecto do presente invento.

Nos processos (A), (B), (C) e (D) anteriormente descritos, os compostos intermediários de fórmula de estrutura geral

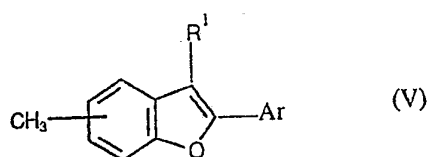


(I) podem ser obtidos na forma de um sal, convenientemente na forma de um sal fisiologicamente aceitável. Quando desejado, estes sais podem ser convertidos para os correspondentes ácidos livres ou bases livres utilizando métodos convencionais.

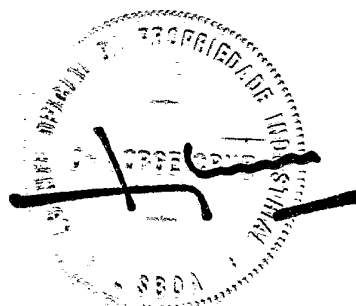
Os sais fisiologicamente aceitáveis dos compostos de fórmula de estrutura geral (I) podem ser preparados por reação de um composto de fórmula de estrutura geral (I) com um ácido ou base apropriados na presença de um solvente adequado tal como acetonitrilo, acetona, clorofórmio, acetato de etilo ou um álcool, e.g. metanol, etanol ou isopropanol.

Os sais fisiologicamente aceitáveis podem ser também preparados a partir de outros sais, incluindo outros sais fisiologicamente aceitáveis, dos compostos de fórmula de estrutura geral (I), utilizando métodos convencionais.

Os compostos intermediários de fórmula de estrutura geral (II) podem ser preparados a partir de um composto de fórmula de estrutura geral (V):



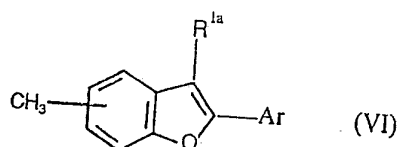
utilizando qualquer reagente adequado bem conhecido na técnica para a conversão do metil do anel de 6 membros para o grupo $-CH_2L$ (em que L é definido do mesmo modo que anteriormente). Assim, por exemplo, quando L é um átomo de halogéneo, um composto de fórmula de estrutura (V) pode ser convertido para um composto de fórmula de estrutura geral (II), utilizando N-cloroamidas, hipoclorito de terc-butilo ou N-bromossuccinimida. A halogenação da



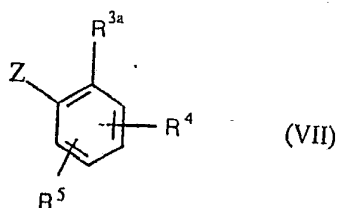
referida cadeia pode ser catalizada pela luz; por conseguinte, a reacção pode ser iluminada com uma fonte de luz artificial adequada e, preferivelmente, na presença de um iniciador de radical livre tal como azo-bis-isobutironitrilo (AIBN) ou peróxido de benzoílo.

Os compostos de fórmula de estrutura (V) em que R^1 representa um átomo de halogéneo, por exemplo, um átomo de bromo, podem ser preparados pela halogenação de um composto de fórmula de estrutura (V) em que R^1 representa um átomo de hidrogénio, utilizando por exemplo bromo num solvente adequado tal como um hidrocarboneto halogenado, e.g. tetracloreto de carbono.

Os compostos de fórmula de estrutura (V) podem ser preparados pela reacção de um composto de fórmula de estrutura (VI)

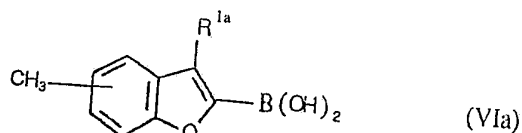


(em que R^{1a} representa um átomo de hidrogénio ou um grupo escolhido de entre alquilo C_{1-6} ou alcenilo C_{2-6}) com um composto de fórmula de estrutura (VII)



[em que Z representa um átomo de bromo ou iodo ou o grupo $-OSO_2CF_3$, R^4 e R^5 são definidos do mesmo modo que anteriormente para a fórmula de estrutura geral (I) e R^{3a} é definido da mesma maneira que R^3 para a fórmula de estrutura geral (I) ou é um seu derivado protegido].

O composto de fórmula de estrutura (VI) é em primeiro lugar tratado com um composto de alquil-lítio tal como n-butil-lítio a uma temperatura reduzida, por exemplo entre $-100^\circ C$ e $0^\circ C$, num solvente tal como um éter, por exemplo tetra-hidrofurano. A mistura é, em seguida, tratada com um composto de tri-alkuilborato, tal como triisopropilborato, e a temperatura é convenientemente levada até à temperatura ambiente. Subsequentemente, pode ser adicionada água e a mistura é tratada com um ácido mineral, tal como ácido sulfúrico, produzindo-se desta maneira um composto de fórmula de estrutura (VIa)

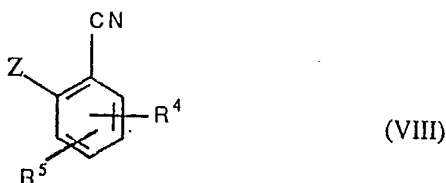


O composto intermediário de fórmula de estrutura (VIa) reage em seguida com um composto de fórmula de estrutura (VII) na presença de um composto de paládio (0), tal como tetrakis(trifosfina)paládio (0), num solvente tal como um éter (e.g. dioxetano) e na presença de uma base tal como carbonato de sódio ou hidróxido de tálio. A reacção é convenientemente realizada a uma temperatura elevada, tal como a temperatura de refluxo do solvente.

Os compostos de fórmula de estrutura (V), em que o substituinte R^3 num grupo Ar representa um grupo tetrazolilo

ligado em C, podem ser preparados a partir de um precursor de um composto de fórmula de estrutura (V) em que o substituinte R^3 representa um grupo nitrilo utilizando os reagentes e condições descritas no processo (C).

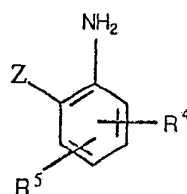
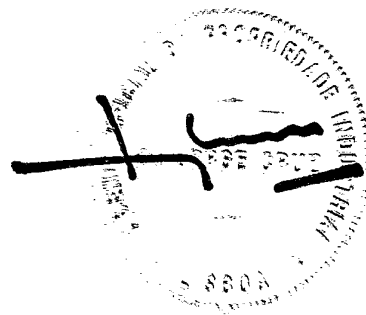
De modo semelhante, os compostos intermediários de fórmula de estrutura (VII), em que o substituinte R^{3a} representa um grupo tetrazolilo ligado em C, podem ser preparados a partir de um composto de fórmula de estrutura (VIII)



(seguido quando necessário pela protecção de quaisquer grupos reactivos), utilizando métodos bem conhecidos na técnica tais como os descritos no processo (C).

Os compostos de fórmula de estrutura (V), em que o substituinte R^3 no grupo Ar representa $-NHSD_2CF_3$, podem ser preparados a partir de um precursor de um composto de fórmula de estrutura (V), em que o substituinte R^3 representa um grupo amino, utilizando os reagentes e condições descritas no processo (D).

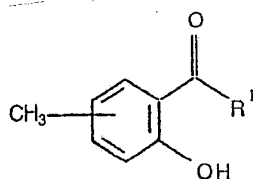
De modo semelhante, os compostos intermediários de fórmula de estrutura (VII), em que o substituinte R^{3a} representa $-NHSD_2CF_3$, podem ser preparados a partir de um composto de fórmula de estrutura (IX)



(IX)

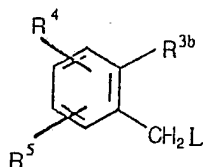
(seguido, quando necessário, pela protecção de quaisquer grupos reactivos) utilizando métodos bem conhecidos na técnica tais como os descritos no processo (D).

Os compostos de fórmula de estrutura (V) podem ser por uma reacção de ciclização intramolecular de um composto de fórmula de estrutura (X)



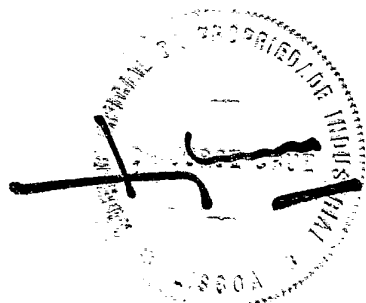
(X)

(quando R^1 é definido do mesmo modo que anteriormente) com um benzeno adequadamente substituído de fórmula de estrutura (XI)



(XI)

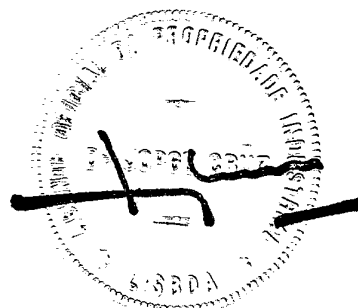
[em que L é definido do mesmo modo que anteriormente e R^{3b} é definido do mesmo modo que R^{3a} na fórmula de estrutura (VII) ou é um grupo nitrilo adequado para a subsequente conversão para um



grupo tetrazolilo ou é um grupo amino adequado para a conversão para $-NHSD_2CF_3]$, na presença de uma base tal como hidreto de sódio ou carbonato de potássio. A ciclização é uma reacção de dois passos que requer um equivalente de base em cada passo. Será contudo apreciado que a reacção pode ser efectuada na presença de dois equivalentes de base para evitar a necessidade de isolar o intermediário. A reacção é convenientemente realizada num solvente tal como um éter, e.g. tetra-hidrofurano, um álcool, e.g. etanol, ou uma amida substituída, e.g. dimetilformamida, a uma temperatura entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente.

Será apreciado que os compostos de fórmula de estrutura (V) em que R^1 representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo podem também ser convertidos para compostos de fórmula de estrutura (V) em que R^1 representa o grupo metilo (via hidrogenólise da base de Mannich), $-CHO$ ou $-COR^2$ [em que R^2 é definido do mesmo modo que na fórmula de estrutura geral (I)] utilizando meios bem conhecidos na técnica, tais como os descritos em "Heterocyclic Chemistry" por J. A. Joule e G. F. Smith, Van Nostrand Reinhold Company, Londres (1972), "Heterocyclic Chemistry" por A. Albert, 2ª Ed., The Athlone Press, Londres (1968), "Heterocyclic Compounds", Vol. 2 por R. C. Elderfield, John Wiley and Sons Inc., New York (1951) e "Advances in Heterocyclic Chemistry", vol. 29, por A. R. Katritsky e A. J. Boulton, Academic Press, New York (1981).

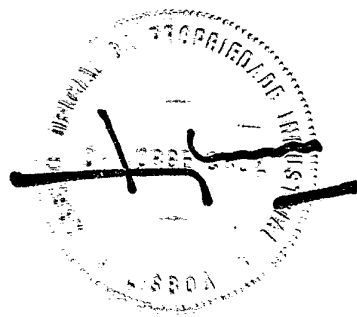
Os imidazoles de fórmula de estrutura (III) podem ser preparados como se descreveu na Memória Descritiva Nº 0 253 310A e na U.S. Patent Nº 4 355 040 ou por métodos análogos aos aqui descritos. O conteúdo destas referências é aqui incorporado por referência.



Os intermediários de fórmulas de estrutura (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) e (XI) ou são compostos conhecidos ou podem ser preparados por métodos análogos aos aqui utilizados para a preparação dos compostos conhecidos.

Os exemplos seguintes ilustram o invento. As temperaturas são dadas em °C. "Seco" refere-se a secagem utilizando sulfato de magnésio. As cromatografias em camada fina (t.l.c.) foram levadas a cabo sobre sílica e as cromatografias em camada fina foram levadas a cabo em sílica (Merck 9385, a menos que se estabeleça de outra maneira), utilizando um dos seguintes sistemas solventes: A - éter:hexano, B - éter:diclorometano, C - diclorometano:etanol:amônia aquosa concentrada, D - diclorometano:acetato de etilo ou E - diclorometano:éter:ácido ácido.

São utilizadas as seguintes abreviaturas: THF - tetra-hidrofurano; DME - dimetoxietano; AIBN - azobisisobutironitrilo; DMF - dimetilformamida; TMEDA - tetrametiletilenodiamina; NBS - N-bromossuccinamida; DMAP - 4-dimetilaminopiridina; DEAD - azodicarboxilato de dietilo.



Intermediário 1

Acido 5-metilbenzofuran-2-borónico

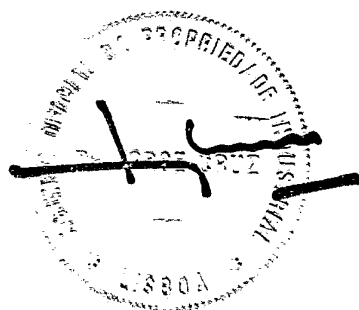
n-Butil-lítio (35,14 ml) foi adicionado gota a gota a uma solução agitada de TMEDA (9,58 ml) e 5-metilbenzofurano (8,22 mg) em éter (250 ml) mantendo a temperatura completamente abaixo dos -60°C . A solução foi aquecida até cerca de -10°C durante 45 minutos e foi agitada a esta temperatura durante 30 minutos. Formou-se um precipitado durante o aquecimento. A suspensão foi arrefecida e foi adicionado triisopropilborato (43 ml), mantendo a temperatura abaixo dos -60°C . A solução foi aquecida gradualmente até à temperatura ambiente antes de se lhe adicionar HCl 2 N (70 ml). A mistura foi extraída com éter (3 x 50 ml) e os extractos orgânicos combinados foram lavados com HCl 2 N (4 x 30 ml), água (4 x 20 ml) e seca antes da evaporação para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido laranja (12,75 g).

t.l.c. - sistema A (1:1), R_f 0,3.

Intermediário 2

2-(5-Metil-2-benzofuranil)benzoato de metilo

Uma solução de 2-bromobenzoato de metilo (11,70 g), Intermediário 1 (12,75 g) e tetraquistrifenilfosfina paládio (0) (0,5 g) em DME (300 ml) e Na_2CO_3 2 N (60 ml) foi aquecida até ao refluxo com agitação vigorosa sob azoto. Após 1,5 h foi adicionado mais 500 mg de catalisador e continuou a agitação em refluxo sob azoto. Após cerca de 5 horas a mistura de reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente e diluída com éter (300 ml). As camadas orgânicas foram separadas e lavadas com água (3 x 100 ml) e secas. A filtração e evaporação deram uma suspensão



oleosa amarela (19,27 g) que foi purificada por cromatografia eluindo com o Sistema A (1:9) para dar um óleo amarelo (11,06 g). Este foi ainda purificado por destilação Kugelrohr para dar o composto mencionado em título (4,31 g).

t.l.c. - sistema A (1:9), R_f 0,5.

Intermediário 3

2-[5-(Bromoetil)-2-benzofuranil]benzoato de metilo

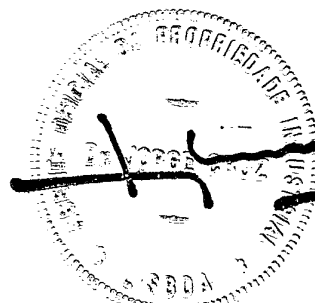
Uma solução do Intermediário 2 (0,20 g) e NBS (0,098 g) em tetracloreto de carbono (8 ml) foi aquecida até refluxar e foi irradiada com uma lâmpada de tungstênio de 200 W. Após 1 h foi adicionado AINB (10 mg). Após mais 30 minutos o solvente foi evaporado para dar um sólido cristalino amarelo que foi purificado por cromatografia eluindo com o Sistema A (1:9) para dar o composto mencionado em título (0,118 g).

t.l.c. - sistema A (1:9), R_f 0,42.

Intermediário 4

2-[5-[2-butil-1H-imidazol-1-il]metil]-2-benzofuranil]-benzoato de metilo

Uma solução de 2-butylimidazole (0,06 g) e de metóxido de sódio (0,02 g) em DMF (3 ml) foi tratada com uma solução do Intermediário 3 (0,118 g) em DMF (3 ml). Fez-se uma agitação à temperatura ambiente durante 72 horas. A solução foi concentrada in vacuo e o resíduo foi dissolvido em éter, lavado com água (3 x 20 ml) e as fases aquosas combinadas foram extraídas em contracorrente com acetato de etilo (20 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas, filtradas e evaporadas para darem um óleo laranja que foi purificado por cromatografia eluindo com o Sistema



C (300:8:1) para dar o composto mencionado em título na forma de um óleo amarelo pálido (0,244 g).

t.l.c. - sistema B (1:1), R_f 0,2.

Intermediário 5

2-(3-Bromo-5-metil-2-benzofuranil)benzoato de metilo

Uma solução do Intermediário 2 (0,25 g) em tetracloreto de carbono (5 ml) foi arrefecida até $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ e tratada gota a gota com bromo 1 M em tetracloreto de carbono (0,7 ml). Em seguida, continuou-se a agitação a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante mais 1 h antes de um aquecimento gradual até à temperatura ambiente. A agitação, à temperatura ambiente, continuou durante a noite. Foi adicionado gota a gota ciclo-hexano (0,1 ml) e os solventes foram evaporados in vacuo para dar o composto mencionado em título na forma de um óleo laranja (0,26 g).

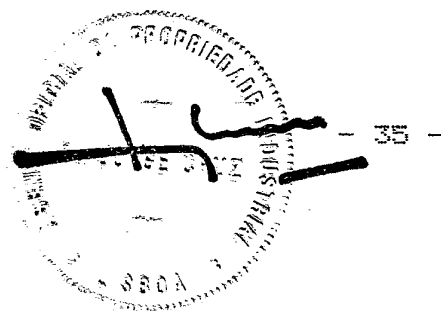
t.l.c. - sistema A (1:9), R_f 0,45.

Intermediário 6

2-[3-Bromo-5-(bromometil)-2-benzofuranil]benzoato de metilo

Uma solução do Intermediário 5 (0,26 g) em tetracloreto de carbono (8 ml) foi tratada com NBS (0,134 g) e AIBN (10 mg) de acordo com o método do Intermediário 3 para dar o composto mencionado em título na forma de um óleo amarelo pálido (0,19 g).

t.l.c. - Sistema A (1:9), R_f 0,4.



Intermediário 7

2-(3-Bromo-5-[(2-butil-1H-imidazol-1-il)metil]-2-benzofuranil)benzoato de metilo

Uma solução de 2-butilimidazole (0,078 g) e de metóxido de sódio (0,025g) em DMF (3 ml) foi tratada com uma solução do Intermediário 6 (0,197 g) em DMF (3 ml) de acordo com o método do Intermediário 4 para dar o composto mencionado em título na forma de um óleo amarelo (0,143).

t.l.c. - Sistema B (1:1), R_f 0,2.

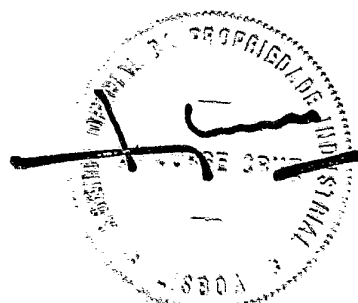
Intermediário 8

2-(5-Metil-2-benzofuranil)benzonitrilo

Foi adicionado o Intermediário 1 (20 g) a uma solução agitada de 2-bromobenzonitrilo (10,34 g) e tetraquistrifenilfosfina paládio (0) (1,5 g) em DME (200 ml) e NaHCO_3 a 8 % (50 ml) em refluxo sob azoto. Foi adicionado mais catalisador (1,5 g) e a reacção continuou durante a noite. A mistura de reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente e diluída com éter (200 ml). A camada orgânica foi separada, lavada com água (3 x 100 ml) e seca. A filtração e a evaporação deram um sólido branco que foi purificado por cromatografia eluindo com o Sistema A (1:9) para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (10,58 g).

t.l.c. - sistema A (1:9), R_f 0,45.

O Intermediário 8 foi também preparado pela reacção alternativa de dois passos:



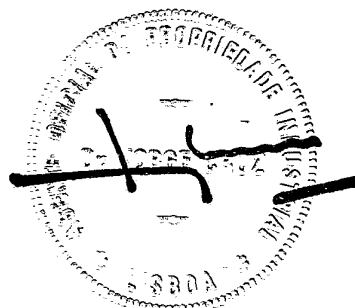
a) 2-Hidroxi-5-metilbenzaldeído

p-Cresol (100 g) em THF seco (100 ml) foi adicionado gota a gota a uma solução recentemente preparada e agitada mecanicamente de brometo de etil-magnésio [magnésio (25,0) e bromoetano (75 ml)] em THF (500 ml) sob azoto a uma razão que manteve um refluxo suave (cerca de 30 minutos). Depois de cerca de mais 30 minutos foi adicionado tolueno (1,2 l), seguido por 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidona (125 ml) e paraformaldeído (70 g). A mistura de reacção foi em seguida aquecida em refluxo durante 16 h. A mistura foi concentrada por destilação e foi em seguida adicionado ácido clorídrico aquoso (2 M; 600 ml). Foi adicionada água (600 ml) e a mistura foi filtrada através de "hyflo". A fase orgânica foi separada, seca, filtrada e concentrada in vacuo para dar um óleo castanho. O óleo foi destilado a vapor e o produto foi extraído a partir do destilado com éter (1 litro). O extracto orgânico foi seco, filtrado e concentrado in vacuo para dar uma lama amarela pálida que foi arrefecida até -10 °C, triturada com éter (pré-arrefecido até -78 °C; 100 ml), separada por filtração rapidamente e lavada com éter (pré-arrefecido até -78 °C) para dar o composto mencionado em título na forma de agulhas incolores (131,4 g).

t.l.c. - sistema A (1:5), R_f 0,5.

b) 2-(5-Metil-2-benzofuranil)benzonitrilo

Uma solução do produto do passo (a) (130 g) em DMF seca (400 ml) foi adicionada gota a gota a uma solução de metóxido de sódio (56,2 g) em etanol (400 ml) agitada mecanicamente sob azoto. Após mais 20 minutos, foi adicionada gota a gota a uma solução de 2-(bromometil)benzonitrilo (182,2 g) em DMF seca (400 ml). A mistura de reacção foi em seguida aquecida até 75 °C durante 30 minutos. A solução foi deixada a arrefecer durante 1 hora. Foi



adicionada uma lama de metóxido de sódio (56,2 g) em DMF seca (100 ml) e a mistura de reacção foi aquecida em refluxo durante 1,5 h. A mistura foi concentrada in vacuo e, em seguida, foi vertida em água gelada. O sólido foi recolhido e, em seguida, foi triturado com metanol até dar o composto mencionado em título (Intermediário 8) na forma de um sólido bege (149,4 g).

t.l.c. - sistema A (1:9), R_f 0,4.

Intermediário 9

2-(3-Bromo-5-metil-2-benzofuranil)benzonitrilo

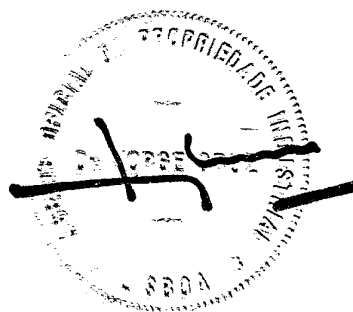
Uma solução do Intermediário 8 (5,0 g) em diclorometano (80 ml) foi arrefecida até -20°C e tratada gota a gota com bromo 1 M em tetracloreto de carbono (32 ml). A mistura foi agitada a -20°C durante 1 h antes de ser aquecida até a temperatura ambiente. Após 1 h à temperatura ambiente a mistura de reacção foi filtrada e evaporada. O resíduo foi triturado com éter e o sólido resultante foi recuperado para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido laranja (3,54 g).

t.l.c. - sistema A (1:9), R_f 0,40.

Intermediário 10

2-[3-Bromo-5-(bromometil)-2-benzofuranil]benzonitrilo

Uma solução do Intermediário 9 (1,70 g) e NBS (0,76 g) em tetracloreto de carbono (30 ml) foi aquecida até ao refluxo, sob azoto, com peróxido de benzoílo (0,08 g). Após 18 h a mistura de reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente, filtrada e concentrada in vacuo. O resíduo foi triturado com éter para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido incolor (0,58 g).



t.l.c. - sistema A (1:6), R_f 0,25.

Intermediário 11

2-(3-Bromo-5-[[2-butil-4-cloro-5-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il]metil]-2-benzofuranil)benzonitrilo

Uma solução de 2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-metanol (1,23 g) e de metóxido de sódio (0,24 g) em DMF (10 ml) foi tratada com o Intermediário 10 (1,7 g) de acordo com o método do Intermediário 4. A purificação por cromatografia eluindo com o Sistema D (4:1) deu o composto mencionado em título (0,57 g).

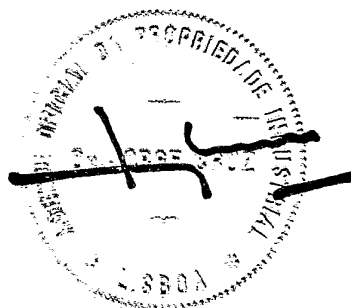
t.l.c. - sistema D (4:1), R_f 0,45.

Intermediário 12

5-[2-(5-Metil-2-benzofuranil)fenil]-1H-tetrazole

Uma suspensão do Intermediário 8 (94 g) em azida de tri-n-butil-estanho (268 g) foi aquecida a 100-125 °C durante 1,25 h sob azoto. A solução resultante foi em seguida aquecida a 155-160 °C durante 2 h sob azoto, em seguida vertida numa solução de hidróxido de sódio aquoso (0,8 N; 3070 ml). Esta solução foi extraída com éter. A fase aquosa foi acidificada até pH = 1 com ácido clorídrico 5 N e o precipitado resultante foi filtrado, lavado com água e seco sob vácuo. O sólido foi dissolvido em acetato de etilo, lavado com água salgada e seco. O solvente foi evaporado para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido cor de amarelo-couro (100,3 g).

t.l.c. - sistema A (1:1), R_f 0,2.



Intermediário 13

5-[2-(3-Bromo-5-metil-2-benzofuranil)fenil]-1H-tetrazole

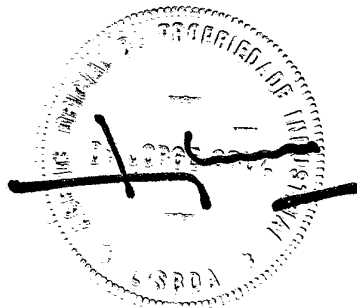
Uma solução de bromo (58 g) em tetracloreto de carbono (140 ml) foi adicionada gota a gota durante 35 min a uma solução agitada mecanicamente de Intermediário 12 (50 g) em dioxano seco (2090 ml) à temperatura ambiente sob azoto. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas e, em seguida, foi adicionado ciclo-hexano (63 ml). Uma outra preparação do produto foi levada a cabo simultaneamente na mesma escala que a anteriormente descrita, e neste ponto elas foram combinadas. O solvente foi evaporado e o óleo castanho residual (260 g) foi repartido entre éter e hidróxido de sódio aquoso. A solução alcalina foi acidificada até pH = 1 com ácido clorídrico e, em seguida, foi extraída com acetato de etilo. Os extractos de acetato de etilo combinados foram lavados com água salgada, secos e evaporados para dar um sólido de cor amarelo-couro (125 g) que foi triturado sob tolueno quente, arrefecido e separado por filtração para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido de cor creme (101,8 g).

t.l.c. - éter/éter de petróleo/ácido acético (50:50:1),
R_f 0,27.

Intermediário 14

5-[2-(3-Bromo-5-metil-2-benzofuranil)fenil]-2-(trifenilmetil)-2H-tetrazole

Foi adicionada trietilamina (57,4 g) a uma solução agitada mecanicamente de Intermediário 13 (101 g) em diclorometano



seco (2,9 l) à temperatura ambiente sob azoto. Foram adicionados à temperatura ambiente cloreto de trifenilmetilo (79,3 g) seguido por DMAP (1,0 g) e a mistura de reacção foi agitada durante 3 horas sob azoto. A mistura de reacção foi lavada com água e, em seguida, com água salgada e foi seca. O solvente foi filtrado e concentrado até um volume de cerca de 1,2 litros e, em seguida, foi filtrado através de sílica (Merck 9385, coluna de 14 cm de diâm.). A eluição com diclorometano deu um sólido incolor (158,4 g) que foi triturado com éter e o filtrado deu o composto mencionado em título na forma de um sólido incolor (147,9 g).

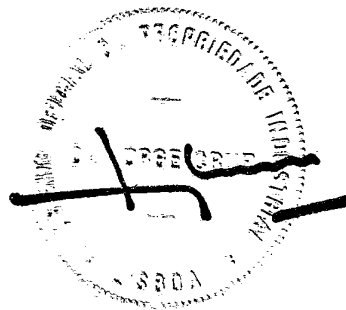
t.l.c. - (Diclorometano/hexano 1:1), R_f 0,28.

Intermediário 15

5-(2-[3-Bromo-5-(bromometil)-2-benzofuranil]fenil)-2-(trifenilmetil)-2H-tetrazole

O intermediário 14 (74 g) foi dissolvido em tetracloreto de carbono (2050 ml) aquecendo a suspensão até refluxar. A solução incolor resultante foi deixada a arrefecer até 50 °C e, em seguida, foi adicionado NBS (22,1 g), seguido por peróxido de benzoílo (1,1 g). A mistura de reacção foi aquecida até ao refluxo durante 3,25 h, sob azoto, e em seguida foi deixada a arrefecer até à temperatura ambiente. A mistura de reacção foi lavada com água e, em seguida, com água salgada. Uma outra preparação do produto foi levada a cabo simultaneamente na mesma escala que a anteriormente descrita, e neste ponto elas foram combinadas. O solvente foi evaporado para dar um sólido incolor (168 g) que foi triturado com éter/metanol (1:1) e filtrado para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido incolor (160,8 g).

t.l.c. - (Diclorometano/hexano 1:1), R_f 0,15.



Intermediário 16

2-Butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxaldeído

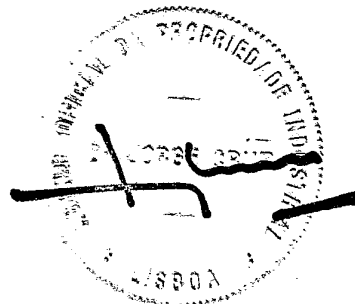
Uma suspensão de 2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-metanol (22,0 g) em diclorometano/2,4-dioxano (2:1) (690 ml) foi tratada com dióxido de manganês (63,15 g) e a mistura de reacção foi aquecida em refluxo sob azoto durante 3,5 horas. A mistura de reacção foi arrefecida e filtrada e o filtrado foi evaporado para deixar um sólido esbranquiçado. O resíduo foi triturado com éter de petróleo, filtrado e seco para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (17,9 g); p.f. 98-99 °C.

Intermediário 17

1-[[[3-Bromo-2-[[2-[[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxaldeído

Uma mistura do Intermediário 16 (500 mg), Intermediário 15 (2,73 g) e carbonato de potássio (407 mg) em DMF (20 ml) foi aquecida a 80 °C durante 24 h. Foi adicionada uma outra quantidade do Intermediário 15 (500 mg) e o aquecimento continuou durante 18 h. A mistura de reacção foi arrefecida, vertida em água (200 ml) e extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos foram combinados, secos e concentrados in vacuo até uma espuma amarela (3,6 g). Esta foi purificada por cromatografia, eluindo com éter de petróleo/éter 3:1, 1:1 e, em seguida éter para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma amarela pálida.

T.l.c. Sistema A (1:3) R_f 0,28.



Intermediário 18

Acido 1-[[3-bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-illfenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxílico

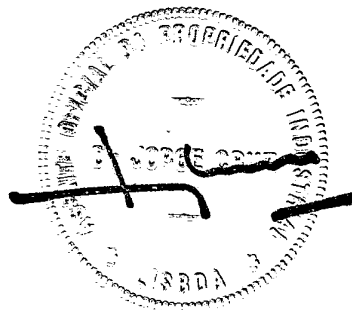
Uma solução de clorito de sódio (3,39 g) e de di-hidrogenofosfato de sódio (3,39 g) em água (40 ml) foi adicionada a uma mistura do Intermediário 17 (2,93 g) em tert-butanol (50 ml) e 2-metil-2-butenol (2 M em THF; 22,5 ml) e THF (50 ml). A mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente após o que a maior parte do solvente foi removido in vacuo e o resíduo foi repartido entre água (que continha solução 2 N de hidróxido de sódio a um pH cerca de 12) e éter. A camada aquosa foi neutralizada com solução saturada de cloreto de amónio e extraída com acetato de etilo. Os extracções orgânicas foram combinados, lavados em contracorrente com água e água salgada, secos e concentrados in vacuo para darem o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (2,95 g).

T.l.c. Diclorometano/metanol (10:1); R_f 0,58.

Intermediário 19

5-[2-[3-Bromo-5-[(2-butil-1H-imidazol-1-il)metil]-2-benzofuranil]fenil]-2-(trifenilmetil)-2H-tetrazole

Foi adicionado metóxido de sódio (400 mg) a uma solução de 2-butil-1H-imidazole (400 mg) em DMF seca (40 ml) e a mistura foi agitada durante 30 minutos. Foi em seguida adicionado o Intermediário 15 (2,2 g) e a reacção prosseguiu de acordo com o método do Intermediário 4. A purificação por cromatografia (acetato de etilo) deu o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (1,4 g).



T.l.c. acetato de etilo; $R_f = 0,4$.

Intermediário 20

2-[5-(Bromometil)-2-benzofuranil]benzonitrilo

Uma solução do Intermediário 8 (1,0 g) em tetracloreto de carbono (40 ml) foi tratada com NBS (0,771 g) e AIBN (0,14 g) de acordo com o método do Intermediário 3 para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido cristalino esbranquiçado (1,20 g).

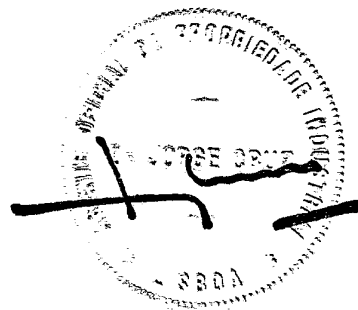
T.l.c. Sistema A (1:9) R_f 0,35.

Intermediário 21

2-[5-[[2-Butil-4-cloro-5-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il]metil]-2-benzofuranil]benzonitrilo

Uma solução do Intermediário 20 (0,70 g) em DMF seca (5 ml) e metóxido de sódio (0,17 g) foi tratada com 2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-metanol (1,15 g) na forma de uma solução em DMF (5 ml) de acordo com o método do Intermediário 4. A purificação por cromatografia, eluindo com o Sistema D (2:1), deu o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (0,272 g).

T.l.c. sistema D (2:1) R_f 0,5.



Intermediário 22

2-3-Bromo-5-[2-butil-4-cloro-5-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il]-2-benzofuranil]benzoato de metilo

Metóxido de sódio (113 mg) numa solução de 2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-metanol (358 mg) em DMF seca (10 ml) foi tratado com o Intermediário 6 (1,0 g) de acordo com o método do Intermediário 4. A purificação por cromatografia, eluindo com éter seguido de éter/etanol (10:1) deu o composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo pálido (306 mg).

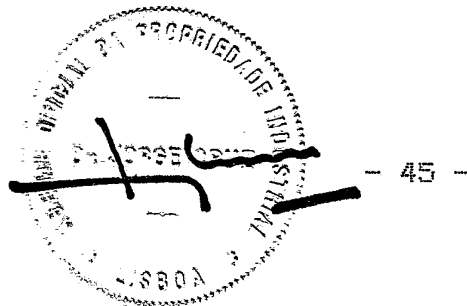
T.l.c. éter; R_f 0,55.

Intermediário 23

2-(2,3-Dimetil-2-benzofuranil)benzonitrilo

Uma solução de 1-(2-hidroxi-5-metilfenil)etanona (1 g) em DMF (7 ml) foi adicionada a uma solução de metóxido de sódio (0,39 g) em etanol (7 ml). Após cerca de 10 minutos uma solução de 2-(bromometil)benzonitrilo (1,3 g) em DMF (7 ml) foi adicionada e a solução foi aquecida até 110 °C. Após outras 2 horas foi adicionado metóxido de sódio (0,39 g) e continuou o aquecimento a 110 °C. Após outros 30 minutos, a mistura de reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente e o etanol foi evaporado. A solução foi vertida em água/gelo (200 ml) e extraída para acetato de etilo (4 x 30 ml). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água (4 x 20 ml) e secos. A filtração e uma evaporação deram um óleo amarelo que foi em seguida dissolvido em diclorometano (2 ml) e metanol (30 ml). A concentração deu um sólido que foi recolhido e lavado com mais metanol para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (0,53 g).

Ensaio Encontrado: C - 82,3; H - 5,1; N - 5,4.



$C_{17}H_{13}NO$ requer:

C - 82,6; H - 5,3; N - 5,6%.

Intermediário 24

5-[(3,5-Dimetil-2-benzofuranil)fenil]-1H-tetrazole

O Intermediário 23 (0,27 g) foi adicionado a azida de tri-n-butil-estanho (3 g) com agitação a 160 °C sob azoto e foi tratado de acordo com o método do Intermediário 12 para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma branca (0,315 g).

Ensaio Encontrado: C - 70,5; H - 4,9; N - 19,55.

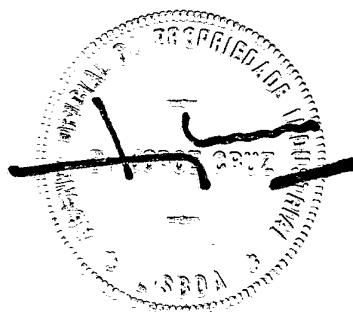
$C_{17}H_{14}N_4O$ requer: C - 70,3; H - 4,9; N - 19,3 %.

Intermediário 25

5-[(3,5-Dimetil-2-benzofuranil)fenil]-2-(trifenilmetil)-2H-tetrazole

Uma solução do Intermediário 24 (0,3 g) em diclorometano seco (10 ml) foi tratada com trietilamina (0,33 ml), cloreto de trifenilmetilo (0,2 g) e DMAP (~10 mg). Permaneceu em agitação à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com diclorometano (20 ml) e lavada com água (3 x 20 ml). Os extractos orgânicos combinados foram secos, filtrados e evaporados para dar um sólido de cor amarela-couro (0,78 g) que foi purificado por cromatografia eluindo com diclorometano : hexano (1:1) para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (0,43 g).

T.l.c. diclorometano : hexano (1:1); R_f = 0,25.



Intermediário 26

5-[2-[5-[[2-Butil-4-cloro-5-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il]metil]-3-metil-2-benzofuranil]fenil]-2-(trifenilmetil)-2H-tetrazole

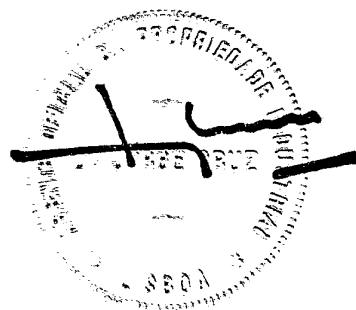
Uma solução do Intermediário 25 (6,10 g) em tetracloreto de carbono (175 ml) foi tratada com NBS (2,14 g) e AIBN (0,35 g) e, em seguida, foi aquecida até ao refluxo enquanto era irradiada com uma lâmpada de tungstênio de 250 W. Após 0,5 h, a mistura foi filtrada e lavada com água (3 x 300 ml), seca, filtrada e evaporada para dar uma espuma branca. Uma solução de 2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-metanol (3,24 g) em DMF seca (30 ml) foi tratada com metóxido de sódio (0,93 g) e agitada sob azoto durante cerca de 15 minutos. Uma solução dos materiais bromados em DMF seca (80 ml) foi em seguida adicionada e a agitação à temperatura ambiente continuou durante 16 horas. O solvente foi evaporado e o residuo foi dissolvido em acetato de etilo (250 ml) e lavado com água (3 x 200 ml), seco, filtrado e evaporado para dar um óleo laranja que foi purificado por cromatografia, eluindo com o Sistema C (300:8:1) para dar uma espuma amarela. Esta foi ainda purificada por cromatografia em éter e, em seguida, por cromatografia, eluindo com o Sistema A (2:1) para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma amarela (0,63 g).

T.l.c. éter; $R_f = 0,45$.

Intermediário 27

2-(3-Metoxi-5-metil-2-benzofuranil)benzonitrilo

2-(Bromometil)benzonitrilo (17,6 g) foi adicionado a uma mistura de 2-hidroxi-5-metilbenzoato de metilo (15 g) e



hidreto de sódio (2,7 g; dispersão a 80 % em óleo) em THF seco (150 ml) e a mistura resultante foi aquecida em refluxo durante 5 horas. Foi adicionado mais hidreto de sódio (2,7 g; dispersão a 80 % em óleo) e o aquecimento continuou durante a noite. A mistura foi arrefecida (0 °C), foram adicionados hidreto de sódio (2,7 g; dispersão a 80 % em óleo) e dimetilsulfato (17 ml) e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. O solvente foi removido in vacuo, o resíduo foi recebido em diclorometano (200 ml) e foi adicionada cuidadosamente solução concentrada de amónia (200 ml). A solução orgânica foi removida e a solução aquosa foi extractada com diclorometano (2 x 200 ml). As fases orgânicas combinadas e secas foram evaporadas in vacuo e o resíduo foi purificado por cromatografia, eluindo com diclorometano : hexano (1:1), para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (17 g).

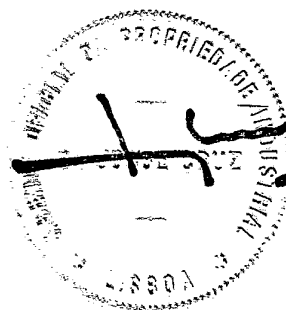
T.l.c. diclorometano : hexano (1:1); $R_f = 0,3$.

Intermediário 28

2-[5-(Bromometil)-3-metoxi-2-benzofuranil]benzonitrilo

Uma mistura do Intermediário 27 (0,39 g), NBS (0,33 g) e AIBN (100 mg) em tetracloreto de carbono (15 ml) foi aquecida em refluxo durante 4 horas. A mistura foi filtrada e o solvente foi removido in vacuo para dar o composto mencionado em título na forma de um óleo amarelo (0,52 g).

T.l.c. diclorometano : hexano (1:1); $R_f = 0,35$.



Intermediário 29

2-[5-[[2-Butil-4-cloro-5-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il]metil]-3-metoxi-2-benzofuranil]benzonitrilo

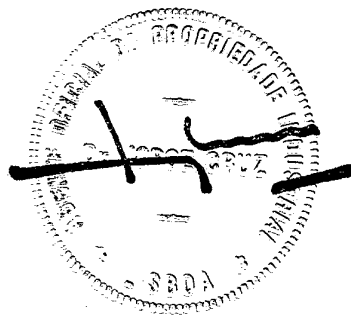
O Intermediário 28 (0,52 g) foi adicionado a uma mistura de 2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-metanol (0,29 g) e metóxido de sódio (81 mg) em DMF (10 ml) e a mistura resultante foi tratada de acordo com o método do Intermediário 4. Uma purificação por cromatografia eluindo com éter deu o composto mencionado em título na forma de um sólido esbranquiçado (0,25 g), p.f. 164-168 °C.

Intermediário 30

1-[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxilato de metilo

A uma solução do Intermediário 18 (500 mg) em THF (5 ml) foi adicionado diazometano em éter (0,7 ml). O excesso de diazometano foi destruído com ácido acético e a solução remanescente foi concentrada até à secura. Isto foi purificado por cromatografia eluindo com diclorometano : metanol (500:1) para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma branca.

T.l.c. diclorometano : metanol (50:1); $R_f = 0,72$.



Intermediário 31

1-[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo

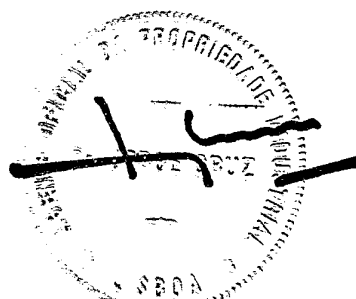
Uma mistura do Intermediário 18 (0,5 g) e 1,1'-carbonyldiimidazole (112 mg) em THF seco (10 ml) foi deixada em agitação à temperatura ambiente durante 3 horas. Foi adicionado etanol (3,6 ml) e o aquecimento continuou durante 6 horas. A mistura de reação foi deixada a arrefecer até à temperatura ambiente, concentrada in vacuo e, em seguida, foi purificada por cromatografia eluindo com diclorometano : metanol (500:1) para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma branca (508 mg).

T.l.c. diclorometano : metanol (50:1); $R_f = 0,86$.

Intermediário 32

1-[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxilato de butilo

Uma solução de DEAD (120 mg) em THF seco (5 ml) foi adicionada gota a gota a uma solução do Intermediário 18 (0,5 g), trifenilfosfina (181 mg) e n-butanol (0,09 ml) em THF seco (5 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas e, depois deste tempo, foi adicionado n-butanol (0,09 ml) e a agitação continuou durante 1 hora. Foi adicionada trifenilfosfina (82 mg) à mistura de reação seguida por outra adição gota a gota de mais DEAD (0,05 ml) em THF seco (3 ml). A agitação continuou durante a noite e, em seguida, a mistura de reação foi concentrada in vacuo. O resíduo foi purificado por



cromatografia eluindo com diclorometano : metanol (500:1) para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma branca (484 mg).

T.l.c. diclorometano : metanol (50:1); $R_f = 0,49$.

Intermediário 33

1-[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-(1-bromobutil)-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo

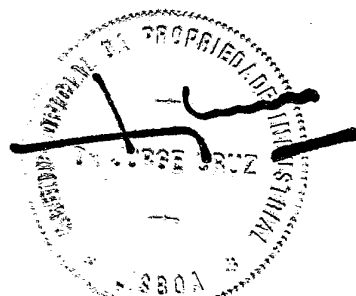
Uma mistura do Intermediário 31 (500 mg) e NBS (107 mg) em tetracloreto de carbono (200 ml) foi irradiada (lâmpada UV, 125 W, filtro pyrex) à temperatura ambiente durante 1 hora e, em seguida, o solvente foi removido in vacuo. O produto foi purificado por cromatografia eluindo com éter de petróleo:éter (3:1) para produzir o composto mencionado em título na forma de um pó esbranquiçado (270 mg).

T.l.c. éter de petróleo:éter (1:1); $R_f = 0,67$.

Intermediário 34

1-[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-but-1(E)-enil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo

A uma solução do Intermediário 33 (220 mg) em THF (5 ml) foi adicionado 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (73 μ l) e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 72 horas. A mistura de reacção foi concentrada in vacuo e purificada por cromatografia eluindo com éter de petróleo:éter (3:1) para produzir o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (115 mg).



T.l.c. éter de petróleo:éter (1:1); $R_f = 0,33$.

Intermediário 35

1-[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-cloro-2-propil-1H-imidazole-5-carboxaldeído

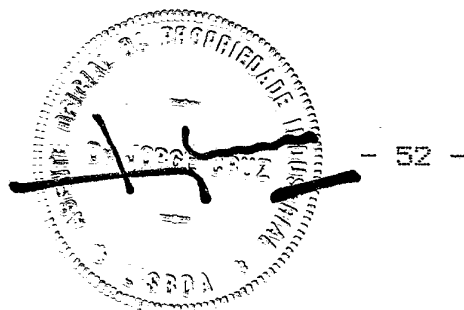
Uma mistura do Intermediário 15 (3,1 g), 4-cloro-2-propil-1H-imidazole-5-carboxaldeído (660 mg) e carbonato de potássio (700 mg) em DMF (60 ml) foi tratada de acordo com o método do Intermediário 17. Uma trituração com éter deu um sólido creme que foi recristalizado a partir de acetato de etilo para dar o composto mencionado em título na forma de um pó branco (1,36 g).

T.l.c. (éter); $R_f = 0,74$.

Intermediário 36

Ácido 1-[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-cloro-2-propil-1H-imidazole-5-carboxílico

Uma solução de clorito de sódio (565 mg) e de di-hidrogenofosfato de sódio (593 mg) em água (10 ml) foi adicionada a uma mistura do Intermediário 35 (500 mg) em terc-butanol (8 ml) e 2-metil-2-butenol (2 M em THF; 4 ml) e THF (10 ml). A mistura foi deixada em agitação durante a noite à temperatura ambiente. Os solventes foram removidos in vacuo e o resíduo foi repartido entre éter e solução 0,25 M de hidróxido de sódio. A camada de éter foi separada e rejeitada. A fase de hidróxido de sódio aquoso foi neutralizada com solução saturada de cloreto de amônio e, em seguida, extraída com acetato de etilo. Os extractos de acetato de etilo combinados foram lavados com água e água



salgada, secos e concentrados para darem o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (472 mg).

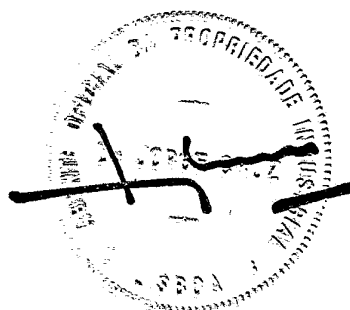
T.l.c. (éter); $R_f = 0,67$.

Intermediário 37

Ácido 2-butilimidazole-4,5-dicarboxílico

A uma suspensão de ácido tartárico (15 g) em ácido nítrico concentrado (32,4 ml) foi adicionado ácido nítrico fumante (32,4 ml) e a suspensão resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Foi adicionado ácido sulfúrico concentrado a uma razão que manteve a temperatura a cerca de 40 °C. O precipitado foi arrefecido até 10 °C e deixado em repouso durante 30 minutos. O sólido foi recolhido, seco e transferido em porções para gelo finamente partido (300 g). A mistura de reação foi em seguida vertida para um frasco a -12 °C e foi-lhe adicionado gota a gota hidróxido de amónio concentrado (ca. 40 ml) até à neutralidade, assegurando-se que a temperatura não excedesse -5 °C. Foi adicionado mais hidróxido de amónio concentrado (30 ml) seguido de pentanal (8,61 g). A solução foi agitada a 0 °C durante 5 1/2 h e foi em seguida deixada em repouso à temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura de reacção foi arrefecida até 0 °C e foi adicionado HCl concentrado até pH = 5 e os sólidos foram removidos por filtração. A secagem deu o composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo pálido (12,2 g).

R.M.N. δ (250 MHz, DMSO) 0,88 (3H, t); 1,27 (2H, sex); 1,61 (2H, quin); 2,6 (2H, t); 7,4 (3H, br).



Intermediário 38

2-Butilimidazole-4,5-dicarboxilato de dietilo

Foi adicionado cloreto de acetilo (20,1 ml) gota a gota durante 10 minutos a uma mistura do Intermediário 37 (10,0 g) em etanol (200 ml) e a mistura resultante foi aquecida em refluxo durante 23 h. A mistura de reação foi concentrada in vacuo e o resíduo foi dissolvido em água (100 ml) e o pH foi ajustado para 7,5 (Na_2CO_3 a 8 %). A fase aquosa foi extraída para acetato de etilo (3 x 100 ml) e as fases orgânicas combinadas foram secas e concentradas in vacuo para se produzir o composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo (7,81 g).

R.M.N. δ (250 MHz, DMSO) 0,90 (3H, t); 1,31 (2H, sex); 1,38 (6H, t); 2,79 (2H, t); 4,4 (4H, q); 10,7 (1H, br).

Intermediário 39

2,2,2-Trifluoro-1-(2-hidroxi-5-metilfenil)etanona

Uma solução de 2-bromo-4-metilfenol (35 g) em éter seco (300 ml) foi arrefecida num banho de gelo e tratada gota a gota com n-butil-lítio (227 ml) sob azoto mantendo a temperatura abaixo dos 5 °C. Depois da adição estar completa a mistura de reação foi aquecida até à temperatura ambiente. A agitação a esta temperatura continuou durante cerca de 2 horas. A solução foi arrefecida até cerca de -60 °C e foi tratada gota a gota com anidrido trifluoroacético (26,26 ml) destilado recentemente. A solução resultante foi agitada a baixa temperatura durante cerca de mais 1 hora antes de se aquecer até à temperatura ambiente. A agitação a esta temperatura continuou durante a noite. A mistura de reação resultante foi lavada com solução aquosa saturada de



cloreto de amônio (3 x 150 ml) e as fases orgânicas foram secas. O éter restante foi removido por evaporação à pressão atmosférica num evaporador rotativo. A solução resultante foi purificada por cromatografia eluindo com hexano para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido cristalino amarelo/laranja (13,12 g).

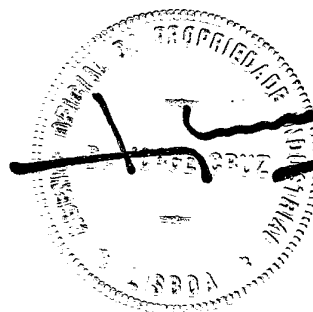
T.l.c. hexano; R_f : 0,5.

Intermediário 40

[2-(2,2,2-Trifluoro-1-oxoetil)-4-metil]fenoxi-2-benzonitrilo

Uma solução do Intermediário 39 (2,23 g) em DMF seca (200 ml) foi agitada sob azoto e tratada com hidreto de sódio (0,361 g). A solução foi agitada à temperatura ambiente durante cerca de 15 minutos antes da adição de 2-(bromometil)benzonitrilo (2,14 g). A agitação à temperatura ambiente foi continuada durante 1 hora. O material foi vertido em água (100 ml) e extraído para éter (3 x 50 ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (3 x 30 ml), secas, filtradas e evaporadas para dar um óleo amarelo. A purificação por cromatografia eluindo com o Sistema A (1:9) deu o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (3,84 g).

T.l.c. Sistema A (1:9); R_f : 0,3.



Intermediário 41

2-[5-Metil-3-(trifluorometil)-2-benzofuranil]benzoni-
trilo

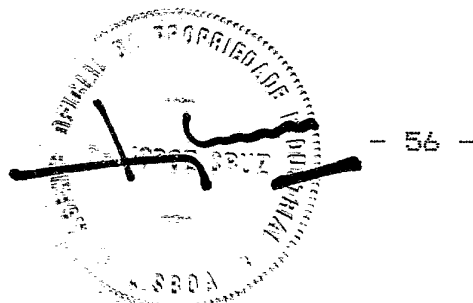
Uma solução do Intermediário 40 (0,157 g) em DMF seca (6 ml) foi agitada sob azoto e tratada com hidreto de sódio (80 % em óleo; 0,015 g). A agitação continuou a cerca de 90 °C durante a noite. A mistura de reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente e foi vertida em água (70 ml). A suspensão resultante foi extraída para acetato de etilo (4 x 20 ml) e diclorometano (20 ml) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (3 x 20 ml). As fases orgânicas foram secas, filtradas e evaporadas para dar um óleo laranja. A purificação por cromatografia em coluna eluindo com o Sistema A (1:9) deu o composto mencionado em título na forma de um sólido pulverulento esbranquiçado (0,015 g).

T.l.c. Sistema A (1:9); R_f : 0,45.

Intermediário 42

5-[2-[5-Metil-3-(trifluorometil)-2-benzofuranil]fenil]-
-1H-tetrazole

Uma suspensão do Intermediário 41 (0,548 g) em azida de tri-n-butil-estanho (1,5 g) foi aquecida até cerca de 150 °C. Após 1 hora a solução foi arrefecida até à temperatura ambiente e o resíduo foi dissolvido em hidróxido de sódio 2 N. A solução resultante foi lavada em éter (4 x 20 ml) antes de ser acidificada até pH = 12. Formou-se uma suspensão que foi extraída para acetato de etilo (4 x 25 ml) e as fases orgânicas foram secas, filtradas e evaporadas para darem o composto mencionado em título na forma de uma espuma esbranquiçada (0,635 g).



R.M.N. δ (CDCl_3 + DMSO + base) 8,01 (3H, d largo);
7,6-7,55 (3H, m); 7,45 (1H, d); 7,3 (1H, d);
7,2 (1H, d); 2,45 (3H, s).

Intermediário 43

5-[2-[5-Metil-3-(trifluorometil)-2-benzofuranil]fenil]- -2-(trifenilmetil)-2H-tetrazole

Uma solução do Intermediário 42 (1,17 g) em diclorometano seco (50 ml) foi tratada com clorotrifenilmetano (1,05 g), trietilamina (10,86 ml) e DMAP (~250 mg). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite sob azoto. A solução foi diluída com diclorometano (50 ml) antes de ser lavada com água (3 x 25 ml). As fases orgânicas foram secas, filtradas e evaporadas para darem um sólido amarelo. A purificação por cromatografia em coluna eluindo com diclorometano : hexano (1:1) deu o composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo pálido (1,63 g).

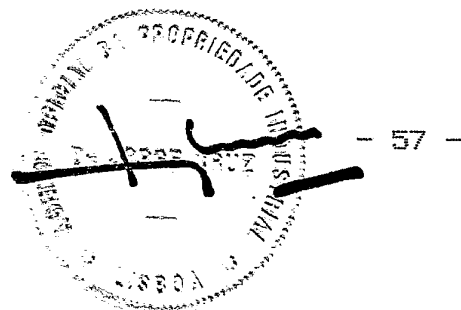
T.l.c. diclorometano : hexano (1:1); R_f : 0,45.

Intermediário 44

5-[2-[5-(Bromometil)-3-(trifluorometil)-2-benzofuranil]- fenil]-2-(trifenilmetil)-2H-tetrazole

Uma solução do Intermediário 43 (0,963 g) em tetracloreto de carbono (30 ml) foi tratada com NBS (0,325 g) e AIBN (~100 mg) de acordo com o método do Intermediário 3 para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido laranja/amarelo (1,13 g).

T.l.c. diclorometano : hexano (1:1); R_f : 0,45.



Intermediário 45

5-Butil-4-cloro-1-[[3-(trifluorometil)-2-[[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]fenil]-5-benzofuranil]metil]-1-1H-imidazole-5-carboxaldeído

Uma mistura do Intermediário 16 (0,186 g), Intermediário 44 (0,665 g) e carbonato de potássio (0,145 g) em DMF foi tratada de acordo com o método do Intermediário 17. A purificação por cromatografia em coluna eluindo com o Sistema A (1:1) deu o composto mencionado em título na forma de uma espuma branca (0,48 g).

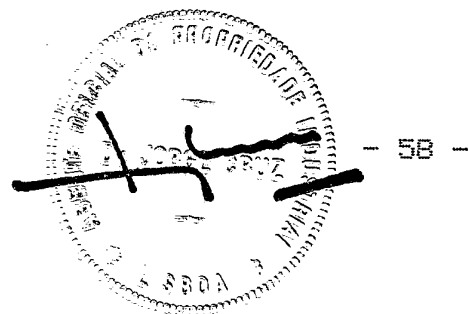
T.l.c. Sistema A (1:1); R_f : 0,3.

Intermediário 46

Ácido 2-butil-4-cloro-1-[[3-(trifluorometil)-2-[[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]fenil]-5-benzofuranil]metil]-1-1H-imidazole-5-carboxílico

Uma solução de clorito de sódio (0,552 g) e de di-hidrogenofosfato de sódio (0,552 g) em água (5 ml) foi adicionada a uma mistura do Intermediário 45 (0,47 g) em tert-butanol (10 ml), 2-metil-2-buteno (2 M em THF; 3,66 ml) e THF (10 ml) e a mistura foi tratada de acordo com o método do Intermediário 36 para produzir o composto mencionado em título na forma de uma espuma branca (0,504 g).

T.l.c. éter, traço R_f : 0,5.



Intermediário 47

3-Bromo-2-(bromometil)benzonitrilo

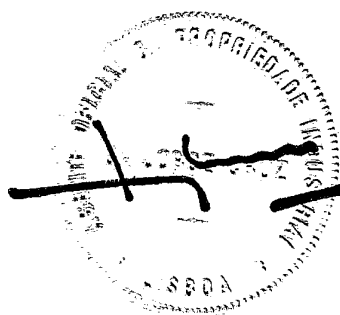
Uma mistura de NBS (3,45 g), peróxido de dibenzoílo (100 mg) e 3-bromo-2-metilbenzonitrilo (3,47 g) em tetracloreto de carbono (40 ml) foi aquecida sob refluxo durante 48 horas. A mistura foi em seguida arrefecida até à temperatura ambiente, filtrada e concentrada in vacuo para dar um sólido amarelo. Uma cromatografia eluindo com diclorometano deu o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (4,23 g) p.f. 90-93 °C.

Intermediário 48

3-Bromo-2-(5-metil-2-benzofuranil)benzonitrilo

Uma solução de 2-hidroxi-5-metilbenzaldeído (2,00 g) e metóxido de sódio (0,854 g) em DMF seca (20 ml) foi adicionada a uma mistura do Intermediário 47 (4,17 g) em DMF seca (10 ml) com a mistura agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Foi adicionado metóxido de sódio (0,854 g) e a solução foi aquecida a 100 °C durante 2 horas. A solução foi concentrada in vacuo antes de se lhe adicionar acetato de etilo (50 ml) e de ser lavada com água (2 x 100 ml). A fase orgânica foi seca, filtrada e concentrada in vacuo para dar um óleo. Uma cromatografia eluindo com o Sistema A (1:10) deu o composto mencionado em título na forma de um óleo amarelo pálido (1,18 g).

T.l.c. Sistema A (1:10) R_f : 0,35.



Intermediário 49

3-Bromo-2-[5-[[2-butil-4-cloro-5-(oxometil)-1H-imidazol-1-il]metil]-2-benzofuranil]benzonitrilo

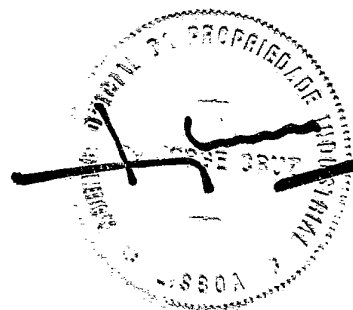
Uma mistura do Intermediário 48 (1,16 g), NBS (0,727 g) e AIBN (200 mg) foi aquecida em refluxo em tetracloreto de carbono (20 ml) sob azoto enquanto era irradiada com uma lâmpada de 150 W durante 2 horas. A mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente, filtrada e concentrada in vacuo para dar um óleo amarelo. Foi adicionado diclorometano e a mistura foi lavada com água (10 ml), seca, filtrada e concentrada in vacuo para dar um óleo amarelo. Uma mistura do óleo, do Intermediário 16 (0,700 g) e carbonato de potássio (0,70 g) em DMF seca (20 ml) foi aquecida até 80 °C sob azoto durante 16 horas. A mistura foi concentrada in vacuo, foi adicionado acetato de etilo (40 ml) e a mistura foi em seguida lavada com água (2 x 50 ml) seguida de cloreto de amónio saturado (10 ml) e foi seca, filtrada e concentrada in vacuo para dar um óleo castanho. Uma cromatografia, eluindo com o Sistema A (2:3) deu composto mencionado em título na forma de um óleo amarelo pálido (1,07 g).

T.l.c. Sistema A (1:1); $R_f = 0,4$.

Intermediário 50

Acido 1-[[2-(2-bromo-6-cianofenil)-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxílico

Uma mistura de clorito de sódio (1,51 g) e de di-hidrogenofosfato de sódio (1,55 g) em água (15 ml) foi adicionada a uma mistura vigorosamente agitada do Intermediário 49 (1,06 g) e 2-metilbut-2-eno (2 M em THF; 9,5 ml) em THF (20 ml) e tert-butanol (20 ml) e a mistura de reacção foi tratada de acordo com o



método do Intermediário 36 para produzir o composto mencionado em título na forma de uma espuma amarela (1,08 g).

T.l.c. éter, $R_f=0,3$.

Intermediário 51

1-[[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxilato de 1-(acetoxi)metilo

Uma mistura do Intermediário 18 (2,14 g) e de carbonato de potássio (370 mg) em DMF (30 ml) foi agitada durante 20 minutos. Foi adicionado acetato de bromometilo (410 mg) e a mistura de reacção foi agitada durante 24 horas. A mistura de reacção foi vertida em água e extraída com acetato de etilo. Os extrac-
tos orgânicos combinados foram lavados com água e água salgada, foram secos e concentrados para darem o composto mencionado em título na forma de uma espuma branca (2,3 g).

T.l.c. éter, $R_f=0,5$.

Com preparação semelhante:

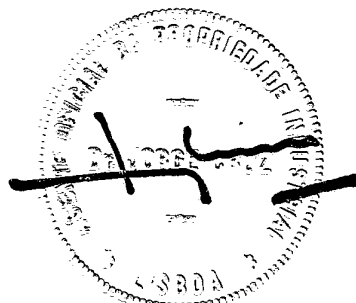
Intermediário 52

Acido 1-[[[3-bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]fenil]benzofuran-5-il]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxílico, éster de (acetiloxi)etilo

Na forma de uma espuma branca (2,1 g).

T.l.c. éter, $R_f=0,8$.

A partir do Intermediário 18 (2,07 g) e de carbonato de potássio (358 mg) em DMF (30 ml). Foi adicionado acetato de



1-bromoetilo (433 mg); tempo de reacção: 3 horas.

Intermediário 53

1-[[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxilato de benzoiloximetilo

Na forma de uma espuma branca (2,07 g).

Ensaio Encontrado: C - 65,3; H - 4,3; N - 8,6.

$C_{50}H_{42}BrClN_6O_5$ requer: C - 65,1; H - 4,6; N - 9,1%.

A partir do Intermediário 18 (2 g) em DMF (25 ml) e de carbonato de potássio (0,35 g). Foi adicionado benzoato de clorometilo (0,43 g); tempo de reacção: 20 horas. Uma purificação por cromatografia em coluna, eluindo com acetato de etilo produziu o composto mencionado em título.

Intermediário 54

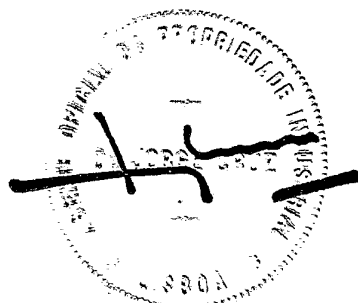
1-[[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxilato de 1-(etoxicarboniloxi)etilo

Na forma de uma espuma branca (1,87 g).

Ensaio Encontrado: C - 62,9; H - 4,7; N - 8,9;
Br- 8,7; Cl- 3,9%.

$C_{48}H_{42}BrClN_6O_6$ requer: C - 63,1; H - 4,6; N - 9,2;
Br- 8,7; Cl- 3,8%.

A partir do Intermediário 18 (2 g) em DMF (25 ml) e de carbonato de potássio (0,35 g). Foi adicionado carbonato de



1-cloroetiletilo (0,38 g); tempo de reação: 3 dias após a adição de mais carbonato de potássio (0,19 g). Uma purificação por cromatografia em coluna, eluindo com éter produziu o composto mencionado em título.

Intermediário 55

1-[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxilato de [4-(aminocarbonil)fenil]metilo

Na forma de um sólido branco (300 mg); 105-107 °C.

A partir do Intermediário 18 (2 g) em DMF (20 ml) e de carbonato de potássio (0,35 g). Foi adicionado 4-bromometilbenzamida (0,38 g); tempo de reação: 60 horas. Uma purificação por cromatografia eluindo com o Sistema C (200:8:1) produziu o composto mencionado em título.

Intermediário 56

1-[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxilato de 2-(N,N-dimetilaminoetilo)

Uma solução de DEAD (0,75 ml) em THF seco (5 ml) foi adicionada a uma solução do Intermediário 18 (2,02 g), trifenilfosfina (1,30 g) e 2-(dimetilaminoetanol) (0,40 ml) em THF (20 ml) agitada à temperatura ambiente sob azoto. Após 3 horas, esta solução foi concentrada in vacuo e a goma residual foi purificada por cromatografia eluindo com acetato de etilo para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma branca (0,97 g).



T.l.c. acetato de etilo; R_f : 0,15.

Com preparação semelhante:

Intermediário 57

1-[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxilato de 2-(1,3-di(trifenilmetil)oxi)propilo

Na forma de uma espuma amarela pálida (2,00 g).

T.l.c. diclorometano; R_f : 0,7.

A partir de DEAD (0,75 ml) em THF seco (5 ml), Intermediário 18 (2,00 g), trifenilfosfina (1,30 g) e 1,3-di(trifenilmetiloxi)propan-2-ol (2,30 ml) em THF (20 ml); tempo de reacção: 16 horas. Uma purificação por cromatografia eluindo com diclorometano:hexano (1:1) produziu o composto mencionado em título.

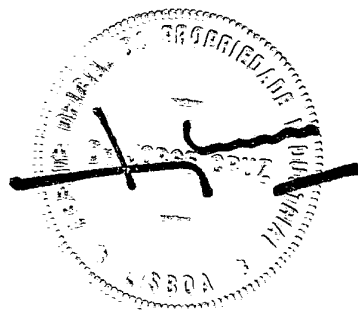
Intermediário 58

1-[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxilato de 2-metoxietilo

Na forma de uma espuma incolor (261 mg).

T.l.c. diclorometano /metanol (500:1); R_f : 0,2.

A partir de DEAD (0,65 g), Intermediário 18 (2 g), trifenilfosfina (0,98 g) e 2-metoxietanol em THF (50 ml); tempo de



reacção: 12 horas. Uma purificação por cromatografia eluindo com diclorometano:etanol (500:1) produziu o composto mencionado em título.

Intermediário 59

1-[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxilato de 1-metiletilo

Na forma de uma goma amarela (781 mg).

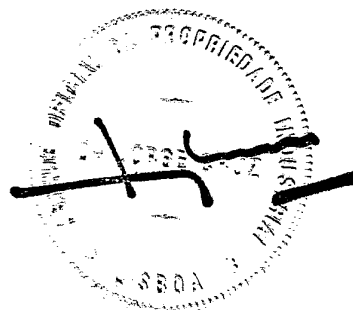
T.l.c. éter de petróleo/éter (1:1); R_f : 0,5.

A partir de DEAD (0,33 g) em THF seco (10 ml), Intermediário 18 (1 g), trifenilfosfina (493 mg) e propan-2-ol (0,14 ml) em THF (10 ml); tempo de reacção: 3 dias. Uma purificação por cromatografia, eluindo com petróleo/éter (3:1), produziu o composto mencionado em título.

Intermediário 60

1-[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxamida

A uma solução do Intermediário 18 (1 g) em THF (10 ml) foi adicionado 1,1'-carbonildiimidazole (244 mg). Após agitação à temperatura ambiente durante 1 hora foi adicionada uma outra quantidade de 1,1'-carbonildiimidazole (163 mg) e a agitação continuou durante a noite. Foi adicionada amónia (2 ml) à mistura de reacção que foi agitada durante 3 horas que, em seguida, foi concentrada in vacuo. O residuo foi purificado por cromatografia, eluindo com éter de petróleo/éter (1:2) para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma branca (254 mg).



T.l.c. éter; $R_f=0,52$.

Intermediário 61

1-[[1-[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazol-5-il]carbonil]pirrolidina

A uma solução do Intermediário 18 (1,45 g) em THF (10 ml) foi adicionado 1,1'-carbonildiimidazole (442 mg) e a mistura foi agitada durante a noite. Foi adicionada uma outra quantidade de 1,1'-carbonildiimidazole (442 mg). Após agitação durante 2 horas, foi adicionada pirrolidina (0,3 ml) à mistura de reação e depois de outras 2 horas foi adicionada mais pirrolidina (0,3 ml). Após agitação durante 2 horas, a mistura de reação foi concentrada in vacuo e o resíduo foi purificado por cromatografia, eluindo com éter para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma branca (1,23 g).

T.l.c. éter; $R_f=0,53$.

Com preparação semelhante:

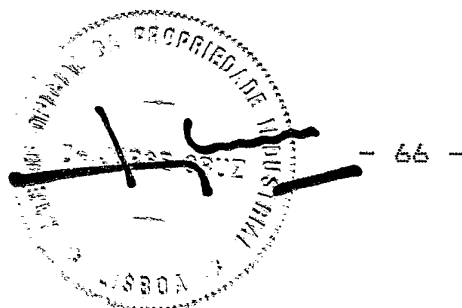
Intermediário 62

1-[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-N-metil-1H-imidazole-5-carboxamida

Na forma de uma espuma branca (1,37 g).

T.l.c. éter; $R_f=0,62$.

A partir do Intermediário 18 (1,45 g) em THF (10 ml), 1,1'-carbonildiimidazole (442 mg) e uma outra quantidade de



1,1'-carbonildiimidazole (442 mg). Foi adicionada metilamina (0,31 ml) à mistura de reacção e a adição foi repetida após 2 horas, 18 horas e 26 horas. A purificação por cromatografia, eluindo com éter, produziu o composto mencionado em título.

Intermediário 63

1-[[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-N,N-di-metil-1H-imidazole-5-carboxamida

Na forma de uma espuma branca (1,19 g).

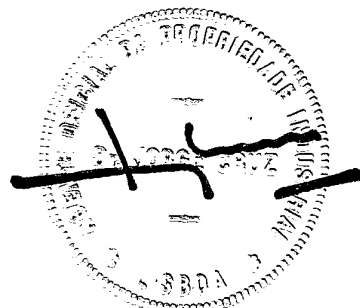
T.l.c. éter; $R_f = 0,61$.

A partir do Intermediário 18 (1,45 g) em THF (10 ml), 1,1'-carbonildiimidazole (442 mg) e uma outra quantidade de 1,1'-carbonildiimidazole (442 mg). Foi adicionada dimetilamina (0,45 ml; solução aquosa a 40 %) à mistura de reacção e a adição foi repetida após 2 horas. A purificação por cromatografia, eluindo com éter, produziu o composto mencionado em título.

Intermediário 64

1-[[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-N-metil-1H-imidazole-5-acetamida

Foi adicionado 1,1'-carbonildiimidazole (148 mg) a uma solução agitada do Intermediário 98 (250 mg) em THF (5 ml) e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. Foi adicionado hidrocloreto de metilamina (249,5 mg) e em seguida trietilamina (546 μ l) e a mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. foram novamente adicionados hidrocloreto de metilamina (249,5 mg) e trietilamina



(546 μ l) e, depois de 6 horas, os sólidos foram removidos por filtração e o filtrado foi concentrado in vacuo. Uma cromatografia, eluindo com éter, produziu o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (111 mg).

T.l.c. éter; $R_f=0,21$.

Intermediário 65

1-[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-N-etil-1H-imidazole-5-carboxamida

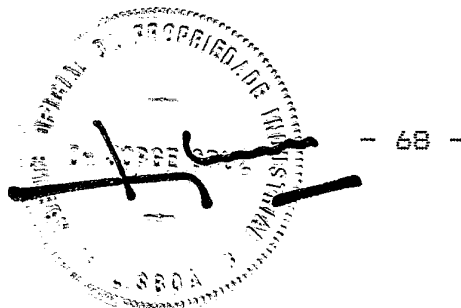
Foi adicionado 1,1'-carbonildiimidazole (1,21 g) a uma solução agitada do Intermediário 18 (2 g) em THF (15 ml) e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 5 horas. Foi adicionada etilamina (70 % em água; 968 mg) e a solução da mistura de reação resultante foi agitada durante mais 16 horas. A mistura de reação foi concentrada in vacuo e o resíduo foi purificado por uma cromatografia em coluna, eluindo com éter:éter de petróleo (5:1) para se produzir o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (1,80 g).

R_f éter=0,78.

Intermediário 66

2-Etil-1H-imidazole-5-metanol

Di-hidroxiacetona (65 g) foi lentamente adicionada a amônia líquida (250-300 ml), seguida por hidrocloreto de propanimidato de etilo (65 g). A suspensão foi transferida para uma autoclave e foi aquecida a 90 °C durante 16 horas. Deixou-se evaporar a amônia e, em seguida, a mistura de reação foi concentrada in vacuo. O resíduo foi dissolvido em metanol, lavado com



carvão vegetal e, em seguida foi purificado por uma cromatografia em coluna, eluindo com um gradiente de Sistema A (300:8:1 até 50:8:1). Uma trituração com acetona deu o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (29,83 g).

T.l.c. sistema A (50:8:1); $R_f=0,21$.

Intermediário 67

4-Cloro-2-etil-1H-imidazole-5-metanol

Uma solução do Intermediário 16 (19,66 g) em 2-metoxi-etanol (175 ml) e 1,4-dioxano (175 ml) foi agitada com N-clorosuccinimida (21,23 g) ao abrigo da luz à temperatura ambiente durante 18 horas. O solvente foi removido in vacuo e o resíduo foi repartido entre água, água salgada e acetato de etilo. Os extractos orgânicos foram combinados, lavados em contracorrente em água e água salgada, secos e concentrados in vacuo até dar um sólido amarelo. Este foi triturado por duas vezes com dicloro-metano para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (11,49 g).

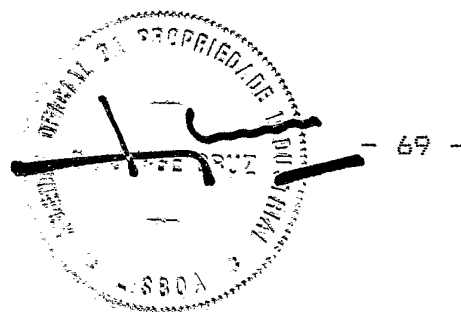
T.l.c. sistema A (50:8:1); $R_f=0,55$.

Intermediário 68

4-Cloro-2-etil-1H-imidazole-5-carboxaldeído

O Intermediário 67 (11,35 g) foi tratado com dióxido de manganês (30,59 g) de acordo com o método do Intermediário 16 para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (6,41 g).

T.l.c. sistema A (50:8:1); $R_f=0,73$.



Intermediário 69

1-[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-cloro-2-etil-1H-imidazole-5-carboxaldeído

Uma mistura do Intermediário 68 (2 g), do Intermediário 15 (12,8 g) e de carbonato de potássio (2,61 g) em DMF seca (150 ml) foi tratada de acordo com o método do Intermediário 17. A trituração com éter e acetato de etilo deu um sólido castanho pálido (1,08 g). Este foi combinado com uma outra quantidade (3,46 g) que cristalizou a partir do líquido-mãe e recristalizou-se a partir de acetato de etilo para dar o composto mencionado em título (2,68 g).

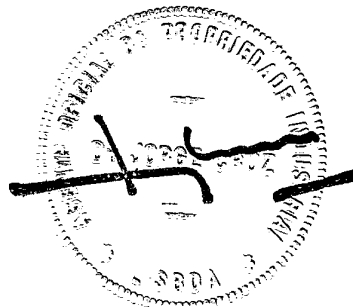
T.l.c. éter de petróleo:éter; $R_f=0,24$.

Intermediário 70

Acido 1-[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-cloro-2-etil-1H-imidazole-5-carboxílico

Uma solução de clorito de sódio (3,18 g) e de di-hidrogenofosfato de sódio (3,18 g) em água (40 ml) foi adicionada a uma mistura do Intermediário 69 (2,65 g) em tert-butanol (40 ml), 2-metil-2-buteno (2 M em THF; 21,6 ml) e THF (40 ml) e tratada de acordo com o método do Intermediário 18. Uma purificação por cromatografia eluindo com diclorometano / metanol (20:1) deu o composto mencionado em título (2,17 g).

T.l.c. diclorometano / metanol (10:1); $R_f=0,48$.



Intermediário 71

1-[13-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-
fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-etil-4-cloro-N-metil-
-1H-imidazole-5-carboxamida

O Intermediário 70 (503 mg) foi dissolvido em THF (5 ml), foi adicionado 1,1'-carbonildiimidazole (338 mg) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 3,5 horas. Foi adicionada metilamina (323 mg) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 48 horas. A mistura de reação foi concentrada in vacuo e purificada por cromatografia em coluna, eluindo com éter, para produzir o composto mencionado em título (445 mg).

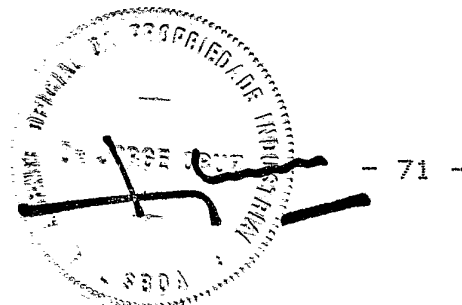
T.l.c. éter; $R_f=0,30$.

Intermediário 72

2-Butil-1H-imidazole-5-carboxaldeído

A uma suspensão de 2-butil-1H-imidazole-5-metanol (2,02 g) em diclorometano seco (40 ml) e dioxano seco (60 ml) foi adicionado dióxido de manganês (7,05 g). A mistura de reação foi aquecida em refluxo durante 3,5 horas antes de ser filtrada e o filtrado foi concentrado in vacuo para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (1,69 g).

T.l.c. sistema C (100:16:1); $R_f=0,38$.



Intermediários 73 e 74

1-[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-
fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-1H-imidazole-5-
-carboxaldeído e
1-[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-
fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-1H-imidazole-4-
-carboxaldeído

Uma mistura do Intermediário 72 (1 g), do Intermediário 15 (6,14 g) e de carbonato de potássio (0,98 g) em DMF seca (160 ml) foi tratada de acordo com o método do Intermediário 17. A purificação por cromatografia eluindo com acetato de etilo / hexano (1:1) e de novo utilizando diclorometano / metanol (70:1) deu os Intermediários 73 e 74 (556 mg e 640 mg, respectivamente).

T.l.c. diclorometano/metanol (70:1);

Intermediário 73: $R_f=0,31$.

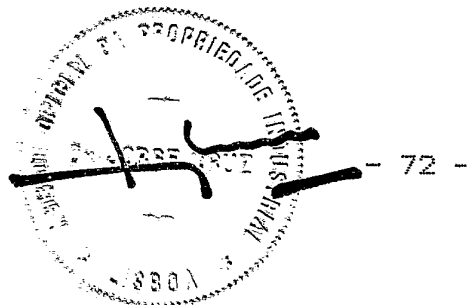
Intermediário 74: $R_f=0,24$.

Intermediário 75

Acido 1-[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-
-5-il]fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-1H-imida-
zole-5-carboxílico

Uma solução de clorito de sódio (665 mg) e de di-hidrogenofosfato de sódio (665 mg) em água (10 ml) foi adicionada a uma mistura do Intermediário 73 (2,65 g) em tert-butanol (10 ml), 2-metil-2-buteno (2 M em THF; 4,4 ml) e THF (10 ml) e tratada de acordo com o método do Intermediário 18, para dar o composto men-
cionado em título na forma de um sólido branco (44 mg).

T.l.c. diclorometano / metanol (10:1); $R_f=0,47$.



Intermediário 76

Ácido 1-[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-1H-imidazole-4-carboxílico

Uma solução de clorito de sódio (762 mg) e de di-hidrogenofosfato de sódio (762 mg) em água (10 ml) foi adicionada a uma mistura do Intermediário 74 (630 mg) em tert-butanol (10 ml), 2-metil-2-buteno (2 M em THF; 5 ml) e THF (10 ml) e tratada de acordo com o método do Intermediário 18, para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo pálido (433 mg).

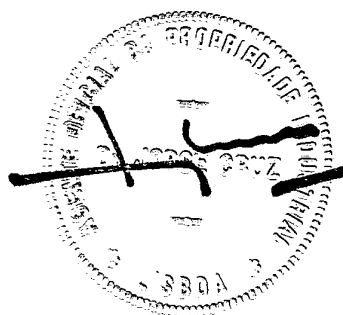
T.l.c. diclorometano / metanol (10:1); $R_f=0,51$.

Intermediário 77

1-[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-propil-4-cloro-N-metil-1H-imidazole-5-carboxamida

1,1'-Carbonildiimidazole (1,0 g) foi adicionado a uma solução do Intermediário 36 (1,9 g) em THF seco (30 ml) e a mistura foi agitada durante a noite sob azoto. Foi adicionada metilamina (2 ml; solução aquosa a 40 %) e a mistura de reação foi agitada durante 6 horas. Os solventes foram removidos in vacuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, eluindo com éter, para dar o composto mencionado em título (1,56 g).

T.l.c. éter; $R_f=0,5$.



Intermediário 78

1-[[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-yl]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-N-isopropil-1H-imidazole-5-carboxamida

O Intermediário 18 (1,5 g) foi dissolvido em THF seco (10 ml), foi adicionado 1,1'-carbonildiimidazole (0,93 g) e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. Foi adicionada isopropilamina (1,29 ml) e a solução foi agitada durante 2 horas. A mistura de reação foi concentrada in vacuo e purificada por cromatografia em coluna, eluindo com o Sistema A (5:1) para dar o composto mencionado em título (1,17 g).

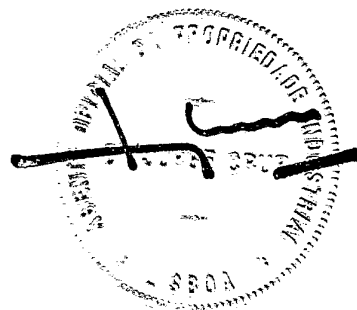
T.l.c. éter; $R_f=0,70$.

Intermediário 79

2-Butil-4-iodo-5-hidroximetil-1H-imidazole

N-Iodossuccinimida (15,9 g) foi adicionada a uma solução agitada de 2-butil-1H-imidazole-5-metanol (10,4 g) em dioxano (200 ml) e a mistura foi agitada ao abrigo da luz à temperatura ambiente durante 16 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo foi triturado com acetato de etilo (50 ml) e água (50 ml). O creme precipitado foi filtrado e bem lavado com água e foi seco in vacuo até dar um pó creme (14,1 g). Os líquidos-mães aquosos foram extraídos com acetato de etilo (x 3). Os extractos orgânicos foram combinados, lavados com água (x 2) e água salgada, foram secos e concentrados para dar o composto mencionado em título na forma de um pó creme (2,8 g).

T.l.c. sistema C (100:8:1); $R_f=0,7$.



Intermediário 80

2-Butil-4-iodo-1H-imidazole-5-carboxaldeído

O Intermediário 79 (16,9 g) foi tratado com dióxido de manganês (30 g) de acordo com o método do Intermediário 16 para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo pálido (15,15 g).

T.l.c. éter; $R_f=0,8$.

Intermediário 81

1-[[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-iodo-1H-imidazole-5-carboxaldeído

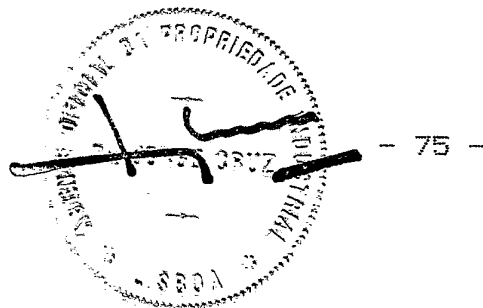
Uma mistura do Intermediário 15 (16,6 g), do Intermediário 80 (5 g) e de carbonato de potássio (3,4 g) em DMF (200 ml) foi tratada de acordo com o método do Intermediário 17. A trituração com éter e acetato de etilo (5:1; 150 ml) deu um precipitado amarelo que foi filtrado e seco in vacuo até dar o composto mencionado em título na forma de um pó amarelo pálido (9,25 g).

T.l.c. éter de petróleo:éter (1:1); $R_f=0,4$.

Intermediário 82

Acido 1-[[[3-bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-butil-4-iodo-1H-imidazole-5-carboxílico

Uma solução de clorito de sódio (7,45 g) e de di-hidrogenofosfato de sódio (9,7 g) em água (50 ml) foi adicionada a uma



mistura do Intermediário 81 (9,0 g) em tert-butanol (100 ml), 2-metil-2-buteno (13 ml) e THF (160 ml) e tratada de acordo com o método do Intermediário 18 para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma branca (9,3 g).

T.l.c. éter de petróleo:éter (1:1); $R_f=0,1$.

Intermediário 83

1-[[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-iodo-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo

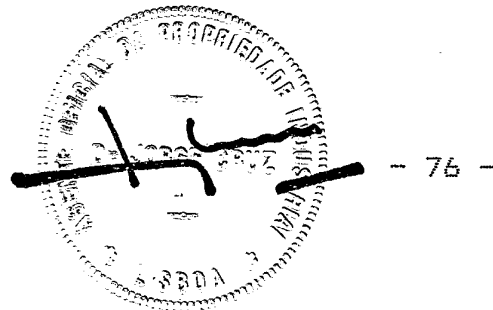
Uma solução de (DEAD) (1,79 g) em THF (50 ml) foi adicionada a uma solução do Intermediário 82 (8,3 g), trifenilfosfina (2,69 g) e etanol (1,4 g) em THF (100 ml) e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido in vacuo e o resíduo foi cromatografado eluindo com diclorometano : éter (98:2) para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma branca (6,5 g).

T.l.c. diclorometano : éter (98:2); $R_f = 0,3$.

Intermediário 84

1-[[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil)-4-trifluorometil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo

Foi adicionado dibromodifluorometano (10,5 g) a uma suspensão agitada de cádmio em metal (11,2 g) em DMF (25 ml) sob azoto durante um período de 40 minutos. (CUIDADO: resulta uma reação muito exotérmica; é necessário arrefecimento externo). A mistura de reação foi agitada durante 2 horas à temperatura ambiente e, em seguida, a solução castanho escuro foi filtrada



através de uma vareta de filtração ("filter stick") sob azoto para um frasco seco e limpo. Esta solução é aprox. 1 M em CF_3Cd . Foi adicionado brometo de cobre (I) (1,15 g) a 8 ml (aprox. 8 mmol) do reagente de trifluorometil-cádmio anterior seguido de hexametilfosforamida (8 ml) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos. Foi adicionada uma solução do Intermediário 83 (2,1 g) em DMF (5 ml) e a mistura de reação foi aquecida a 70 °C durante 2 horas. A mistura de reação escura foi vertida em água e extraída com acetato de etilo. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água e água salgada e, em seguida, foram secos e evaporados para darem um óleo castanho escuro. Este óleo foi cromatografado para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma amarela pálida (220 mg).

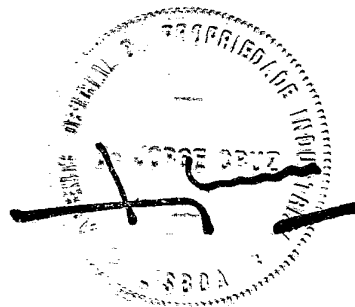
T.l.c. diclorometano:éter (98:2); $R_f = 0,7$.

Intermediário 85

2-Butil-4-metil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo

Carbonato de potássio (6,36 g) e 2-amino-3-oxobutanoato de etilo (3,99 g) foram adicionados sob azoto a uma solução agitada de pentamidato de etilo (5,15 g) em etanol (30 ml). A agitação continuou durante a noite. A suspensão resultante foi filtrada e evaporada para dar um óleo laranja. Este foi purificado por cromatografia em coluna para produzir o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (137 mg).

T.l.c. éter; $R_f = 0,4$.



Intermediário 86

1-[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-metil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo

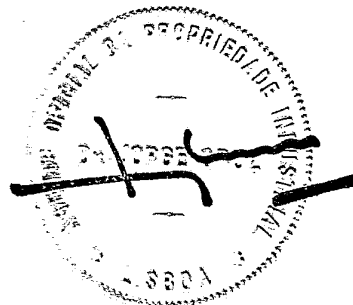
Uma solução do Intermediário 15 (0,65 g) em DMF (10 ml) foi tratada com o Intermediário 85 (0,15 g) e hidreto de sódio (0,22 g) e foi agitada durante a noite. O volume do solvente foi reduzido e o resíduo foi repartido entre água e acetato de etilo. A fase aquosa foi ainda extraída com acetato de etilo e os extractos orgânicos combinados foram secos, filtrados e evaporados. O óleo laranja resultante foi purificado por cromatografia em coluna, eluindo com o Sistema A (9:1), para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo (0,25 g).

T.l.c. éter; $R_f=0,6$.

Intermediário 87

2-Butil-4,5-dicloro-1H-imidazole

Uma solução de 2-butil-1H-imidazole-5-metanol (30 g) em 2-metoxietanol (250 ml) foi tratada com N-clorossuccinimida (28,6 g) e agitada ao abrigo da luz durante 18 horas. O solvente foi removido in vacuo para dar um sólido amarelo claro que foi repartido entre água:água salgada (1:1) (3 x 100 ml) e acetato de etilo (300 ml). A fase aquosa foi saturada com cloreto de sódio e extraída com acetato de etilo (3 x 50 ml). A mistura foi filtrada e os extractos orgânicos combinados e as lavagens foram evaporados in vacuo até dar um sólido castanho. Este foi triturado com diclorometano (75 ml) e os triturados foram concentrados in vacuo e purificados por cromatografia em coluna, eluindo com o



Sistema C (100:8:1), para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido laranja claro (4,8 g).

T.l.c. sistema C (100:8:1); $R_f=0,71$.

Intermediário 88

3-Bromo-5-[[2-butil-4,5-dicloro-1H-imidazol-1-il]metil]-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]fenil]-benzofurano

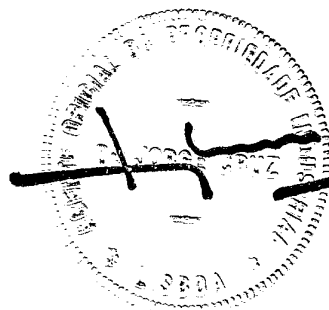
O Intermediário 15 (1,0 g) foi adicionado a uma solução do Intermediário 87 (0,281 g) e metóxido de sódio (0,078 g) em DMF seco (25 ml) e tratada de acordo com o método do Intermediário 4. Uma purificação por cromatografia em coluna, eluindo com o Sistema A (1:2) deu o composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo pálido (0,53 g).

R.M.N. δ (CDCl_3) 8,2 (m, 1H); 7,65 (m, 3H); 6,75-7,32 (m, 18H); 5,18 (m, 2H); 2,58 (t, 2H); 1,67 (m, 2H); 1,32 (m, 2H); 0,88 (t, 3H).

Intermediário 89

2-Hidroxi-4-metil-benzeno carboxaldeído

Uma solução de brometo de etilo (13,8 ml) em THF (100 ml) foi adicionado gota a gota, sob azoto, a uma mistura agitada de rodela de magnésio (4,44 g) em THF seco (50 ml). Após se completar a formação de Grignard foi adicionado gota a gota uma solução de m-cresol (20 g) em THF (100 ml). A suspensão resultante foi agitada durante 15 minutos antes de lher ser adicionado gota a gota uma solução de 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidropirimidin-2-ona (23,7 g) em tolueno seco (300 ml) seguida de paraformaldeído (13,85 g). A suspensão resultante foi aquecida



em refluxo durante a noite. Após arrefecimento, a suspensão foi tratada com HCl a 10 % (200 ml) e filtrada antes de as fases orgânicas serem separadas. Os extractos orgânicos foram lavados com água (4 x 100 ml), secos e evaporados até darem um sólido cristalino amarelo (11 g). A cristalização a baixa temperatura a partir de éter deu o composto mencionado em título na forma de um sólido cristalino branco (5,31 g). Obteve-se ainda uma segunda recolha (0,695 g).

T.l.c. sistema A (1:9); $R_f=0,50$.

Intermediário 90

2-(2-Benzofuranil-6-metil)benzonitrilo

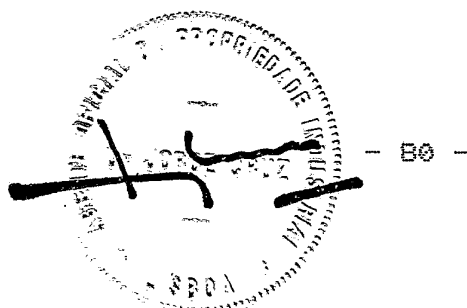
Foi adicionado metóxido de sódio (2,55 g) a uma solução agitada do Intermediário 89 (5,79 g) em DMF (30 ml) e o fenóxido foi formado na forma de um precipitado. A agitação à temperatura ambiente continuou durante aprox. 15 minutos antes de ser adicionado α -bromo-o-tolunitrilo (8,43 g). Depois de 2 horas, foi adicionada uma outra quantidade equivalente de metóxido de sódio (2,55 g) e a mistura de reacção foi aquecida até 80 °C. Após 30 minutos, a mistura de reacção foi vertida em água (200 ml) e o sólido foi recolhido por filtração para se obter o composto mencionado em título na forma de um sólido cristalino esbranquiçado (5,04 g).

T.l.c. sistema A (1:9); $R_f=0,45$.

Intermediário 91

2-(2-Benzofuranil-3-bromo-6-metil)benzonitrilo

Uma solução do Intermediário 90 (4,142 g) em tetracloreto de carbono (100 ml) foi tratada com uma solução de bromo 1 M



em tetracloreto de carbono (23 ml), gota a gota sob azoto a -10°C . A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Foi adicionada mais solução de bromo (12,6 ml). Depois de cerca de 3 horas a mistura de reacção foi diluída com diclorometano (100 ml) e lavada com tiossulfato de sódio (3 x 50 ml) e água (50 ml), foi seca, filtrada e evaporada para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo (6,65 g) que se verificou ser uma mistura 1:1 com 2-[3-bromo-6-(bromometil)-2-benzofuranil]benzonitrilo.

t.l.c. - sistema A (1:9), R_f 0,3; 0,35 (duas manchas).

Intermediário 92

2-[2-Benzofuranil-3-bromo-6-(bromometil)]benzonitrilo

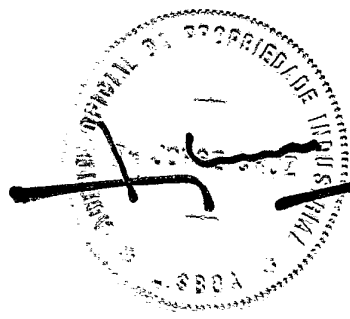
Uma solução do Intermediário 91 (4,1 g) em tetracloreto de carbono (100 ml) foi tratada com uma solução de bromo 1 M em tetracloreto de carbono (23 ml), como no Intermediário 91. Uma purificação por cromatografia em coluna, eluindo com o Sistema A (1:1) deu o composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo pálido (0,41 g).

t.l.c. - sistema A (1:1), R_f 0,8.

Intermediário 93

2-[2-Benzofuranil-3-bromo-6-[2-butil-4-cloro-5-formil-1H-imidazol-1-il]metil]benzonitrilo

Uma mistura do Intermediário 16 (0,20 g) e do Intermediário 92 (0,41 g) em DMF que continha carbonato de potássio (0,17 g) foi aquecida a 80°C durante 16 horas sob azoto. Após arrefecimento, a solução amarela foi vertida em água (60 ml) e extraída com acetato de etilo (3 x 70 ml). Os extractos



orgânicos combinados foram lavados com água (4 x 75 ml), secos e concentrados in vacuo, para se produzir um óleo amarelo que foi purificado por cromatografia em coluna, eluindo com o Sistema A (1:1) para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma amarela pálida (0,32 g).

T.l.c. Sistema A (2:1); $R_f=0,4$.

Intermediário 94

Ácido 1-[6-[3-bromo-2-(2-cianofenil)benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxílico

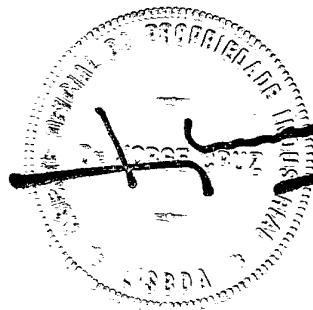
Uma solução de clorito de sódio (tec. 80 %; 1,51 g) e de di-hidrogenofosfato de sódio (1,55 g) em água (15 ml) foi adicionada a uma mistura agitada do Intermediário 93 (0,8 g) e 2-metilbut-2-eno (9,5 ml; solução 2 M em THF) em THF (20 ml) e tert-butanol (20 ml). A mistura foi vigorosamente agitada à temperatura ambiente durante 16 horas, antes de ser repartida entre clorreto de amônio saturado (60 ml) e acetato de etilo (100 ml). A fase orgânica separada foi lavada com água (100 ml), seca e evaporada in vacuo para produzir o composto mencionado em título na forma de uma espuma branca (0,82 g).

T.l.c. éter; $R_f=0,45$.

Intermediário 95

1-[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-metanol

Foi adicionada trietilamina (182 μ l) a uma suspensão agitada do produto do Exemplo 3 (700 ml) em diclorometano



(2,5 ml) e, em seguida, foi adicionado clorotrifetilmetano (352 mg) e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de reação foi em seguida repartida entre água (20 ml) e diclorometano. As fases orgânicas separadas foram lavadas com água (20 ml), secas e concentradas in vacuo para se produzir o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (571 mg).

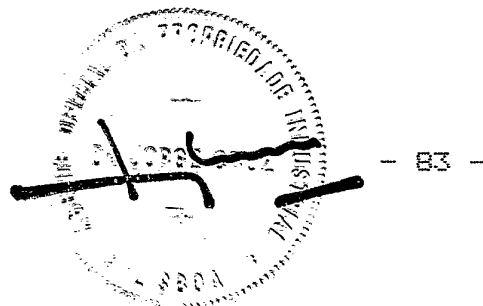
T.l.c. éter; $R_f=0,77$.

Intermediário 96

1-[[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-5-(clorometil)-1H-imidazole

Foi adicionado dimetilsulfureto (114 μ l) a uma solução agitada de N-clorossuccinimida (190 ml) a 0 °C em diclorometano e a suspensão branca resultante foi arrefecida até -20 °C antes da adição, gota a gota durante 30 minutos, do Intermediário 95 (1 g) em diclorometano (70 ml). A suspensão foi aquecida até 0 °C e foi agitada a 0 °C durante 4 horas e, em seguida, à temperatura ambiente durante 48 horas. A mistura de reação foi concentrada in vacuo e foi purificada por cromatografia em coluna, eluindo com éter:éter de petróleo (2:1) para se produzir o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (301 mg).

T.l.c. éter de petróleo:éter (2:1); $R_f=0,72$.



Intermediário 97

1-[[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-5-(ciano- metil)-1H-imidazole

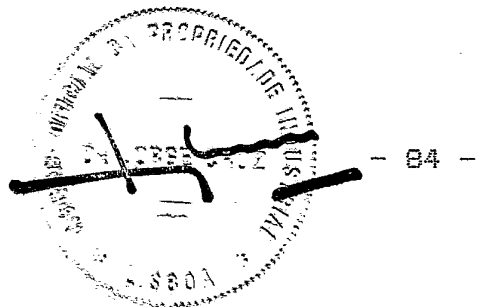
Uma solução do Intermediário 96 (300 mg) em DMSO (3 ml) foi adicionada a uma solução em agitação de cianeto de sódio (109 mg) em DMSO (7,5 ml) e solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. Foi adicionada água (30 ml) e a mistura foi extraída para acetato de etilo (3 x 30 ml). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água (2 x 30 ml), secos e concentrados in vacuo para se produzir o produto cru que foi purificado por cromatografia em coluna, eluindo com éter de petróleo:éter (2:1), para se produzir o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (57 mg).

IV (nujol) 2210, 1709, 1253, 1465, 1450, 1252, 761, 748, 698.

Intermediário 98

Acido 1-[[[3-bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H- -imidazole-5-acético

Foi adicionada trietilamina (82 µl) a uma mistura em agitação do produto do Exemplo 49 (100 mg) em diclorometano (10 ml) e, em seguida, foi adicionado à solução resultante cloro-trifenilmetano (94,5 mg) seguido por DMAP (2 mg) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 5 horas. Foi adicionada água (10 ml) e a mistura de reacção foi vigorosamente agitada à temperatura ambiente durante 5 minutos. A fase aquosa separada foi extraída para diclorometano (10 ml) e os extractos orgânicos



combinados foram secos e concentrados in vacuo para se produzir o produto cru. Uma cromatografia em coluna, eluindo com diclorometano : ácido acético : metanol (96:2:2) deu o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (60 mg).

T.l.c. diclorometano:ácido acético:metanol (96:2:2);
 $R_f = 0,45$.

Intermediário 99

2-(5-Metil-2-benzofuranil)benzoato de etilo

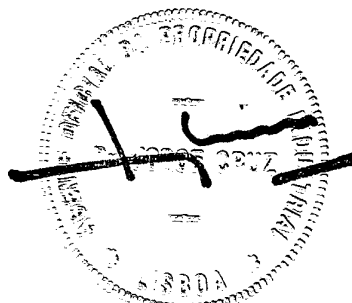
Foi adicionado bicarbonato de sódio (1 N; 60 ml) a uma mistura do Intermediário 1 (4,7 g), 2-bromobenzoato de etilo (5,89 g) e tetraquis-trifenilfosfina paládio (0) (0,88 g) em DME (100 ml). A mistura foi aquecida em refluxo durante 18 horas, foi arrefecida até à temperatura ambiente e, em seguida, foi concentrada in vacuo. O resíduo foi extraído com éter (3 x 100 ml) e os extractos combinados foram lavados com água salgada (1 x 100 ml) e secos. O solvente foi evaporado para dar um óleo castanho (5 g) que foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com o Sistema A (1:20) para dar o composto mencionado em título na forma de um óleo amarelo pálido (2,89 g).

T.l.c. - sistema A (1:20); R_f 0,2.

Intermediário 100

2-(3-Bromo-5-metil-2-benzofuranil)benzoato de etilo

Foi adicionado, gota a gota, bromo (1,05 ml) em tetracloreto de carbono (5 ml) a uma solução do Intermediário 99 (2,88 g) em dioxano seco (50 ml) sob azoto a 25 °C. A mistura de reacção foi agitada durante 1 hora e, em seguida, foi adicionado



ciclo-hexano (2 ml). O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna eluindo, com éter de petróleo:éter (20:1), para dar o composto mencionado em título na forma de um óleo incolor (3,57 g).

T.l.c. - éter de petróleo:éter (20:1); $R_f=0,25$.

Intermediário 101

2-(3-Bromo-5-bromometil-2-benzofuranil)benzoato de etilo

Foi adicionado NBS (1,94 g) a uma solução do Intermediário 100 (3,56 g) em tetracloreto de carbono (80 ml). Foi adicionado peróxido de dibenzoilo (0,25 g) e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, eluindo com o Sistema A (1:30), para dar o composto mencionado em título na forma de uma goma incolor (3,66 g).

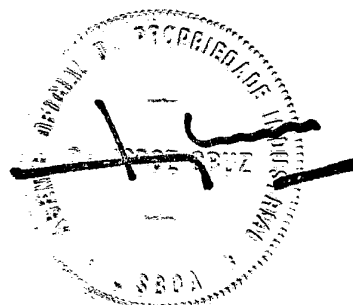
T.l.c. éter de petróleo:éter (20:1); $R_f=0,2$.

Intermediário 102

2-[[3-Bromo-5-[(2-butil-4-cloro-5-formil)-1H-imidazol-1-il]metil]-2-benzofuranil]benzoato de etilo

Uma mistura do Intermediário 16 (1,43 g), do Intermediário 101 (3,66 g) e de carbonato de potássio (1,17 g) em DMF seca (60 ml) foi tratada de acordo com o método do Intermediário 17 para dar o composto mencionado em título na forma de uma goma incolor (3,67 g).

T.l.c. éter de petróleo:éter (1:1); $R_f=0,4$.



Intermediário 103

5-[2-[5-[[5-(Azidometil)-2-butil-4-cloro-1H-imidazol-1-il]metil]-3-bromo-2-benzofuranil]fenil]-2-(trifenilmetil)-2H-tetrazole

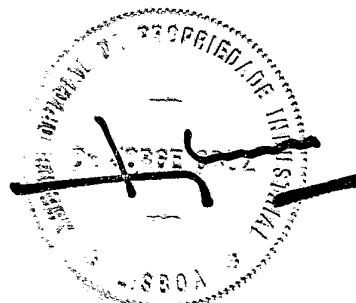
Foi adicionado, gota a gota, cloreto de mesilo (0,10 ml) a uma mistura do Intermediário 95 (1,02 g) e de trietilamina (0,13 g) em diclorometano seco (15 ml) e agitada à temperatura ambiente sob azoto. Após 1 hora, foi adicionado à solução azida de lítio (200 mg) e 12-coroa-4-éter (50 mg). A mistura foi concentrada in vacuo, foi adicionada DMF (15 ml) e foi aquecida a 60 °C durante 2 horas. A mistura foi concentrada in vacuo para dar uma goma incolor. Uma purificação por cromatografia em coluna, eluindo com, éter : diclorometano : hexano (0:1:1 → 10:5), deu o composto mencionado em título na forma de uma goma incolor (213 mg).

T.l.c. - éter; R_f 0,85.

Intermediário 104

1-[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-metanamina

Uma solução do Intermediário 102 (516 mg) e tribenilfosfina (200 mg) em diclorometano seco (10 ml) sob azoto esteve em repouso à temperatura ambiente durante 15 horas. A solução foi concentrada in vacuo, o resíduo foi recebido em amônia aquosa concentrada (2 ml), metanol (10 ml) e diclorometano (2 ml) e repousou à temperatura ambiente durante 16 horas. A solução foi concentrada in vacuo e o produto foi isolado por cromatografia em coluna, eluindo com acetato de etilo, para dar um óleo amarelo



pálido (438 mg). O óleo foi purificado por cromatografia em coluna, eluindo com o Sistema C (300:8:1), e deu o composto mencionado em título na forma de um óleo amarelo pálido (352 mg).

T.l.c. acetato de etilo; 0,2.

Intermediário 105

N-[[1-[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-il]metil]acetamida

Uma solução do Intermediário 104 (409 mg), trietilamina (150 µl) e anidrido acético (100 µl) em diclorometano (100 ml) esteve em repouso à temperatura ambiente durante 15 horas. O produto foi isolado por cromatografia em coluna, eluindo com o Sistema B (1:1), para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma branca (405 mg).

T.l.c. Sistema B (1:1); 0,3.

Com preparação semelhante:

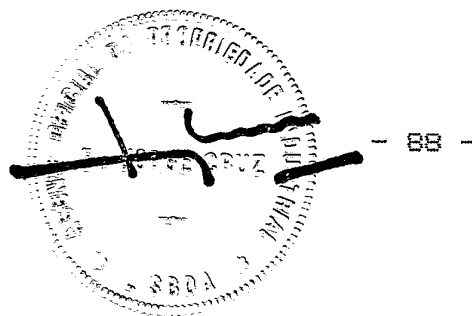
Intermediário 106

[[1-[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-il]metil]carbamato

Na forma de uma espuma branca (434 mg).

T.l.c. Sistema B (4:1); 0,45.

A partir de uma solução do Intermediário 104 (500 mg), trietilamina (200 µl) e cloroformato de metilo (100 µl) em



diclorometano seco (10 ml).

Intermediário 107

N-[[[1-[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-yl]fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-yl]formamida

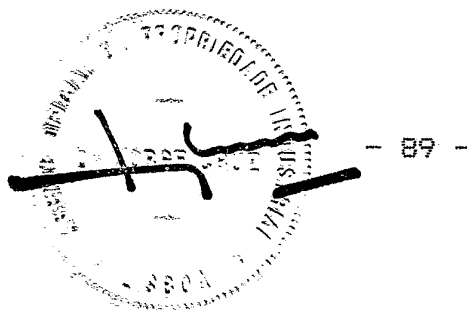
Uma solução do Intermediário 104 (398 mg) em formato de etilo (10 ml) foi aquecida em refluxo durante 3 horas sob azoto. A solução foi concentrada in vacuo e o produto foi isolado por cromatografia em coluna, eluindo com o Sistema B (1:4), para dar o composto mencionado em título na forma de uma goma incolor.

T.l.c. Sistema B (1:4); 0,2.

Intermediário 108

[[[1-[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-yl]fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-yl]metil]ureia

Foi adicionado tetraisocianato de silício (35 mg) a uma solução do Intermediário 104 (505 mg) em tolueno seco e agitada à temperatura ambiente sob azoto. Após 10 minutos, a solução foi aquecida até 100 °C. Após 30 minutos, a mistura de reação foi arrefecida e o solvente foi removido in vacuo. Foram adicionados isopropanol (9 ml) e água (1 ml) e a solução foi aquecida em refluxo durante 30 minutos. A solução foi arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada in vacuo. Uma cromatografia em coluna, eluindo com acetato de etilo, deu uma espuma branca que foi triturada com éter para dar o composto mencionado em título na forma de um pó branco (171 mg).



T.l.c. acetato de etilo; 0,2.

Intermediário 109

1-(2-Bromo-4-metil)fenil-2,2-dimetilpropanoato

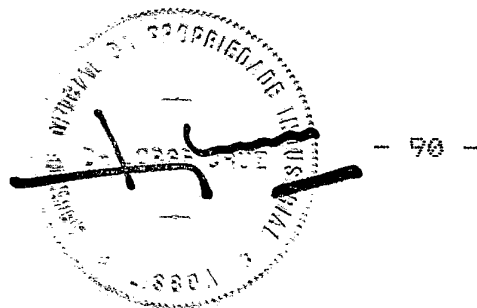
Uma solução de 2-bromo-4-metilfenol (9,14 g) em diclorometano seco foi arrefecida num banho de gelo sob azoto e foi tratada com cloreto de 2,2-dimetilpropanoilo (12,08 ml) e DMAP (17,8 g). A agitação continuou à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reacção foi lavada HCl 2 N, NaHCO₃ a 8 % em água e água e, em seguida, foi seca. A filtração e evaporação deu um óleo amarelo pálido (17,19 g). Uma purificação por cromatografia em coluna, eluindo com o Sistema A (1:20), deu o composto mencionado em título na forma de um óleo incolor (8,07 g).

T.l.c. Sistema A (1:2); 0,8.

Intermediário 110

1-(2-Hidroxi-4-metil)fenil-2,2-dimetilpropan-1-ona

Uma solução do Intermediário 109 (18,3 g) em éter seco (96 ml) foi arrefecida até 100 °C e foi tratada gota a gota com s-butil-lítio (90 ml). Após cerca de 30 minutos, fez-se passar a temperatura para -78 °C e continuou a agitação a esta temperatura durante a noite. A reacção foi extinta com cloreto de amónio aquoso saturado e a mistura de reacção foi aquecida até à temperatura ambiente. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com éter. Os extractos orgânicos combinados foram lavados água, secos, filtrados e evaporados para dar um óleo amarelo/laranja (14,4 g). Uma purificação por cromatografia em coluna, eluindo com o Sistema A (1:20), deu o composto mencionado em título na forma de um óleo amarelo (10,32 g).



T.l.c. hexano; 0,35.

Intermediário 111

2-(3-terc-Butil-5-metil-2-benzofuranil)benzonitrilo

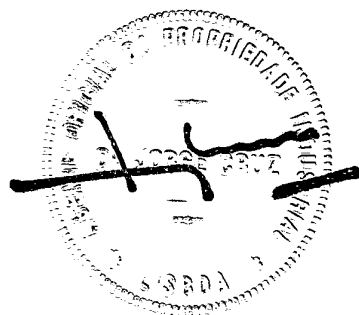
Uma solução do Intermediário 110 (200 mg) em DMF seca (200 mg) foi tratada com hidreto de sódio (1,59 g) com agitação sob azoto durante 30 minutos. Foi adicionado DMF (75 ml) seguido por α -bromo-o-tolunitrilo (9,41 g). A agitação à temperatura ambiente continuou durante 1,5 horas. Foi adicionada uma outra quantidade de hidreto de sódio (1,59 g) e a solução foi aquecida até 80 °C. A agitação continuou a esta temperatura continuou durante a noite. O volume do solvente foi reduzido e o residuo foi vertido em água e extraído com acetato de etilo e os extratos orgânicos combinados foram lavados com água e água salgada. Uma secagem, filtração e evaporação deu um óleo castanho (19,76 g). Uma purificação por cromatografia em coluna, eluindo com o Sistema A (1:9), deu o composto mencionado em título na forma de um sólido laranja (3,09 g).

T.l.c. Sistema A (1:9); 0,45.

Intermediário 112

2-[5-(Bromometil)-3-[1,1-(dimetiletil)]-2-benzofuranil]benzonitrilo

Uma solução do Intermediário 111 (1,98 g) em tetracloreto de carbono (40 ml) foi tratada com NBS (1,35 g) utilizando peróxido de benzoílo na forma de um radical iniciador de acordo com o método do Intermediário 3 para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma branca (0,96 g).



T.l.c. Sistema A (1:9); η ,35.

Intermediário 113

2-[5-[2-Butil-4-cloro-5-(oxometil)-1H-imidazol-1-il]metil-3-[1,1-(dimetiletil)]-2-benzofuranil]benzonitrilo

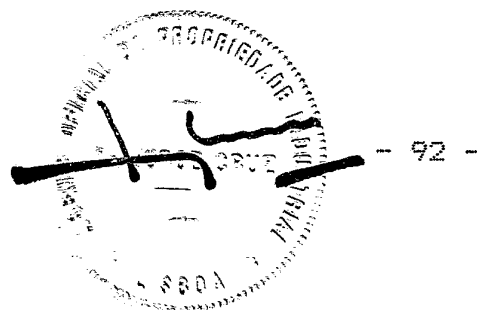
Uma mistura do Intermediário 112 (0,95 g) e do Intermediário 16 (0,479 g) em DMF (10 ml) foi tratado com carbonato de potássio (0,373 g) de acordo com o método do Intermediário 17. Uma purificação por cromatografia em coluna, eluindo com o Sistema A (1:1), deu uma espuma esbranquiçada (0,806 g). Uma purificação por cromatografia em coluna, eluindo com o Sistema B (1:10), deu o composto mencionado em título na forma de uma espuma esbranquiçada (0,731 g).

T.l.c. Sistema A (1:9); η ,3.

Intermediário 114

Acido 1-[[3-(1,1-dimetiletil)-2-(cianofenil)-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxílico

Uma solução do Intermediário 113 (0,8 g) em THF (10 ml), tert-butanol (10 ml) e 2-metilbut-2-eno (10,14 ml) foi tratada com uma solução de clorito de sódio (1,52 g) e de di-hidrogenofosfato de sódio (1,52 g) em água (10 ml). A agitação à temperatura ambiente continuou durante a noite. O volume do solvente foi reduzido e o resíduo foi repartido entre HCl 1 N e acetato de etilo. A fase aquosa foi extraída com mais acetato de etilo e os extractos orgânicos combinados foram secos, filtrados



e evaporados para darem o composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo (0,68 g).

T.l.c. éter; $R_f=0,5$.

Intermediário 115

2-[5-[2-Butil-4-cloro-5-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il]metil-3-[1,1-(dimetiletil)]-2-benzofuranil]benzo-nitrilo

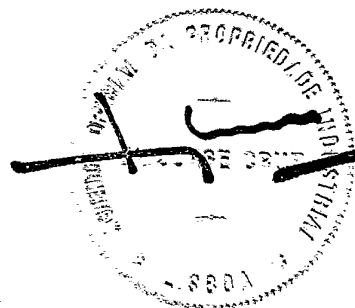
Uma solução do Intermediário 114 (0,29 g) em metanol (8 ml) foi tratada com boro-hidreto de sódio (0,025 g) com agitação sob azoto. Após 1 hora o solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, eluindo com o Sistema B (1:2), para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido cristalino branco (0,256 g).

T.l.c. Sistema B (1:10); 0,25.

Intermediário 116

3-Cloro-5-metil-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]fenil]benzofurano

Foi adicionado gota a gota n-butil-lítio (solução 1,67 M em hexano; 1,5 ml) a uma solução agitada do Intermediário 14 (0,98 g) em THF (35 ml) a -73°C sob azoto. Após 5 minutos, foi adicionado gota a gota uma solução de hexacloroetano (1,15 g) em THF (10 ml). Após 10 minutos, foi adicionado água salgada (1 ml) antes de ser removido o banho de arrefecimento. Após aquecimento até à temperatura ambiente, a mistura foi repartida entre acetato de etilo (40 ml) e água (40 ml). A fase orgânica foi seca e concentrada in vacuo para produzir um sólido branco



(1,28 g). Uma purificação por cromatografia em coluna, eluindo com o Sistema A (1:4), produziu o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (0,9 g).

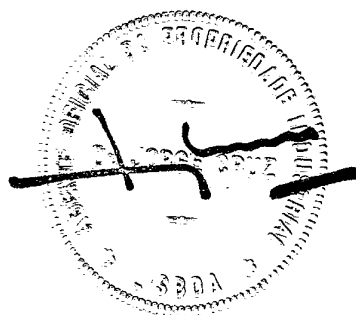
T.l.c. Sistema A (1:9) (1:3); $R_f=0,7$.

Intermediário 117

1-[5-[3-Cloro-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-
-il]fenil]benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imida-
zole-5-carboxaldeído

Foi adicionado NBS (0,35 g) a uma solução aquecida (65 °C) do Intermediário 116 (0,9 g) em tetracloreto de carbono (30 ml) seguido de peróxido de benzoílo (0,05 g). A suspensão foi em seguida agitada em refluxo durante 4 horas enquanto era irradiada com uma lâmpada de 250 W. A suspensão amarela foi filtrada e a solução foi concentrada in vacuo para dar um sólido de cor laranja (0,99 g) que foi tratado com o Intermediário 116 (0,27 g) e carbonato de potássio (0,32 g) em DMF (30 ml) de acordo com o método do Intermediário 36. Uma purificação por cromatografia, eluindo com o Sistema A [(1:7) crescente para (1:1)], produziu um semi-sólido amarelo (0,325 g). Uma purificação repetida por cromatografia, eluindo com o Sistema C (300:8:1), deu o composto mencionado em título na forma de um óleo quase incolor (0,107 g).

t.l.c. - sistema A (1:1); $R_f=0,3$.



Intermediário 118

Acido 1-[5-[3-Cloro-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]fenil]benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxílico

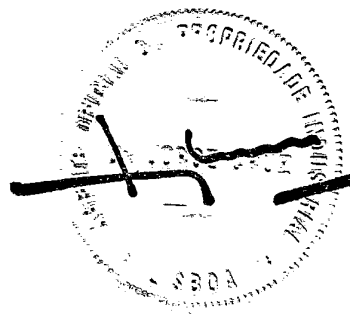
Uma solução de clorito de sódio (80 %; 0,49 g) e de di-hidrogenofosfato de sódio (0,51 g) em água (10 ml) foi adicionada a uma solução agitada do Intermediário 117 (0,46 g) em tert-butanol (10 ml) e THF (10 ml) que continha 2-metilbut-2-eno (solução 2 M em THF; 3 ml). A mistura foi vigorosamente agitada à temperatura ambiente durante 16 horas, antes de a maior parte do solvente ser removido in vacuo e o resíduo ser repartido entre acetato de etilo e água (50 ml). A fase orgânica separada foi seca e concentrada in vacuo para produzir o composto mencionado em título na forma de um óleo amarelo viscoso (0,38 g).

T.l.c. Sistema A (1:1); $R_f=0,15$.

Intermediário 119

1-[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-cloro-2-formil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo

Foi adicionado tetróxido de ósmio (10 mg) a uma solução do Intermediário 34 (780 mg) periodato de sódio (819 mg) em dióxano aquoso a 10 % e a mistura de reacção resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Foi adicionado metabisulfito de sódio até ser observada uma mistura incolor. A mistura de reacção resultante foi extraída para acetato de etilo (3 x 50 ml) e os extractos orgânicos combinados foram secos e concentrados in vacuo para produzirem o composto mencionado em título na forma de um sólido creme (697 mg).



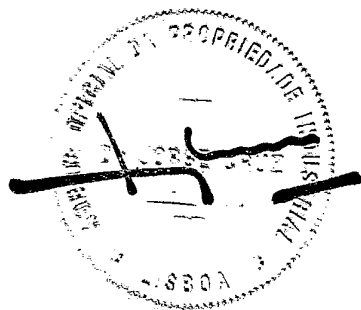
T.l.c. éter de petróleo:éter; $R_f=0,55$.

Intermediário 120

1-[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-but-1(Z)-enil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo

Foi adicionado tert-butóxido de potássio (64 mg) a uma suspensão agitada de brometo de n-propiltrifenilfosfónio (2325 mg) a 0 °C em THF (3 ml) e a mistura de reacção laranja resultante foi agitada a 0 °C durante 20 minutos antes da adição do Intermediário 119 (235 mg) em THF (5 ml) durante 30 segundos. A suspensão branca resultante foi agitada a 0 °C durante 30 minutos e deixou-se que a temperatura atingisse a temperatura ambiente e a mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Foram adicionados mais brometo de n-propiltrifenilfosfónio (100 mg) e tert-butóxido de potássio (30 mg) e a mistura resultante foi agitada durante 4,5 horas. Foi adicionado cloreto de amónio aquoso (5 ml) e a fase aquosa separada foi extraída para acetato de etilo (2 x 5 ml). Os extractos orgânicos combinados foram secos e concentrados in vacuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, eluindo com éter de petróleo:éter (4:1) para se produzir o composto mencionado em título (100 mg).

T.l.c. éter de petróleo:éter (1:1); $R_f=0,57$.



Intermediário 121

1-[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-pent-1(Z)-enil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo

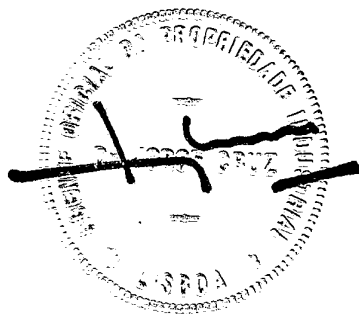
O Intermediário 119 (455 mg) em THF (10 ml) foi tratado com tert-butóxido de potássio (196 mg) e com brometo de butiltri-fenilfosfônio (682 mg) em THF (10 ml) de acordo com o método do Intermediário 120 para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (102 mg).

T.l.c. éter de petróleo:éter (1:1); $R_f=0,57$.

Intermediário 122

2-[5-[2-Butil-4-cloro-5-formil-1H-imidazol-1-il)me-til]-3-metoxi-2-benzofuranil]benzonitrilo

Foi adicionado dióxido de manganês activado (1,2 g) a uma suspensão agitada do Intermediário 29 (1 g) em diclorometano (10 ml) e 1,4-dioxano (5 ml) e, em seguida, a mistura de reacção resultante foi aquecida em refluxo durante 16 horas. A mistura de reacção foi filtrada, o filtrado foi evaporado in vacuo e o óleo residual foi purificado por cromatografia eluindo com éter. Precipitou um sólido branco de uma solução amarela e esta foi triturada outra vez e filtrada para dar o composto mencionado em título (0,46 g); p.f. 118-120 °C.



Intermediário 123

Acido 2-butil-4-cloro-1-[[2-(2-cianofenil)-3-metoxi-2-benzofuranil]metil]-1H-imidazole-5-carboxílico

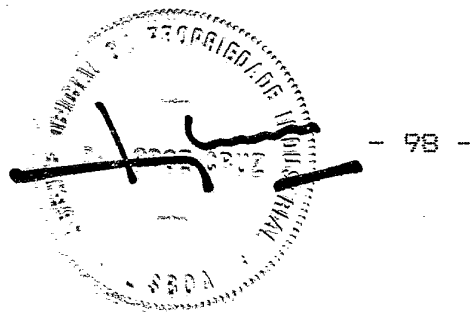
Uma solução de clorito de sódio (0,8 g; 80 %) e de di-hidrogenofosfato de sódio (0,8 g) em água (5 ml) foi adicionada a uma mistura do Intermediário 122 (0,4 g) em tert-butanol (10 ml) e 2-metil-2-buteno (5,4 ml; 2 M em THF) e THF (10 ml) e a mistura de reacção foi tratada de acordo com o método do Intermediário 18 para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (0,4 mg); p.f. 158-160 °C.

Intermediário 124

1-[[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxilato de 2-metoxi-1-metiletilo

Foi adicionado gota a gota a uma solução do Intermediário 18 (2,00 g) DEAD (0,75 ml), trifenilfosfina (1,30 g) e (±)-1-metoxi-2-propanol (360 mg) agitada à temperatura ambiente sob azoto. Após 16 horas, a solução foi concentrada in vacuo. Uma cromatografia eluindo com triclorometano deu o composto mencionado em título na forma de uma espuma branca (2,02 g).

T.l.c. triclorometano; $R_f=0,2$.



Intermediário 125

1-[[3-Bromo-2-(2-cianofenil)-5-benzofuranil]metil]-2-butil-5-cloro-1H-imidazole-4-carboxilato de etilo

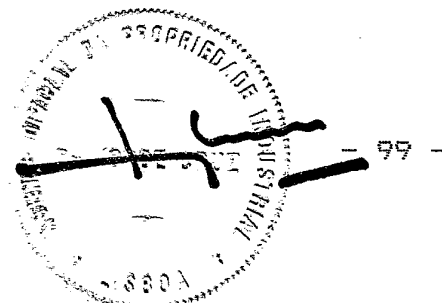
Uma mistura de 2-butil-5-cloro-1H-imidazole-4-carboxilato de etilo (494 mg), Intermediário 10 (838 mg) em carbonato de potássio (326 mg) em DMF (20 ml) foi aquecida a 70 °C durante 3 horas. A mistura de reacção foi arrefecida e repartida entre acetato de etilo (50 ml) e água salgada/água (1:1) (3 x 25 ml). O extracto orgânico foi seco e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia eluindo com éter:éter de petróleo (1:1) para dar o composto mencionado em título (151 mg).

T.l.c. éter de petróleo:éter (1:1); $R_f=0,15$.

Intermediário 126

Acido 1-[[3-Bromo-2-(2-cianofenil)-5-benzofuranil]metil]-2-butil-5-cloro-1H-imidazole-4-carboxílico

Uma mistura do Intermediário 125, etanol (1,10 ml), hidróxido de potássio (31,2 mg) e água (0,247 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas e, após este tempo, foi adicionada uma outra quantidade de etanol (1,10 ml), hidróxido de potássio (31,2 mg) e água (0,247 ml). 4 horas mais tarde foram adicionados mais 2 equivalentes de todos os reagentes e a mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 6 horas. A mistura de reacção foi concentrada in vacuo e o resíduo foi diluído com água (5 ml) antes de ser acidificado até pH = 3 (HCl 2 N). A fase aquosa foi extraída para acetato de etilo (3 x 10 ml) e os extractos orgânicos combinados foram secos e



concentrados in vacuo para se produzir o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (91 mg).

R.M.N. δ (250 MHz) 0,88 (3H, t); 1,30 (2H, sex); 1,80 (2H, pent); 2,80 (2H, t); 5,35 (2H, s); 7,1 (1H, d); 7,26 (1H, s); 7,5 (2H, m); 7,65 (1H, t); 7,8 (1H, d); 8,0 (1H, d);.

Intermediário 127

Ácido 2-(3-bromo-5-metil-2-benzofuranil)benzóico

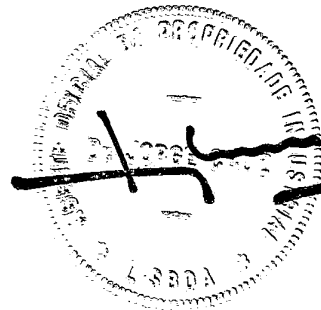
Uma solução do Intermediário 5 (2,20 mg) em metanol (20 ml) foi tratada com hidróxido de sódio (~3 ml). A solução foi aquecida até refluxar e o aquecimento continuou durante 3 horas. O solvente foi removido in vacuo e o resíduo foi diluído com água. A fase aquosa básica foi lavada com éter (3 x 30 ml) antes de ser acidificado até pH ~3 utilizando HCl 2 N. Formou-se uma suspensão branca. Esta foi extraída com éter (4 x 20 ml) e os extractos orgânicos combinados foram secos, filtrados e evaporados para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo pálido (1,93 mg).

T.l.c. éter; $R_f=0,7$.

Intermediário 128

[2-(3-bromo-5-metil-2-benzofuranil)fenil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

Uma solução do Intermediário 127 (1 g) em dioxano seco (25 ml) foi tratada com difenilfosforilazida (0,65 ml), trietilamina (0,42 ml) e terc-butanol (0,5 ml) antes de ser aquecida até refluxar sob azoto. Após 6 horas, a mistura de reacção foi



arrefecida e o solvente foi evaporado para dar um óleo laranja. Uma purificação por cromatografia, eluindo com o Sistema A (1:10), produziu o composto mencionado em título na forma de um sólido creme (0,67 mg).

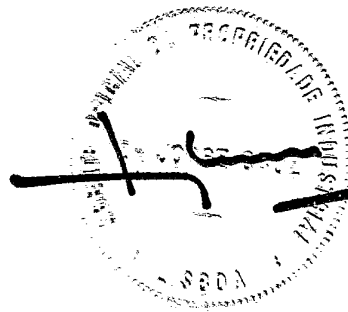
T.l.c. Sistema A (1:10); $R_f=0,8$.

Intermediário 129

1-[[3-Bromo-2-[2-[[1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-
fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imida-
zole-5-carboxilato de etilo

Uma solução do Intermediário 128 (2,20 g) em tetracloreto de carbono (50 ml) foi tratada com NBS (1,02 g) e peróxido de dibenzoílo (230 mg) e foi aquecida até refluxar enquanto era irradiada com uma lâmpada de tungstênio de 250 W. Após 2 horas, a mistura de reação foi arrefecida até à temperatura ambiente e filtrada. A fase orgânica foi lavada com água, seca e evaporada para dar um óleo laranja. Este foi dissolvido em DMF e adicionado gota a gota a 0 °C a uma solução de 2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo [imidazole (1,26 g) + hidreto de sódio (60 %; 0,218 g) em DMF] e agitada sob azoto à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi repartido entre acetato de etilo e água. A fase orgânica foi lavada com água, seca, filtrada e evaporada para dar um óleo castanho (3,90 g). Este foi purificado por cromatografia, eluindo com o Sistema A (1:2) para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma amarela (0,832 g).

T.l.c. - Sistema A (1:1); $R_f=0,50$.



Intermediário 130

1-[[2-(2-aminofenil)-3-bromo-5-metil-2-benzofuranil]-metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo

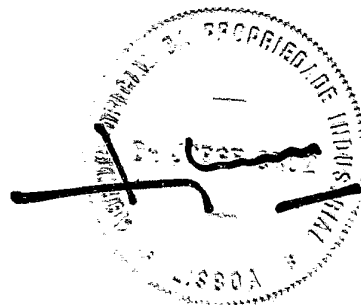
Uma solução do Intermediário 129 (0,124 g) em etanol (6 ml) foi tratada gota a gota com HCl 2 N (2 ml). A agitação à temperatura ambiente continuou durante 1,5 horas. A mistura de reacção foi aquecida até refluxar e a agitação à temperatura ambiente continuou durante 1 hora. A solução foi arrefecida até à temperatura ambiente e neutralizada para pH = 7 utilizando NaOH 2 N. O solvente foi evaporado e o resíduo foi repartido entre água (30 ml) e acetato de etilo (30 ml). A fase aquosa foi extraída de novo com acetato de etilo (2 x 15 ml) e os extractos orgânicos combinados foram secos, filtrados e evaporados para dar o composto mencionado em título na forma de um óleo castanho (0,089 g).

T.l.c. - Sistema A (1:1); $R_f=0,30$.

Intermediário 131

2-(Hidroxiimino)-3-oxo-hexanoato de etilo

Uma solução de nitrito de sódio (2,94 g) em água (7 ml) foi adicionada durante 1,5 horas a 25-30 °C a uma solução agitada de 3-oxo-hexanoato de etilo (5,0 g) em ácido acético glacial (6 ml). A mistura laranja foi agitada a 25 °C durante 0,5 h antes de ser diluída com água (21 ml) e de ser agitada a 20 °C durante 15,5 horas. A mistura de reacção foi extraída com éter (2 x 20 ml) e os extractos orgânicos combinados foram lavados com água (20 ml), bicarbonato de sódio a 8 % (2 x 20 ml) e solução



saturada de cloreto de sódio (20 ml). A solução amarela foi em seguida seca e evaporada in vacuo para se produzir um óleo móvel amarelo (4,95 g).

R.M.N. δ (CDCl_3) 9,4 (1H, brs); 4,30-4,44 (2H, 2xq); 2,68-2,82 (2H, 2xt); 1,6-1,78 (2H, 2xm); 1,3-1,4 (3H, 2xt); 0,9-1,1 (3H, 2xt).

Intermediário 132

Hidrocloreto de 3-oxo-hexanoato de etilo

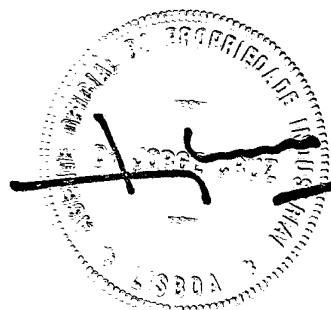
Uma solução do Intermediário 131 (55,0 g) em etanol (600 ml) contendo ácido clorídrico concentrado (30 ml) foi adicionada a catalisador (4,0 g) de óxido de platina a 5 % pré-reduzido sobre carbono. A mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio durante 20 horas. O catalisador foi removido por filtração através de celite lavada em ácido (HCl) e a mistura foi evaporada até dar um óleo que foi seco por destilação azeotrópica com etanol. O sólido resultante foi lavado com etanol a 10 % em éter, foi recolhido e seco in vacuo para o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (43,75 g).

R.M.N. δ (CDCl_3 ; $\text{DMSO}-d_6$; 250 MHz) 9,18 (3H, br s); 5,08 (1H, s); 4,33 (2H, q); 2,82 (2H, t); 1,6-1,75 (2H, m); 1,36 (3H, t); 0,95 (3H, t).

Intermediário 133

2-Butil-4-propil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo

Foi adicionado carbonato de potássio anidro (13,8 g) a uma solução agitada do Intermediário 132 (10,5 g) e pentanimidato



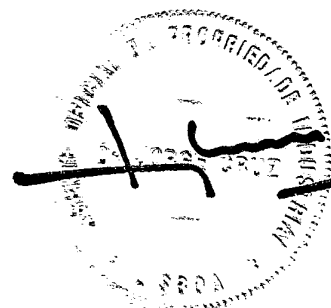
de metilo (8,2 g) em etanol (250 ml). A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas e, em seguida, foi evaporada até à secura. O residuo foi purificado por cromatografia eluindo com éter. O composto mencionado em título foi obtido na forma de um óleo viscoso amarelo claro (3,0 g).

R.M.N. δ (CDCl_3 ; 250 MHz) 10,1 e 10,8 (1H, 2 x v br s); 4,32 (2H, q); 2,87 (2H, brt); 2,7 (2H, t); 1,6-1,8 (4H, m); 1,3-1,45 (5H, m+t); 0,82-1,0 (6H, 2 x t).

Intermediário 134

1-[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-propil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo

Foi adicionado carbonato de potássio anidro (0,4 g) a uma mistura do Intermediário 133 (0,71 g) e do Intermediário 15 (2,86 g) em DMF seca à temperatura ambiente. A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas e, em seguida, foi aquecida a 80 °C durante 24 horas. A mistura de reacção depois de arrefecida foi concentrada in vacuo para dar um sólido oleoso que foi vertido em água. A mistura foi extraída com diclorometano e éter (2 x 100 ml cada) e os extractos combinados foram secos, filtrados e evaporados até darem um óleo viscoso (2,9 g) que foi purificado por cromatografia eluindo com éter para dar o composto mencionado em título na forma de um óleo viscoso imóvel límpido (0,93 g).



R.M.N. δ (CDCl_3 ; 250 MHz) 8,18-8,22 (1H, m); 7,66-7,71 (1H, n); 7,3-7,62 (2H, m); 7,22-7,32, 7,1-7,18 e 6,82-6,98 (15H, 3 x m); 7,06 (1H, brs); 6,93 (1H, d); 6,77 (1H, dd); 5,63 (2H, s); 4,18 (2H, q); 2,9 (2H, brt); 2,61 (2H, brt); 1,62-1,78 (4H, m); 1,3-1,4 (2H, m); 1,27 (3H, t); 1,0 (3H, t); 0,87 (3H, t).

Intermediário 135

2-[[3-Bromo-5-[[2-[2-butil-4-cloro-5-(oxometil)-1H-imidazole-1-il]metil]-2-benzofuranil]benzonitrilo

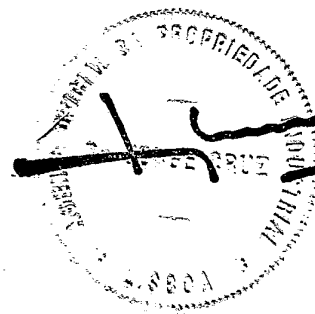
Uma solução do Intermediário 10 (9,8 g), do Intermediário 16 (4,8 g) e de carbonato de potássio (5 g) em DMF (250 ml) foi tratada de acordo com o método do Intermediário 17. Uma purificação por cromatografia em coluna eluindo com éter de petróleo:éter (1:1) deu o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (6,2 g).

T.l.c. éter de petróleo:éter (1:1); $R_f=0,35$.

Intermediário 136

Acido 1-[[[3-bromo-2-(cianofenil)-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxílico

Uma solução de clorito de sódio (8,7 g) e de di-hidrogenofosfato de sódio (8,8 g) em água (50 ml) foi adicionada a uma mistura do Intermediário 135 (4,8 g) em tert-butanol (100 ml) e 2-metil-2-buteno (2 M em THF; 60 ml;) e THF (100 ml). A mistura de reacção foi tratada de acordo com o método do Intermediário 36 para dar uma espuma branca que foi triturada com éter e filtrada



para dar o composto mencionado em título na forma de um pó branco (3,75 g).

T.l.c. éter; $R_f=0,30$.

Exemplo 1

Acido 2-[5-[(2-butil-1H-imidazol-1-il)metil]-2-benzofuranil]benzóico

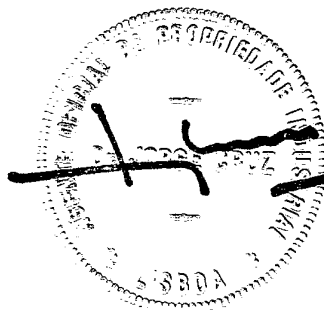
Uma solução do Intermediário 4 (0,236 g) em metanol (3 ml) foi tratada com NaOH 2 N (1 ml), tornando-se turva durante esse tempo a solução. Foi adicionado mais metanol (aprox. 1 ml) até a solução se tornar límpida e, em seguida, a solução foi aquecida em refluxo durante 2 horas. A mistura de reação foi em seguida arrefecida até à temperatura ambiente e o metanol foi removido in vacuo. O resíduo foi diluído em água (aprox. 5 ml) e neutralizado até pH = 7 por adição gota a gota de HCl 2 N. A mistura de reação foi extraída com acetato de etilo (3 x 20 ml) e os extractos orgânicos combinados foram secos, filtrados e evaporados para darem o composto mencionado em título na forma de um pó amarelo pálido (0,085 g); p.f. 153-157 °C.

H.p.l.c. (condições como no Exemplo 7); tempo de retenção = 16,87 minutos.

Exemplo 2

Acido 2-[3-bromo-5-[(2-butil-1H-imidazol-1-il)metil]-2-benzofuranil]benzóico

Uma solução do Intermediário 7 (0,135 g) em metanol (3 ml) foi tratada com NaOH 2 N (1 ml), tornando-se turva durante esse tempo a solução. Foi adicionado mais metanol (aprox. 1 ml)



até a solução se tornar límpida. A solução foi aquecida em refluxo durante cerca de 2 horas. A mistura de reacção foi em seguida arrefecida e o metanol foi evaporado. O resíduo foi diluído em água (aprox. 5 ml) e neutralizado até pH = 7 por adição gota a gota de HCl 2 N. A suspensão resultante foi extraída com acetato de etilo (3 x 20 ml). Os extractos orgânicos combinados foram secos, filtrados e evaporados para darem o composto mencionado em título na forma de um pó esbranquiçado (0,076 g); p.f. 138-145 °C.

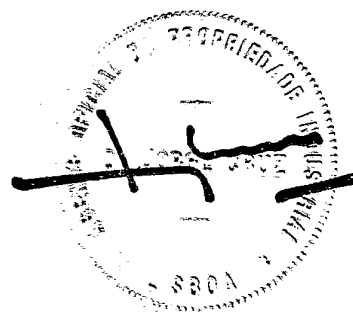
Ensaio Encontrado: C - 61,05; H - 4,9; N - 6,2.
 $C_{23}H_{21}BrN_2O_3$ requer: C - 60,9; H - 4,6; N - 6,2%.

Exemplo 3

5-[2-[3-Bromo-5-[[2-butil-4-cloro-5-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il]metil]-2-benzofuranil]fenil]tetrazole

O Intermediário 11 (0,5 g) foi adicionado a azida de tri-n-butil-estanho (3 g) a 160 °C com agitação sob azoto. A mistura foi agitada a 160 °C durante 1 hora. A solução resultante foi arrefecida até à temperatura ambiente antes de ser basificada com NaOH 5 N. O sólido resultante foi dissolvido em metanol e acidificado até pH = 2 utilizando HCl concentrado. A camada aquosa foi extraída com acetato de etilo (3 x 20 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas e evaporadas para darem um sólido laranja (0,35 g) que foi purificado por h.p.l.c. (acetonitrilo/água/TFA) para dar o composto mencionado em título na forma de um pó branco (0,125 g); p.f. 193-197 °C.

Ensaio Encontrado: C - 52,2; H - 3,9; N - 15,0.
 $C_{24}H_{22}BrClN_6O_2 \cdot 0,1 C_2HF_3O_2$
requer: C - 52,5; H - 4,0; N - 15,2%.



Exemplo 4

1-[[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxaldeído

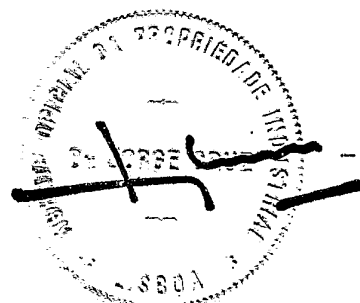
Uma mistura do Intermediário 17 (180 mg), água (5 ml), THF (10 ml) e ácido clorídrico concentrado (0,1 ml) foi agitada durante a noite, após o que foi adicionado mais ácido clorídrico concentrado (0,2 ml). A agitação continuou durante 3 dias, foi adicionado ácido clorídrico concentrado (0,2 ml) e, após mais 2 dias em agitação, foi adicionada uma solução de hidróxido de sódio (2 N) para trazer a solução até ca. pH = 12. A maior parte do solvente foi removido in vacuo e o resíduo foi diluído com água e extraído com éter. A fase aquosa foi em seguida acidificada com ácido clorídrico diluído (2 N) até cerca de pH = 3 e extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos foram combinados, lavados em contracorrente com água e água salgada, secos e concentrados in vacuo até uma espuma branca (121 mg). Foram purificados por HPLC preparativa 100 mg para darem o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (60 mg); p.f. 122-124 °C.

T.l.c. éter/ácido acético (100:1); $R_f=0,7$.

Exemplo 5

Acido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxílico

Uma mistura do Intermediário 18 (2,9 g), metanol (50 ml) e ácido clorídrico concentrado (0,5 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 h, após o que foi adicionada uma solução de hidróxido de sódio (2 N) para trazer a solução até



cerca de pH = 12. A maior parte do solvente foi removido in vacuo e o resíduo foi diluído com água e extraído com éter. A fase aquosa foi acidificada com ácido clorídrico diluído (2 N) até cerca de pH = 3 e extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos foram combinados, lavados em contracorrente com água e água salgada, secos e concentrados in vacuo até uma espuma branca, que foi triturada com éter para dar o solvato de etanol do composto mencionado em título na forma de um sólido branco (1,22 g); p.f. 183-185 °C.

I.V. (pasta de nujol, cm^{-1}) 1709, 1529, 1464, 1420, 1377, 1364, 1265, 1142, 1069, 1059, 1043, 780.

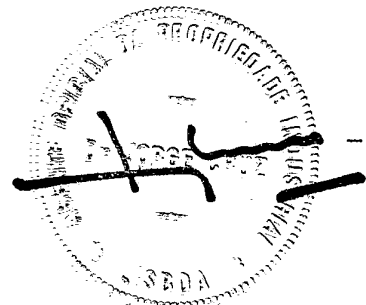
Uma cromatografia em coluna do composto mencionado em título eluindo com o Sistema E (75:25:1) produziu o composto mencionado em título não solvatado na forma de um sólido branco.

I.V. (pasta de nujol, cm^{-1}) 1709, 1520, 1466, 1452, 1370, 1359, 1281, 1261, 1248, 1222, 1145, 1090, 1072, 999, 985, 775, 767, 748.

Exemplo 6

5-[2-[3-Bromo-5-[(2-butil-1H-imidazol-1-il)metil]-2-benzofuranil]fenil]-1H-tetrazole

Uma suspensão do Intermediário 19 (1,4 g) em metanol (80 ml) foi tratada com ácido clorídrico concentrado (0,8 ml) e a mistura foi agitada durante 18 h. O pH da mistura de reacção foi ajustado até cerca de 10 com solução de hidróxido de sódio 2 N e, em seguida, o metanol foi removido in vacuo. O resíduo foi diluído com água e lavado com éter. A fase aquosa foi neutralizada com solução saturada de cloreto de amónio e em seguida foi extraída com acetato de etilo. Os extractos de acetato de etilo



combinados foram lavados com água salgada, secos e concentrados para darem o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (322 mg).

T.l.c. Sistema C (3:2); $R_f=0,1$.

Ensaio Encontrado: C - 56,4; H - 4,3; N - 16,85.

$C_{23}H_{24}BrN_6O_7 \cdot 0,7 H_2O$

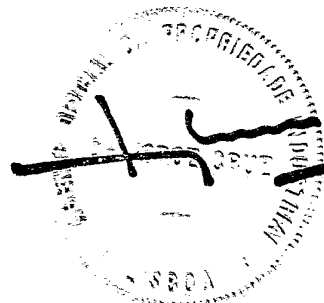
requer: C - 56,4; H - 4,6; N - 17,15%.

Exemplo 7

5-[2-[5-[[2-Butil-5-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il]-metil]-2-benzofuranil]fenil]-1H-tetrazole

Uma suspensão do Intermediário 21 (0,27 g) em azida de tri-n-butil-estanho (2,5 g) foi aquecida até 150 °C, aprox.. Após 1,5 h, a solução escura resultante foi arrefecida até à temperatura ambiente e diluída com hidróxido de sódio aquoso (1 M; 50 ml) e isto foi outra vez diluído com água para dar uma solução laranja. Esta foi lavada com éter (5 x 50 ml) antes de ser acidificada até pH = 2 utilizando HCl 2 N. A suspensão resultante foi extraída para diclorometano (4 x 50 ml) e os extractos orgânicos combinados foram secos, filtrados e evaporados para darem uma goma laranja (0,38 g). A purificação por HPLC de inversão de fases deu o composto mencionado em título na forma de um sólido laranja pálido (0,117 g); p.f. 220-225 °C.

HPLC, Dynamax C_{18} 60 angstrom 8 μ , coluna de 25 cm x 41,4 d.i.;



fase móvel: acetonitrilo/água (contendo TFA a 0,1 %), de 9 até 81 % de acetonitrilo durante 25 minutos. Detecção lambda 230 nm.

Tempo de retenção = 17,8 minutos.

Exemplo 8

Acido 2-[3-bromo-5-[2-butil-4-cloro-5-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il]-2-benzofuranil]benzóico

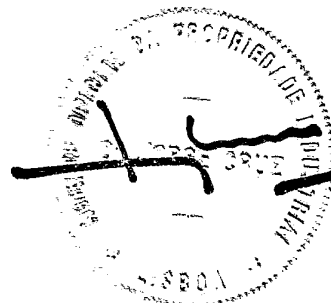
Uma solução do Intermediário 22 (270 mg) em solução de hidróxido de sódio (2 N; 2 ml) e metanol (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 42 horas. A mistura de reação foi diluída com água, acidificada com ácido clorídrico diluído até cerca de pH = 7 e o precipitado foi recolhido e seco num forno de vácuo a 50 °C durante a noite. Foi obtido o composto mencionado em título na forma de um sólido creme (210 mg); p.f. 145 °C.

T.l.c. éter/ácido acético 100:1; $R_f=0,59$.

Exemplo 9

5-[2-[5-[[2-Butil-4-cloro-5-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il]metil]-3-metil-2-benzofuranil]fenil]-1H-tetrazole

Uma solução do Intermediário 26 (0,63 g) em metanol (10 ml) foi tratada com ácido clorídrico 2 N (5 ml) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante cerca de 60 h. A mistura de reação foi neutralizada até pH = 7 com NaOH 2 N e extraída com acetato de etilo (4 x 15 ml). Os extractos orgânicos combinados foram secos, filtrados e evaporados para darem uma



goma laranja. Esta foi ainda purificada por HPLC para dar o composto mencionado em título na forma de um pó branco (0,02 g).

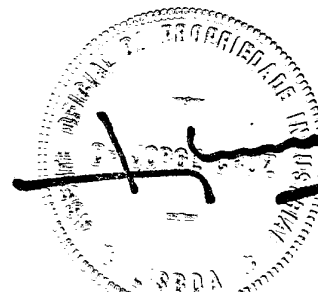
H.p.l.c. (condições como no Exemplo 7); tempo de retenção = 18,1 minutos.

R.M.N. δ (DMSO) 7,8 (1H, brd); 7,7-7,8 (2H, m); 7,7 (1H, ddd); 7,3-7,4 (2H, 2 x d); 7,0 (1H, brd); 5,3 (2H, s); 4,35 (2H, s); 2,5 (2H, t); 1,9 (3H, s); 1,45 (2H, m); 1,2 (2H, m); 0,8 (3H, t).

Exemplo 10

5-[2-[5-[[2-Butil-4-cloro-5-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il]metil]-3-metoxi-2-benzofuranil]fenil]-1H-tetrazole

Uma mistura do Intermediário 29 (0,23 g) em azida de tri-n-butil-estanho (0,37 g) foi aquecida a 100 °C durante 1 hora. O resíduo foi recebido em metanol (4 ml) e, em seguida, foi adicionado a uma solução de hidróxido de sódio (2 N; 20 ml). A fase aquosa foi lavada com éter (2 x 20 ml) e, em seguida, foi acidificada até pH = 1 com ácido clorídrico concentrado. A mistura de reação foi extraída com diclorometano (3 x 20 ml) e os extractos combinados foram secos e evaporados para darem um sólido castanho. O sólido foi purificado por HPLC para se produzir um sólido esbranquiçado (30 mg); p.f. 179-181 °C (dec.).



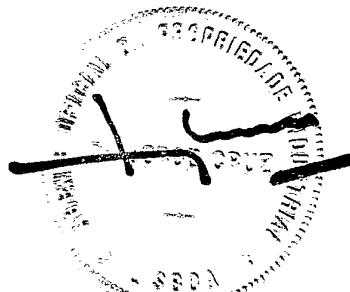
R.M.N. δ (CDCl_3 + 1 gota de DMSO) 7,9 (1H, brd); 7,7-7,8 (2H, m); 7,65 (1H, brt); 7,6 (1H, brs); 7,4 (1H, d); 7,1 (1H, brd); 5,4 (2H, s); 4,4 (2H, s); 3,7 (3H, s); 2,55 (2H, t); 1,48 (2H, m); 1,3 (2H, m); 0,8 (3H, t).

Exemplo 11

1-[13-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxilato de metilo

O Intermediário 30 (350 mg) foi adicionado a metanol (10 ml) e HCl concentrado (0,1 ml) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Foi feita uma adição posterior de HCl concentrado (0,1 ml) e a agitação continuou durante 1 hora. Foi adicionado hidróxido de sódio (2 N) até um pH cerca de 12 e a maior parte do solvente foi evaporado in vacuo. O resíduo foi repartido entre água e éter e a camada aquosa foi ainda extraída com éter, acidificada com HCl (2 N) até um pH cerca de 3 e extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos foram combinados, lavados em contracorrente com água e água salgada, secos e concentrados in vacuo até uma espuma branca. Esta foi purificada por cromatografia, eluindo com o Sistema E (100:5:1), para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma branca (204 mg); p.f. 110-112 °C.

T.l.c. Sistema E (100:5:1); $R_f=0,31$.



Exemplo 12

1-[[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo

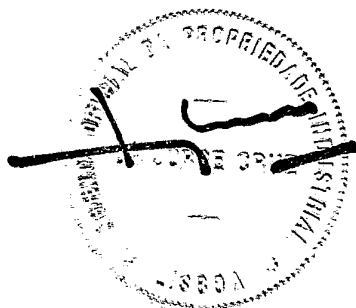
Uma mistura do Intermediário 31 (0,5 g), etanol (15 ml) e ácido clorídrico concentrado (0,15 ml) foi deixada em agitação à temperatura ambiente durante 2 horas, após o que foi adicionada uma solução de hidróxido de sódio (2 N) para ajustar o pH da mistura de reacção até cerca de pH = 12. A maior parte do solvente foi removido in vacuo e o residuo foi diluído com água e extraído com éter. A fase aquosa foi acidificada com ácido clorídrico diluído (2 N) até cerca de pH = 3 e extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos foram combinados, lavados em contracorrente com água e água salgada, secos e concentrados in vacuo até uma espuma branca (272 mg). Esta foi purificada por cromatografia, eluindo com o Sistema E (100:5:1), para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma branca (181 mg); p.f. 99-101 °C.

T.l.c. Sistema E (100:5:1); $R_f=0,32$.

Exemplo 13

1-[[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxilato de butilo

O Intermediário 32 (470 mg) foi adicionado a n-butanol (10 ml) e ácido clorídrico concentrado (0,2 ml) e a mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 3 dias. Foi adicionada uma solução de carbonato de sódio (1 N) até o pH da mistura de reacção ser cerca de 10 e a maior parte do solvente



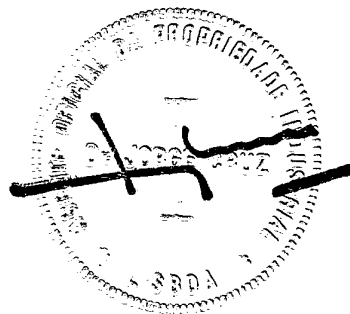
foi removido in vacuo. O resíduo foi repartido entre água e éter. Foi adicionado ácido clorídrico (2 N) de modo a camada aquosa ficar a cerca de pH = 2. A camada orgânica foi separada e adicionada a água que continha solução de carbonato de sódio a 1 % até cerca de pH = 12. A camada aquosa foi acidificada até pH cerca de 3 com ácido clorídrico (2 N) e extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos foram combinados, secos e concentrados in vacuo para darem o composto mencionado em título na forma de uma espuma branca (263 mg); p.f. 88-90 °C.

T.l.c. Sistema E (100:5:1); $R_f=0,48$.

Exemplo 14

Ácido 2-butil-4-cloro-1-[[2-[(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-1H-imidazole-5-carboxílico

Uma solução do Intermediário 18 (0,517 g) em THF (20 ml) foi arrefecida até -70 °C e tratada gota a gota com n-butil-lítio (0,86 ml; 1,51 M). Após agitação a -70 °C durante 20 minutos foi adicionado metanol (>5 ml). A solução foi aquecida até à temperatura ambiente e o solvente foi evaporado. O resíduo foi repartido entre solução aquosa saturada de cloreto de amónio (50 ml) e acetato de etilo (25 ml) e a solução aquosa foi extraída com acetato de etilo (3 x 20 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas, filtradas e evaporadas para darem uma espuma (0,46 g). Esta foi dissolvida em metanol (10 ml) e tratada com ácido clorídrico concentrado (0,25 ml). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas antes de basificação até pH ~12 e da evaporação do solvente. A fase aquosa resultante foi lavada com éter (3 x 20 ml) antes de acidificação com HCl 2 N até pH ~2. A suspensão resultante foi extraída para acetato de etilo (3 x 20 ml) e as fases orgânicas combinadas foram



secas, filtradas e evaporadas para darem um pó branco. Este foi cristalizado a partir de metanol para dar o composto mencionado em título na forma de um pó branco (0,14 g); p.f. 209-210 °C.

Ensaio Encontrado: C - 60,4; H - 4,4; N - 17,6.
 $C_{24}H_{21}ClN_6O_3$ requer: C - 60,45; H - 4,45; N - 17,4%.

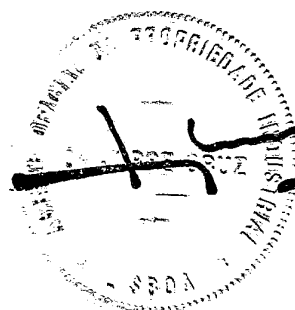
Exemplo 15

1-[[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-but-1(E)-enil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxilato de butilo

A uma solução do Intermediário 34 em etanol (10 ml) e THF (5,0 ml) foi adicionado HCl concentrado (0,1 ml) e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Foi adicionada uma solução de bicarbonato de sódio (aquosa a 1 %) até o pH da mistura de reação ser de 8,5 e, em seguida, a mistura foi extraída para éter (35 ml) e a camada orgânica foi seca e concentrada in vacuo. O resíduo foi purificado por cromatografia, eluindo com o Sistema E (100:10:1), para se produzir o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (45,5 mg).

T.l.c. Sistema E (100:10:1); $R_f=0,72$.

R.M.N. δ (250 MHz, $CDCl_3$) 0,92 (3H, t); 2,0 (2H, quin); 4,2 (2H, q); 5,57 (2H, s); 5,91 (1H, d); 6,68 (1H, dt); 7,0 (1H, dd); 7,08 (1H, s); 7,2 (1H, d); 7,62 (2H, m); 7,88 (1H, dd); 8,0 (1H, dd).



Exemplo 16

Acido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-but-1(E)-enil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxílico

Uma solução de hidróxido de potássio (8,7 mg) em etanol (310 µl) foi adicionada ao produto do Exemplo 15 (45,0 mg) e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. Foi adicionado HCl 2 N até pH = 2,5 e em seguida água (2 ml) e a mistura de reacção resultante foi extraída para acetato de etilo (2 x 3 ml). As fases orgânicas foram secas e concentradas in vacuo para se produzir o composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo pálido (16,6 mg).

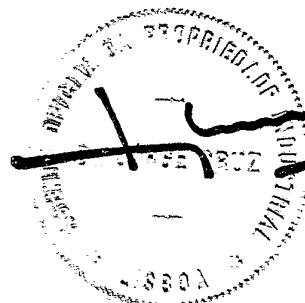
T.l.c. Sistema E (100:10:1); $R_f=0,5$.

R.M.N. δ (250 MHz, MeOD) 0,95 (3H, t); 2,18 (2H, quin d); 5,70 (2H, s); 6,35 (1H, dt); 6,79 (1H, dt); 7,05 (1H, dd); 7,11 (1H, s); 7,25 (1H, d); 7,62 (1H, m); 7,8 (2H, m).

Exemplo 17

Acido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-cloro-2-propil-1H-imidazole-5-carboxílico

Uma suspensão do Intermediário 36 (380 mg) em metanol (40 ml) foi tratada com HCl (0,3 ml) e a mistura foi agitada durante 4 horas. A mistura de reacção foi ajustada até pH cerca de 10 com solução de hidróxido de sódio 2 N e, em seguida, o metanol foi removido in vacuo. O resíduo foi diluído com água e a solução aquosa foi extraída éter. Os extractos de éter foram



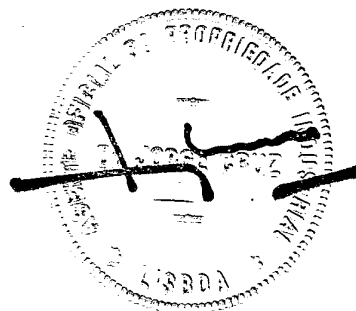
abandonados. A fase aquosa foi acidificada até pH = 1 com solução diluída de HCl e em seguida foi extraída com acetato de etilo. Os extractos de acetato de etilo combinados foram lavados com água salgada, secos e concentrados até darem uma espuma branca. A recristalização a partir de metanol deu o composto mencionado em título na forma de um pó branco (163 mg); p.f. 167-171 °C.

T.l.c. éter:ácido acético (100:1); $R_f=0,5$.

Exemplo 18

1-[[13-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-1H-imidazole-4,5-dicarboxilato de dietilo

Foi adicionado hidreto de sódio (dispersão a 60 %; 140 mg) a uma solução do Intermediário 38 (951 mg) em DMF (40 ml) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos antes da adição do Intermediário 15 (3 g) em 3 porções durante 20 minutos e, em seguida, a mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 72 horas. O solvente foi removido in vacuo e o resíduo foi dissolvido em acetato de etilo (30 ml) e água (30 ml). A fase aquosa separada foi extraída para acetato de etilo (2 x 20 ml) e, em seguida, as fases orgânicas combinadas foram secas e concentradas in vacuo. A purificação por cromatografia, eluindo com éter de petróleo:éter (9:1) seguido por metanol a 10 % em éter deu o produto cru que em recristalização a partir de etanol aquoso a 15 % e cromatografia, eluindo com o Sistema E, deu o composto mencionado em título (137 mg).



T.l.c. Sistema E; $R_f=0,51$.

R.M.N. δ (250 MHz, CDCl_3) 0,82 (3H, t); 1,20 (6H, t); 1,27 (2H, sex); 1,52 (2H, quin); 2,3 (2H, t); 4,09 (2H, q); 4,19 (2H, q); 5,4 (2H, s); 6,93 (1H, dd); 7,13 (1H, s); 7,30 (1H, d); 7,65 (2H, m); 7,82 (1H, dd); 8,1 (1H, dd).

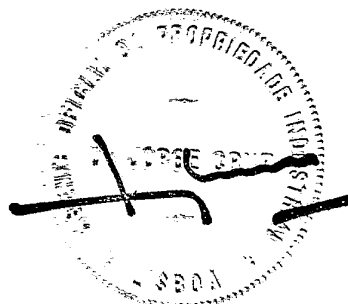
Exemplo 19

Acido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-1H-imidazole-4,5-dicarboxílico

Uma mistura do produto do Exemplo 18 (117 mg), hidróxido de potássio (31,6 mg), etanol (1,14 ml) e água (253 μl) foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas antes de ser acidificada até pH = 4 (HCl 2 N). A mistura resultante foi extraída para acetato de etilo (3 x 10 ml) e as fases orgânicas combinadas foram secas e concentradas in vacuo para se produzir o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (73 mg).

T.l.c. Sistema E (100:10:1); $R_f=0,05$.

R.M.N. δ (250 MHz, MeOD) 0,80 (3H, t); 1,35 (4H, m); 3,0 (2H, m); 6,1 (2H, s); 7,25 (1H, q); 7,4 (2H, m); 7,71 (2H, m); 7,85 (1H, m); 7,92 (1H, dd).



Exemplo 20

5-[2-[3-Bromo-5-[[2-butil-4-cloro-5-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il]metil]-2-benzofuranil]fenil]-1H-tetrazole

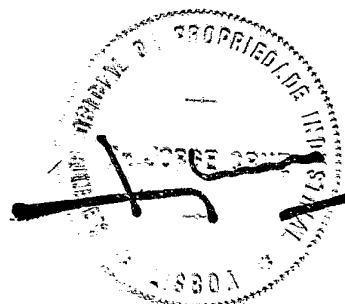
Uma mistura do produto do Exemplo 3 (780 mg), ácido sulfúrico concentrado (1,5 ml) e metanol (20 ml) foi aquecida em refluxo durante a noite. A mistura de reação foi arrefecida e o solvente foi removido in vacuo. O resíduo foi diluído em água, foi adicionada uma solução de hidróxido de sódio (2 N) até pH = 3 e isto foi extraído com acetato de etilo. Os extractos orgânicos foram combinados, lavados em contracorrente com água salgada, secos e concentrados in vacuo até dar um sólido de cor amarelo-couro que foi triturado com éter e recristalizado a partir de etanol para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido esbranquiçado (217 mg); p.f. 213-215 °C.

T.l.c. diclorometano/metanol (10:1); $R_f=0,47$.

Exemplo 21

Acido 1-[[2-[(1H-tetrazol-5-il)fenil]-3-(trifluorometil)-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxílico

Uma solução do Intermediário 46 (0,5 g) em metanol (15 ml) foi tratada com HCl concentrado (0,25 ml) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 48 horas. Foi adicionado NaOH 2 N até pH ~12 e o solvente foi evaporado. O resíduo foi repartido entre água (50 ml) e éter (50 ml) e a solução aquosa foi lavada com mais éter (4 x 25 ml) antes de acidificação até pH ~2 utilizando HCl 2 N. A suspensão leitosa foi extraída com



acetato de etilo (3 x 30 ml) e as fases orgânicas combinadas foram secas, filtradas e evaporadas para darem uma espuma esbranquiçada. Uma re-evaporação a partir do Sistema A (1:1) deu o composto mencionado em título na forma de um pó branco (0,32 g); p.f. 149-151 °C dec.

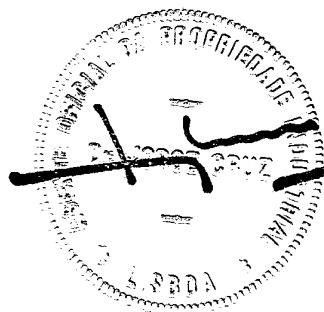
H.p.l.c. (condições como no Exemplo 53); tempo de retenção = 23,83 minutos.

Exemplo 22

Acido 1-[[2-[2-bromo-6-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxílico

Uma mistura do Intermediário 50 (426 mg) e azida de tri-*n*-butil-estanho (500 mg) foi agitada a 160 °C durante 2 horas sob azoto. A solução castanha foi deixada a arrefecer até 60 °C antes da adição de hidróxido de sódio aquoso (0,5 M; 30 ml). A mistura foi agitada até o sólido gomoso de cor castanha se ter dissolvido e, em seguida, foi lavada com acetato de etilo (2 x 50 ml). A solução turva foi filtrada e em seguida foi acidificada com HCl aquoso (até pH = 1; 2 M; 10 ml). O produto foi recolhido por filtração e seco in vacuo para dar o composto mencionado em título na forma de um pó branco (213 mg); p.f. 150-160 °C.

R.M.N. δ (D_6 - DMSO) 8,07 (1H, dd); 7,91 (1H, dd); 7,69 (1H, t); 7,50 (1H, d); 7,23 (1H, d); 7,05 (1H, dd); 6,92 (1H, s); 5,69 (2H, s); 2,66 (2H, t); 1,55 (2H, m); 1,29 (2H, m); 0,80 (3H, t).



Exemplo 23

Acido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]benzo-
furan-5-il]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-car-
boxílico, éster de (acetiloxi)metilo

A uma suspensão Intermediário 51 (400 mg) em etanol (30 ml) foi adicionado HCl concentrado (0,1 ml) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura de reação foi basificada com uma solução diluída de bicarbonato de sódio e, em seguida, foi extraída com éter. Estes extractos de éter foram rejeitados. A fase aquosa foi neutralizada com solução saturada de cloreto de amónio e, em seguida, foi extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água salgada, secos e concentrados até darem um óleo incolor. Este óleo foi triturado com éter e filtrado para dar o composto mencionado em título na forma de um pó branco (72 mg); p.f. 136-140 °C.

T.l.c. éter; $R_f=0,4$.

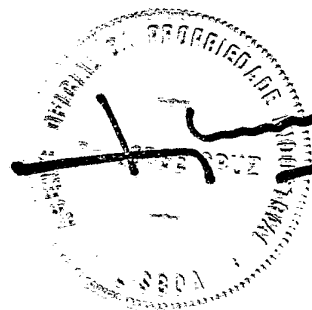
Com preparação semelhante:

Exemplo 24

Acido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]benzo-
furan-5-il]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-car-
boxílico, éster de 1-(acetiloxi)etilo

Na forma de uma espuma incolor (233 mg).

T.l.c. éter; $R_f=0,5$.



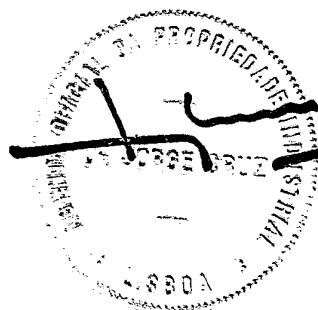
A partir do Intermediário 52 (0,484 g) em etanol (30 ml) que continha HCl concentrado (0,1 ml).

Exemplo 25

1-[[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxilato de benzoiloximetilo

O Intermediário 53 (1,0 g) foi dissolvido numa solução 1 M de HCl em metanol e a solução resultante ficou em repouso à temperatura ambiente durante 22 minutos. Esta foi em seguida vertida em hidrogenocarbonato de sódio (a 8 %; 20 ml), lavada com éter (1 x 50 ml; 2 x 25 ml) e a fase aquosa foi em seguida acidificada até pH = 3 utilizando HCl 2 N. A mistura foi extraída com acetato de etilo (1 x 50 ml; 2 x 25 ml) e os extractos combinados foram secos, filtrados e evaporados para darem o composto mencionado em título na forma de uma espuma branca (488 mg).

I.V. 3200-2300 cm^{-1} (NH, largo); 1737 cm^{-1} (éster CO)
R.M.N. δ (CDCl_3) 8,07 (1H, m); 7,94 (2H, dd); 7,84 (1H, m); 7,67 (2H, m); 7,55 (1H, t); 7,39 (2H, t); 7,23 (1H, d); 6,99 (2H, m); 6,03 (2H, s); 5,54 (2H, s); 2,26 (2H, t); 1,48 (2H, m); 1,20 (2H, m); 0,80 (3H, t).



Com preparação semelhante:

Exemplo 26

1-[[[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranyl]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxilato de 1-(etoxicarboniloxi)etilo

Na forma de um sólido branco (450 mg).

I.V. $3200-2400\text{ cm}^{-1}$ (NH); 1758 cm^{-1} (carbonato CO); 1717 cm^{-1} (éster CO)

R.M.N. δ (CDCl_3) 8,06 (1H, dd); 7,87 (1H, dd); 7,66 (2H, m); 7,30 (1H, d); 7,06 (1H, d); 6,96 (1H, dd); 6,80 (1H, q); 6,53 e 5,50 (2H, sistema AB); 4,14 (2H, q); 2,34 (2H, t); 1,54 (3H, d); 1,52 (2H, m); 1,25 (3H, t); 1,24 (2H, m); 0,82 (3H, t).

A partir do Intermediário 54 (1,0 g) e de uma solução 1 M de HCl em metanol (10 ml).

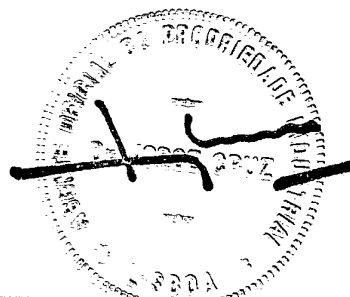
Exemplo 27

1-[[[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranyl]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxilato de [4-(aminocarbonil)fenil]metilo

Na forma de um sólido esbranquiçado (70 mg); p.f. 152--156 °C.

Ensaio Encontrado: C - 54,22; H - 3,90; N - 13,44;

$\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{BrClN}_7\text{O}_4$ requer: C - 55,7; H - 3,95; N - 14,2%.



A partir do Intermediário 55 e de uma solução 1 M de HCl em metanol (5 ml).

Exemplo 28

1-[[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxilato de 2-(N,N-dimetilaminoetil)

Uma solução do Intermediário 56 (904 mg) em HCl metanólico (10 ml; 1 M) ficou em repouso à temperatura ambiente durante 30 minutos. Foi adicionado água (50 ml) e acetato de etilo (50 ml) e a fase aquosa foi extraída, lavada com acetato de etilo (50 ml) e foi-lhe adicionado cloreto de amónio saturado (70 ml). A solução foi levada até pH = 6 com hidróxido de sódio aquoso (2 M; ~5 ml) e, em seguida, foi extraída com acetato de etilo (50 ml). O extracto orgânico foi seco, filtrado e concentrado in vacuo para dar uma espuma que foi triturada com éter (10 ml) para dar o composto mencionado em título na forma de um pó branco (115 mg); p.f. 65-70 °C (dec.).

T.l.c. acetato de etilo; $R_f=0,05$ risca.

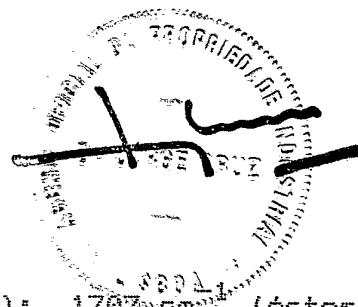
Com preparação semelhante:

Exemplo 29

1-[[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxilato de 2,3-di-hidroxipropilo

Na forma de uma espuma amarela pálida (457 mg).

T.l.c. éter:ácido trifluoroacético (100:1); $R_f=0,1$.



I.V. $3600-2600\text{ cm}^{-1}$ (NH, OH); 1707 cm^{-1} (éster CO)

A partir do Intermediário 57 e de uma solução 1 M de HCl em metanol (5 ml).

Exemplo 30

1-[[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxilato de 2-metoxietilo

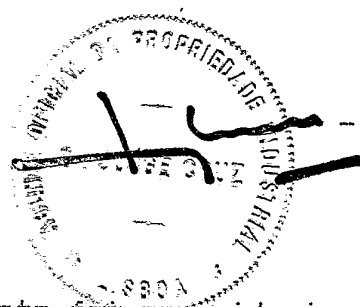
Foi adicionado HCl concentrado (4 ml) a uma solução do Intermediário 58 (251 mg) em 2-metoxietanol (4 ml) e a mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A solução foi purificada por cromatografia sobre sílica (Sorbsil 60) eluindo com diclorometano / metanol (30:1) para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma incolor (0,12 g).

Análise Encontrado: C - 52,4; H - 4,3; N - 13,1.
 $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{BrClN}_6\text{O}_4$ requer: C - 52,9; H - 4,1; N - 13,7%.
T.l.c. diclorometano / metanol (30:1); $R_f=0,2$.

Exemplo 31

1-[[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxilato de 1-metiletilo

Foi adicionado ao Intermediário 59 (770 mg) propan-2-ol (15 ml) e HCl concentrado (0,3 ml). Após agitação durante 3 horas foram adicionadas outras quantidades de isopropanol (5 ml) e de HCl concentrado (0,1 ml) e a agitação continuou durante a noite. Foi adicionada uma solução de carbonato de sódio (1 N) até



aprox. pH = 11 e a maior parte do solvente foi removido in vacuo. O resíduo foi repartido entre água e éter. A camada aquosa foi ainda extraída com éter, acidificada com HCl diluído (2 N) até aprox. pH = 1 e, em seguida, foi extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos foram combinados, lavados em contracorrente com água salgada, secos e concentrados in vacuo até uma goma amarela pálida. Esta foi purificada por cromatografia eluindo com o Sistema E (100:5:1) para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma branca (273 mg); p.f. 105-106 °C.

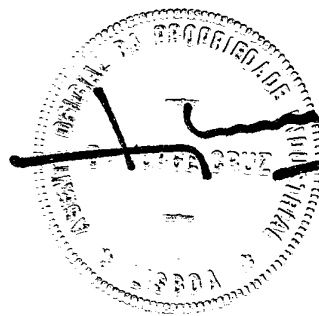
T.l.c. Sistema E (100:5:1); $R_f=0,24$.

Exemplo 32

1-[[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxamida

Ao Intermediário 60 (240 mg) foi adicionado metanol (10 ml) e HCl concentrado (0,2 ml). Após agitação à temperatura ambiente durante 3 horas, foi adicionado hidróxido de sódio (2 N) até aprox. pH = 12 e a maior parte do solvente foi removido in vacuo. O resíduo foi repartido entre água e éter. A camada aquosa foi ainda extraída com éter, acidificada com HCl diluído (2 N) até aprox. pH = 2 e, em seguida, foi extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos foram combinados, lavados em contracorrente com água salgada, secos e concentrados in vacuo até uma espuma branca. Esta foi purificada por cromatografia eluindo com o Sistema E (75:25:1) para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma branca (131 mg); p.f. 131-133 °C.

T.l.c. Sistema E (75:25:1); $R_f=0,26$.



Exemplo 33

1-[[1-[[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazol-5-il]carbo-
nil]pirrolidina

Ao Intermediário 61 (1,2 g) foi adicionado metanol (40 ml) e HCl concentrado (0,1 ml). Após agitação à temperatura ambiente durante 4 horas, foi adicionado hidróxido de sódio (2 N) até aprox. pH = 12 e a maior parte do solvente foi removido in vacuo. O resíduo foi repartido entre água e éter. A camada aquosa foi ainda extraída com éter, acidificada com HCl diluído (2 N) até aprox. pH = 1 e, em seguida, foi extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos foram combinados, lavados em contracorrente com água salgada, secos e concentrados in vacuo para darem o composto mencionado em título na forma de uma espuma branca (834 mg); p.f. 120-122 °C.

T.l.c. Sistema E (75:25:1); $R_f=0,25$.

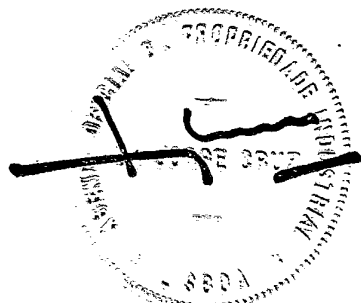
Com preparação semelhante:

Exemplo 34

1-[[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-N-metil-1H-imidazole-5-carboxamida

Na forma de uma espuma branca (915 mg); p.f. 218-220 °C.

T.l.c. Sistema E (75:25:1); $R_f=0,34$.



A partir do Intermediário 62 (1,32 g) numa solução de HCl (1 ml) em metanol (40 ml).

Exemplo 35

1-[[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-N,N-dimetil-1H-imidazole-5-carboxamida

Na forma de uma espuma branca (754 mg); p.f. 216-218 °C.

T.l.c. Sistema E (75:25:1); $R_f=0,28$.

A partir do Intermediário 63 (1,15 g) numa solução de HCl em metanol (40 ml).

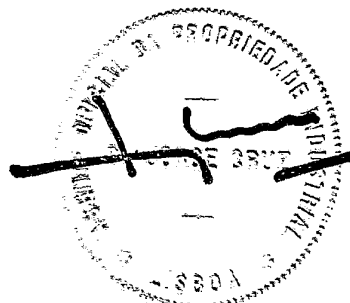
Exemplo 36

1-[[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-N-metil-1H-imidazole-5-metilcarboxamida

Na forma de um sólido branco (70,7 mg).

T.l.c. éter:metanol (98:2); $R_f=0,10$.

R.M.N. δ (250 MHz, $CDCl_3$) 0,85 (3H, t); 1,20 (2H, t); 1,50 (2H, t); 2,40 (2H, t); 2,55 (3H, d); 3,28 (2H, s); 5,20 (2H, s); 5,75 (1H, q); 6,90 (1H, dd); 7,02 (1H, s); 7,25 (1H, m); 7,65 (1H, m); 7,85 (1H, m); 8,10 (1H, m).



A partir do Intermediário 64 (111 mg) numa solução de HCl (0,1 ml) em metanol (5 ml).

Exemplo 37

1-[[[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-N-etil-1H-imidazole-5-carboxamida

Na forma de um sólido branco (655 mg).

T.l.c. éter; $R_f=0,17$.

Análise Encontrado: C - 53,4; H - 4,5; N - 16,95.

$C_{26}H_{25}N_7O_2ClBr$ requer: C - 53,6; H - 4,3; N - 16,8 %.

A partir do Intermediário 65 (1,0 g) numa solução de HCl (0,5 ml) em metanol (30 ml).

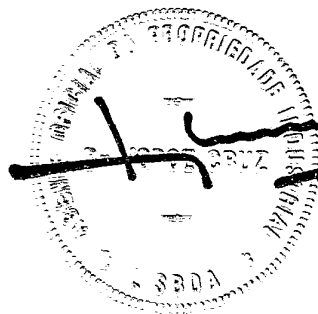
Exemplo 38

Acido 1-[[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-cloro-2-etil-1H-imidazole-5-carboxílico

Na forma de um sólido branco (507 mg); p.f. 158-160 °C.

T.l.c. Sistema E (75:25:1); $R_f=0,25$.

A partir do Intermediário 70 (1,0 g) numa solução de HCl (0,6 ml) em metanol (30 ml).



Exemplo 39

1-[[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-cloro-2-etil-N-metil-1H-imidazole-5-carboxamida

(255 mg).

T.l.c. éter; $R_f=0,13$.

I.V. (nujol) 3200-2730, 1652, 1546 e 1462 cm^{-1} .

A partir do Intermediário 71 (440 mg) numa solução de HCl (0,4 ml) em metanol (20 ml).

Exemplo 40

Acido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-1H-imidazole-5-carboxílico

(106 mg); p.f. 182-184 °C.

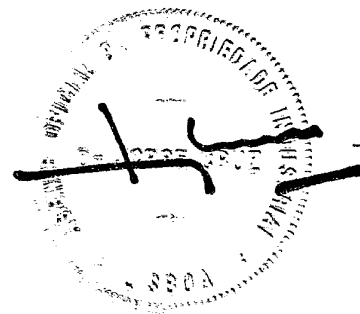
T.l.c. diclorometano /metanol/ácido acético (10:1:1);
 $R_f=0,33$.

A partir do Intermediário 75 (430 mg) numa solução de HCl (0,4 ml) em metanol (15 ml).

Exemplo 41

Acido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-1H-imidazole-4-carboxílico

Na forma de um sólido de cor amarelo-couro (186 mg);



p.f. 170-172 °C.

T.l.c. diclorometano /metanol/ácido acético (10:1:1);
 $R_f=0,31$.

A partir do Intermediário 76 (420 mg) numa solução de
HCl (0,4 ml) em metanol (15 ml).

Exemplo 42

1-[[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofura-
nil]metil]-4-cloro-2-propil-N-metil-1H-imidazole-5-car-
boxamida

Na forma de um sólido branco (880 mg); p.f. 109-
-116 °C.

T.l.c. éter/ácido acético (100:1); $R_f=0,36$.

A partir do Intermediário 77 (1,4 g) numa solução de
HCl (1 ml) em metanol (60 ml).

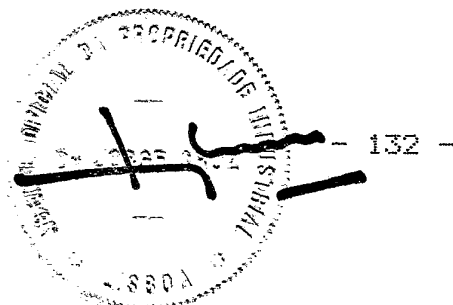
Exemplo 43

1-[[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofura-
nil]metil]-2-butil-4-cloro-N-isopropil-1H-imidazole-5-
-carboxamida

(0,74 g).

T.l.c. éter; $R_f=0,17$.

Análise Encontrado: C - 54,3; H - 4,6; N - 16,4.



$C_{27}H_{27}N_7O_2ClBr$ requer: C - 54,3; H - 4,5; N - 16,1 %.

A partir do Intermediário 78 (1,15 g) numa solução de HCl (0,5 ml) em metanol (35 ml).

Exemplo 44

Acido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-iodo-1H-imidazole-5-carboxílico

Na forma de um pó branco (350 mg); p.f. 184-189 °C.

T.l.c. éter; $R_f=0,1$.

A partir do Intermediário 82 (1,0 g) numa solução de HCl (0,1 ml) em metanol (30 ml).

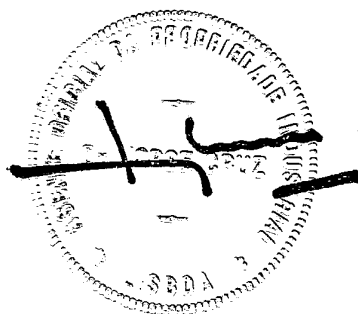
Exemplo 45

Acido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-trifluorometil-1H-imidazole-5-carboxílico

Na forma de um sólido branco (12 mg); p.f. 144-149 °C.

T.l.c. éter de petróleo:éter (1:1); $R_f=0,1$.

A partir do Intermediário 84 (210 mg) numa solução de HCl (0,1 ml) em metanol (20 ml).



Exemplo 46

Ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-metil-1H-imidazole-5-carboxílico, hidrocloreto (1:1)

Na forma de um pó amarelo pálido (0,119 g); p.f. 179-181 °C.

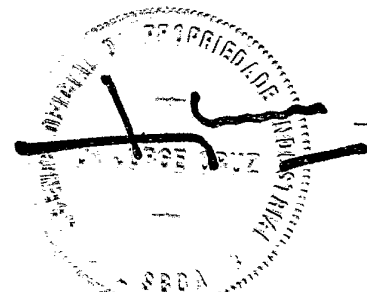
H.p.l.c. (condições como no Exemplo 53); tempo de retenção = 16,87 minutos.

A partir do Intermediário 86 (0,25 g) numa solução de HCl em metanol (10 ml).

Exemplo 47

Sal do ácido trifluoroacético de 3-bromo-5-[[2-butil-4,5-dicloro-1H-imidazol-1-il]metil]-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]benzofurano

O Intermediário 88 (0,85 g) foi suspenso em metanol (25 ml) e tratado com ácido clorídrico 2 N (5 ml). Foi adicionado THF (10 ml) e a suspensão foi agitada à temperatura ambiente durante 62 horas. O solvente foi removido in vacuo para dar um sólido branco que foi repartido entre água e diclorometano (4 x 15 ml). Os extractos orgânicos combinados foram secos e concentrados in vacuo para darem um sólido branco que foi dissolvido em acetonitrilo (10 ml) e foi adicionado de ácido trifluoroacético (2 gotas). O precipitado resultante foi filtrado para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (0,256 g); p.f. 197-199 °C.



R.M.N. δ (DMSO- d_6) 7,75-8,0 (m, 4H); 7,58 (d, 1H);
7,27 (d, 1H); 7,13 (dd, 1H); 5,42 (brs, 2H);
2,69 (t, 2H); 1,55 (m, 2H); 1,3 (m, 2H); 0,85
(t, 3H).

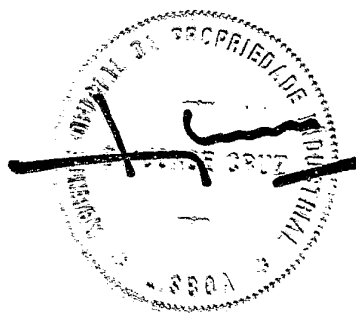
Exemplo 48

Ácido 1-[13-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-acético

Uma mistura do Intermediário 97 (130 mg) e ácido acético glacial:HCl conc. (1:1) (5 ml) foi aquecida em refluxo durante 2,5 horas. A solução foi basificada até pH = 10 (NaOH 5 N) e, em seguida, foi extraída para éter (3 x 15 ml). A fase aquosa foi acidificada até pH = 5 (HCl 2 N) e, em seguida, foi extraída para acetato de etilo e os extractos orgânicos combinados foram secos e concentrados in vacuo para darem o composto mencionado em título na forma de um sólido creme pálido (83 mg).

T.l.c. éter de petróleo:éter:ácido acético:metanol (50:50:1:1); $R_f=0,07$.

R.M.N. δ (250 MHz, DMSO- d_6) 0,85 (3H, t); 1,25 (2H, quin); 1,51 (2H, sex); 2,55 (2H, t); 3,55 (2H, s); 5,35 (2H, s); 7,07 (2H, dd); 7,2 (1H, d); 7,5 (1H, d); 7,78 (2H, m); 7,9 (1H, dd); 7,98 (1H, m).



Exemplo 49

1-[4-[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-acetato de etilo

Uma solução do produto do Exemplo 48 (100 mg) em etanol (10 ml) e HCl conc. (1 gota) foi aquecida em refluxo durante 2 horas e, depois deste tempo, foi adicionado sulfato de magnésio anidro (200 mg) e a mistura de reação foi aquecida em refluxo durante 7 horas. Os sólidos foram removidos por filtração e o filtrado foi concentrado in vacuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com diclorometano : etanol : ácido acético (96:2:2) para se produzir o composto mencionado em título na forma de um vidro incolor (14 mg).

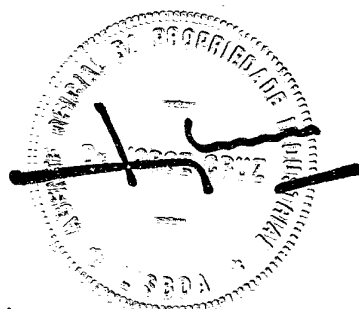
T.l.c. diclorometano : metanol (98:2); $R_f=0,55$.

R.M.N. δ (250 MHz, $CDCl_3$) 0,78 (3H, t); 1,12 (3H, t); 1,3 (4H, c); 2,0 (2H, t); 3,33 (2H, s); 4,0 (2H, q); 5,15 (2H, s); 6,95 (2H, m); 7,30 (1H, m); 7,65 (2H, t); 7,88 (1H, dd); 8,0 (1H, dd).

Exemplo 50

Acido 1-[4-[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxílico

Uma mistura do Intermediário 94 (0,5 g) e azida de tri-n-butil-estanho (0,7 g) foi agitada a 160 °C durante 1,5 horas.



Após arrefecimento, a goma viscosa foi repartida entre hidróxido de sódio 1 N (20 ml) e éter (15 ml). A fase aquosa separada foi ainda lavada com éter (20 ml) e, em seguida, foi acidificada até pH = 1 com ácido clorídrico 2 N. O sólido resultante foi separado por filtração e seco para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido (383 mg); p.f. 132-140 °C.

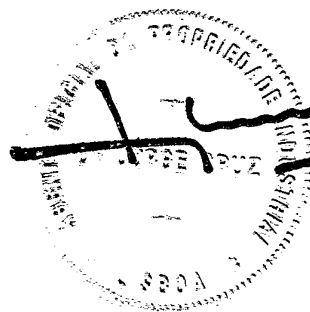
R.M.N. δ (DMSO) 7,95 (m, 1H); 7,88 (m, 1H); 7,75 (m, 2H); 7,52 (d, 1H); 7,23 (brs, 1H); 7,03 (dd, 1H); 5,72 (brs, 2H); 2,64 (t, 2H); 1,55 (m, 2H); 1,3 (m, 2H); 0,82 (t, 3H).

Exemplo 51

Acido 1-[[[3-bromo-2-[2-(etoxicarbonil)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxílico

Uma solução de clorito de sódio (5,6 g) e de di-hidrogenofosfato de sódio (5,6 g) em água (30 ml) foi adicionada a uma mistura do Intermediário 102 (3,364 g), 2-metil-2-buten-2-ol (2 N; 37 ml) e tert-butanol (40 ml) em THF (40 ml) à temperatura ambiente sob azoto. A mistura de reacção foi agitada durante 2,5 horas e, em seguida, o solvente orgânico foi evaporado. O resíduo foi extraído com acetato de etilo (3 x 50 ml) e os extractos combinados foram lavados com água salgada (1 x 100 ml) e secos. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia, eluindo com o Sistema E (200:25:1) para dar uma espuma que foi dissolvida em etanol (10 ml). O composto mencionado em título separou-se por cristalização na forma de microcristais incolores (2,7 g); p.f. 148-150 °C.

T.l.c. Sistema E (200:25:1); $R_f=0,50$.



Exemplo 52

Acido 1-[[3-bromo-2-(2-carboxifenil)-5-benzofuranil]-metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxílico

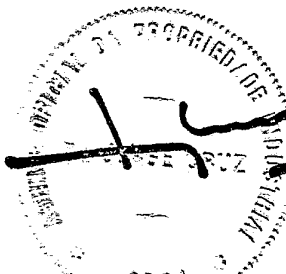
Foi adicionado hidróxido de sódio (89 mg) em água (0,2 ml) a uma suspensão do produto do Exemplo 51 (0,5 g) em etanol (5 ml). A solução foi aquecida sob refluxo durante 16 horas, arrefecida e, em seguida, evaporada in vacuo. O resíduo foi dissolvido em água (5 ml) e foi adicionado gota a gota HCl (2 N; 1 ml) resultando uma precipitação do composto mencionado em título que foi separado por filtração, lavado com água (2 x 5 ml) e seco para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido incolor (391 mg); p.f. 148-152 °C.

T.l.c. Sistema E (25:5:0,2); $R_f=0,45$.

Exemplo 53

N-[[1-[[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazol-5-il]metil]-acetamida

Uma solução do Intermediário 105 (375 mg) em ácido clorídrico metanólico (1 M; 10 ml) ficou em repouso à temperatura ambiente durante 3 horas. Foram adicionados hidróxido de sódio aquoso (2 M; 50 ml) e água (20 ml). A mistura de reacção foi lavada com éter (2 x 50 ml) e, em seguida, foi acidificada com HCl aquoso (2 M; 10 ml). A solução turva foi extraída com acetato de etilo (20 ml) e o extracto foi seco, filtrado e evaporado in vacuo. A trituração com éter deu um pó branco (218 mg), p.f. 148-150 °C (dec.).



H.p.l.c. Dynamax-60A Solvente A: H_2O (TFA a 0,05 %),
Solvente B: acetonitrilo: H_2O (9:1 + TFA a 0,05 %).

Gradiente: B a 10-90 % em 25 minutos.

Tempo de retenção = 18,65 minutos.

Com preparação semelhante:

Exemplo 54

[[1-[[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofu-
ranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazol-5-il]metil]-
carbamato de metilo

Na forma de um pó branco (275 mg); p.f. 183-185 °C.

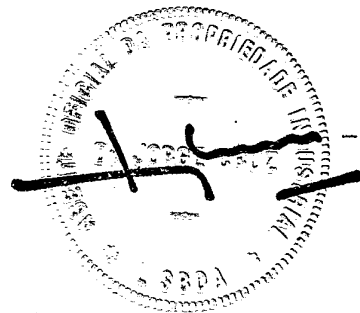
H.p.l.c. (condições como no Exemplo 53); tempo de
retenção = 21,72 minutos.

A partir de uma solução do Intermediário 106 (403 mg)
em ácido clorídrico metanólico (1 M; 10 ml).

Exemplo 55

N-[[1-[[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzo-
furanil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazol-5-il]metil]-
formamida

Na forma de um pó esbranquiçado (91 mg); p.f. 148-
-152 °C.



H.p.l.c. (condições como no Exemplo 53); tempo de retenção = 19,02 minutos.

A partir de uma solução do Intermediário 107 (397 mg) em ácido clorídrico metanólico (1 M; 10 ml).

Exemplo 56

[[1-[[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazol-5-il]metil]-ureia

Na forma de um pó esbranquiçado (91 mg); p.f. 206-210 °C.

H.p.l.c. (condições como no Exemplo 53); tempo de retenção = 17,0 minutos.

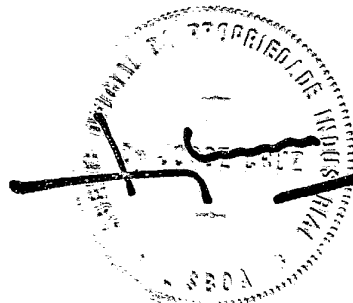
A partir de uma solução do Intermediário 108 (154 mg) em ácido clorídrico metanólico (1 M; 6 ml).

Exemplo 57

Acido 1-[[3-(1,1-dimetiletil)-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxílico

Uma suspensão do Intermediário 114 (0,68 g) em azida de n-butil-estanho (4 g) foi tratada de acordo com o método do Exemplo 3 para dar o composto mencionado em título na forma de um pó amarelo pálido (0,24 g); p.f. 129-132 °C.

H.p.l.c. (condições como no Exemplo 53); tempo de retenção = 25,39 minutos.



Exemplo 58

5-[2-[5-[2-Butil-5-cloro-4-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il]-3-[1,1-(dimetiletil)]-2-benzofuranil]fenil]te-
trazole

Uma suspensão do Intermediário 115 (0,25 g) em azida de n-butil-estanho (3 g) foi tratada de acordo com o método do Exemplo 3. A trituração com hexano deu o composto mencionado em título na forma de um pó amarelo pálido (0,087 g); p.f. 124-127 °C.

H.p.l.c. (condições como no Exemplo 53); tempo de retenção = 21,10 minutos.

Exemplo 59

Ácido 1-[5-[3-cloro-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxílico

Foi adicionado ácido clorídrico concentrado (1,5 ml) a uma mistura agitada do Intermediário 118 (0,76 g) em metanol (40 ml). Após agitação durante 4,5 horas, a solução foi basificada com hidróxido de sódio 2 N até pH = 12 antes de ser lavada com éter (2 x 80 ml). A camada aquosa separada foi acidificada cuidadosamente com ácido clorídrico concentrado antes de ser extraída com acetato de etilo (2 x 80 ml). Os extractos orgânicos combinados foram secos e concentrados in vacuo para se produzir um óleo amarelo que foi sujeito a destilação azeotrópica com tolueno (3 x 50 ml) e seco in vacuo a 55 °C durante 6 horas para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo pálido (0,256 g); p.f. 117-121 °C.



R.M.N. δ (DMSO) 7,78-7,98 (m, 3H); 7,55 (d, 1H);
7,08-7,3 (m, 3H); 5,74 (brs, 2H); 2,68 (t, 2H);
1,55 (m, 2H); 1,3 (m, 2H); 0,83 (t, 3H).

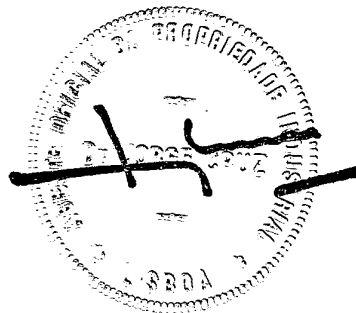
Exemplo 60

1-[13-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranylmetil]-2-but-1(Z)-enil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo

Uma solução do Intermediário 120 (100 mg) e ácido clorídrico concentrado (0,05 ml) em etanol (5 ml) e THF (2 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Foi adicionado hidrogenocarbonato de sódio aquoso a 1 % até pH = 9 e os solventes foram removidos in vacuo. O produto isolado cru foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com o Sistema E (100:100:1) para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (25 mg).

T.l.c. éter de petróleo:éter:ácido acético:metanol (100:100:1:1); R_f =0,59.

R.M.N. δ (250 MHz, $CDCl_3$) 0,90 (3H, t); 1,21 (3H, t); 2,0 (2H, quin); 4,2 (2H, q); 5,57 (2H, d; $J=16$ Hz); 6,68 (1H, dt, $J=16,7$ Hz); 7,0 (1H, dd); 7,09 (1H, s); 7,25 (1H, m); 7,62 (2H, c); 7,85 (1H, dd); 8,0 (1H, dd).



Com preparação semelhante:

Exemplo 61

1-[[[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-pent-1(Z)-enil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo

Na forma de um sólido branco (37 mg).

R.M.N. δ (250 MHz, CDCl_3) 0,9 (3H, t); 1,30 (3H, t); 1,42 (2H, sex); 2,59 (2H, dq); 4,27 (2H, q); 5,7 (2H, s); 6,11 (1H, dt, $J=12,7$ Hz); 6,3 (1H, dt, $J=12,1$ Hz); 7,0-8,0 (7H, c).

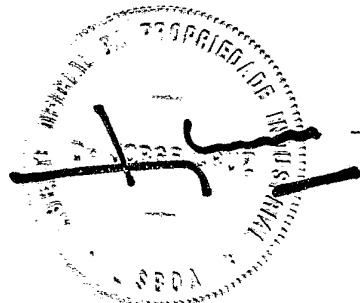
T.l.c. éter de petróleo:éter:ácido acético:metanol (100:100:1:1); $R_f=0,61$.

A partir de uma solução do Intermediário 121 (100 mg) em ácido clorídrico concentrado (0,05 ml) em etanol (5 ml) e THF (2 ml).

Exemplo 62

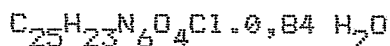
Acido 1-[[[3-metoxi-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxílico

Uma mistura do Intermediário 123 (380 mg) em azida de n-butil-estanho (0,6 g) foi tratada de acordo com o método do Exemplo 3 para dar o composto mencionado em título na forma de um pó branco (180 mg); p.f. 140-144 °C.



- 143 -

Ensaio: C -57,23; H -4,56; N -15,83.



requer: C -57,51; H -4,76; N -16,10 %.

Ensaio para água: encontrado: 2,91 % de H_2O $\equiv$ 0,84 mol de H_2O .

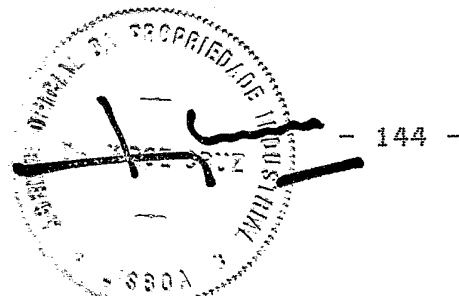
Exemplo 63

1-[[[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxilato de 2-metoxi-1-metiletilo ($\pm$)

Uma solução do Intermediário 124 (761 mg) em 1-metoxi-propan-2-ol ($\pm$) (10 ml) e ácido clorídrico concentrado (5 gotas) ficou em repouso à temperatura ambiente durante 2 horas. Foi adicionado bicarbonato de sódio aquoso (1 %; 50 ml) e a mistura de reacção foi lavada com éter (2 x 30 ml) antes de ser re-acidificada com ácido clorídrico (2 M; pH = 1). A solução turva foi em seguida extraída com acetato de etilo (20 ml) e o extracto orgânico foi lavado com ácido clorídrico (2 M; 3 x 50 ml), foi seco, filtrado e concentrado in vacuo para dar uma espuma esbranquiçada (441 mg).

R.M.N. δ (d_6 -DMSO) 7,77-8,0 (4H, 2xm); 7,55 (1H, d); 7,20 (1H, d); 7,10 (1H, dd); 5,71 (2H, s); 5,15 (1H, m); 3,41 (2H + H_2O , d); 3,22 (3H, s); 2,7 (2H, t); 1,58 (2H, m); 1,31 (2H, m); 1,18 (3H, d); 0,85 (3H).

H.p.l.c. Dynamax-60A.



Solvente A: H_2O (TFA a 0,05 %), Solvente B: $CH_3CN:H_2O$ (9:1 + TFA a 0,05 %).

Gradiente: B a 10-90 % em 25 minutos; B a 90-100 % em 2 minutos; B a 100-10 % em 4 minutos.

Tempo de retenção = 28,95 minutos.

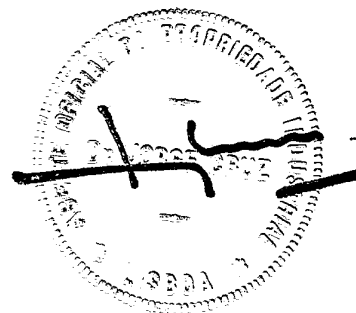
Exemplo 64

Acido 1-[[[3-metoxi-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxílico

Uma mistura do Intermediário 126 (91 mg) em azida de n-butil-estanho (1,353 g) foi tratada de acordo com o método do Exemplo 3 para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (42 mg).

T.l.c. diclorometano : etanol : ácido acético (96:2:2); $R_f=0,08$.

R.M.N. δ (250 MHz, $CDCl_3$ + d_6 -DMSO) 0,88 (3H, t); 1,32 (2H, sex); 1,75 (2H); 2,75 (2H, t); 5,28 (2H, s); 6,8-8,0 (7H, m).



Exemplo 65

1-[[[3-Bromo-2-[2-[[[(trifluorometil)sulfonil]amino]fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo

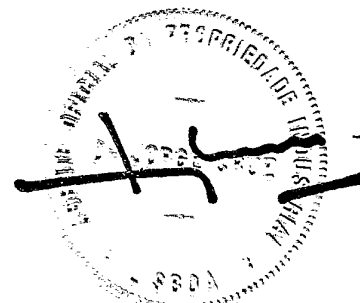
Uma solução do Intermediário 130 (0,15 g) em trietilamina (0,082 ml) em diclorometano seco (10 ml) foi arrefecida num banho de gelo a -80 °C e tratada gota a gota com uma solução 1 M de anidrido trifílico em diclorometano (0,42 ml). Após 1 hora foi adicionado mais trietilamina (0,082 ml) e anidrido trifílico em diclorometano (0,42 ml) e a agitação continuou a -70 °C. Após outra meia hora a reacção ficou completa. A reacção foi extinta com água a -70 °C e aquecida até à temperatura ambiente. A fase orgânica foi separada, seca, filtrada e evaporada para dar uma goma laranja (0,22 g). Esta foi purificada por cromatografia, eluindo com o Sistema A (1:2) para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido creme (0,153 g); p.f. 158-159 °C.

T.l.c. Sistema A (1:1); $R_f=0,40$.

Exemplo 66

Acido 1-[[[3-Bromo-2-[2-[[[(trifluorometil)sulfonil]amino]fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxílico

Uma solução do produto do Exemplo 65 em metanol foi tratada com hidróxido de sódio 2 N e aquecida até refluxar. O aquecimento continuou durante 2 horas antes de ser arrefecida até à temperatura ambiente. A mistura de reacção foi acidificada até pH ~2 utilizando ácido clorídrico 2 N e foi extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados foram secos,



filtrados e evaporados para se obter um sólido esbranquiçado (0,098 g). Este foi cristalizado a partir de metanol aquoso para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido creme (51 mg); p.f. 161-162 °C.

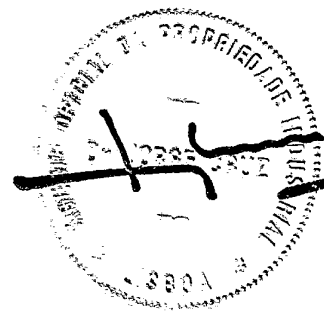
Ensaio: Encontrado: C -45,4; H - 3,2; N - 6,4.

$C_{24}H_{20}BrClF_3N_5O_5$ requer: C -45,4; H - 3,23 N - 6,6 %.

Exemplo 67

1-[[[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-propil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo

Foi adicionado ácido clorídrico (1 M em metanol) a uma solução do Intermediário 134 (0,85 g) em etanol. A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos antes de ser vertida em hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado. A mistura de reacção foi lavada com éter (3 x 30 ml) após 15 minutos e, em seguida, foi acidificada até pH = 4-5 pela adição de ácido clorídrico 2 N. A mistura foi em seguida extraída com acetato de etilo (3 x 30 ml). Os extractos combinados foram secos, filtrados e evaporados para darem o composto mencionado em título na forma de uma goma amarela viscosa límpida (0,30 g).



H.p.l.c. em coluna Dynamax-60A C₁₈

Solvente A: H₂O + TFA a 0,05 %

Solvente B: acetonitrilo + H₂O (9:1) + TFA a 0,05 %

Eluição gradiente: B a 10-90 % em 25 minutos.

Tempo de retenção = 21,1 minutos.

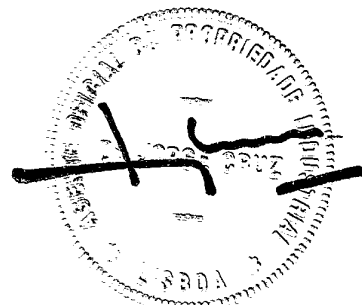
R.M.N. δ (250 MHz, CDCl₃) 8,05-8,13 (1H, m); 7,88-7,93 (1H, m); 7,66-7,73 (2H, m); 7,3 (1H, d); 6,89-6,95 (2H, m); 5,49 (2H, s); 4,12 (2H, q); 2,38-2,48 (2H, m); 1,83-1,92 (2H, m); 1,0-1,42 (9H, m); 0,75 (3H, t); 0,6 (3H, t).

Exemplo 68

Ácido 1-[[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-propil-1H-imidazole-5-carboxílico

O produto do Exemplo 67 (220 mg) foi dissolvido em metanol (10 ml). Foi adicionado hidróxido de sódio aquoso 2 N (10 ml) seguido por metanol (~1 ml) para efectuar a dissolução completa. A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas, diluída com água (20 ml), lavada com éter (3 x 20 ml) e, em seguida acidificada até pH = 4 pela adição gota a gota de ácido clorídrico 2 N. O precipitado resultante foi recolhido, lavado com água na almofada do filtro e seco in vacuo para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido amorfo branco (0,16 g).

H.p.l.c. (condições como no Exemplo 67); tempo de retenção = 17,82 minutos.



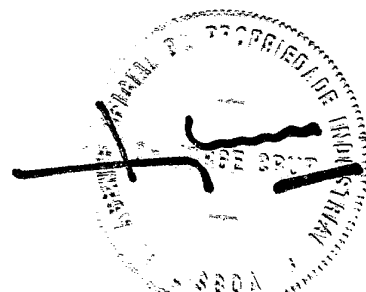
R.M.N. δ (250 MHz, DMSO- d_6) 7,8-7,9 (1H, m); 7,7-7,8 (1H, m); 7,48-7,6 (2H, m); 7,19 (1H, d); 7,0 (1H, br s); 6,88 (1H, dd); 5,58 (2H, s); 2,76-2,87 (2H, t); 2,6-2,7 (2H, t); 1,5-1,7 (4H, m); 1,2-1,34 (2H, m); 0,72-0,9 (6H, 2xt).

Exemplo 69

Acido 1-[[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxílico

Uma mistura do Intermediário 136 (6 g), azida de sódio (4,5 g) e hidrocloreto de trietilamina (8 g) em DMF (50 ml) foi agitada a 130 °C durante 3 horas. A mistura de reacção foi arrefecida e diluída com água (100 ml) e a solução foi lavada com acetato de etilo (50 ml). O extracto aquoso foi acidificado até pH = 3,5 com ácido clorídrico 4 M e extraído com acetato de etilo (75 ml). A camada orgânica foi extraída com solução saturada de bicarbonato de sódio (60 ml). O extracto alcalino foi lavado com acetato de etilo (3 x 30 ml) e, em seguida, foi acidificado até pH = 3,2 com ácido clorídrico 4 M e extraído com acetato de etilo (75 ml). O extracto orgânico foi lavado com água (2 x 30 ml) e o solvente foi removido para dar um resíduo sólido. O sólido foi recristalizado a partir de metanol/água (3:2) para dar o composto mencionado em título na forma de um mono-hidrato (5,13 g); p.f. 182 °C.

R.M.N. δ (DMSO- d_6) 0,82 (t, J=7 Hz, 3H); 1,29 (m, 2H); 1,58 (m, 2H); 2,65 (t, J=7 Hz, 2H); 5,71 (s, 2H); 7,08 (dd, J=8 2 Hz, 2H); 7,2 (d, J=2 Hz, 1H); 7,49 (d, J=8 Hz, 1H); 7,70-8,00 (m, complexo, 4H).



Outros compostos ainda preferidos do presente invento incluem:

ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxílico, sal de dipotássio;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-cloro-2-etil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-cloro-2-etil-N-isopropil-1H-imidazole-5-carboxamida;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-cloro-2-propil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-metil-2-propil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-metil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-5-metil-1H-imidazole-4-carboxilato de etilo;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-cloro-2-metil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-etil-4-metil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo, hidrocloreto;



150 -

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-etil-4-metil-N-metil-1H-imidazole-5-carboxamida, hidrocloreto;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-cloro-2-etil-1H-imidazole-5-carboxilato de butilo;

ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-metil-2-propil-1H-imidazole-5-carboxílico;

ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-metil-1H-imidazole-5-carboxílico;

1-[5-[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]benzofuranil]metil]-2-butil-4-metil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo;

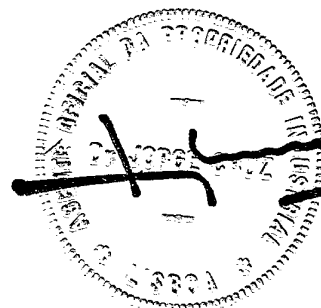
ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-cloro-2-metil-1H-imidazole-5-carboxílico;

ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-etil-4-metil-1H-imidazole-5-carboxílico, hidrocloreto;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-metil-2-pentil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo;

ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-metil-2-pentil-1H-imidazole-5-carboxílico;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2,4-dimetil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo;



ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2,4-dimetil-1H-imidazole-5-carboxílico;

1-[[3-bromo-2-[2-[[[(trifluorometil)sulfonil]amino]fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-metil-2-propil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo;

ácido 1-[[3-bromo-2-[2-[[[(trifluorometil)sulfonil]amino]fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-metil-2-propil-1H-imidazole-5-carboxílico;

1-[[3-bromo-2-[2-[[[(trifluorometil)sulfonil]amino]fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-N-metil-1H-imidazole-5-carboxamida;

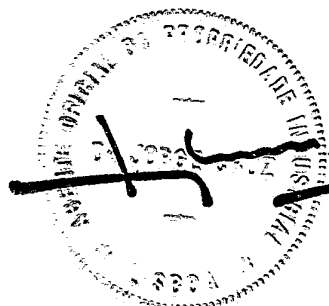
e os seus sais ou solvatos ou seus ésteres metabolicamente lábeis, fisiologicamente aceitáveis.

Estes compostos podem ser preparados conforme a seguir se descreve:

Intermediário 137

1-[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-cloro-2-etil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo

Uma solução do Intermediário 70 (0,50 g) e de 1,1'-carbonyldiimidazole (0,31 g) em THF (12,5 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas e, em seguida, foi adicionado etanol (0,38 ml) e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 6 horas, período após o qual foi adicionada



outra quantidade de etanol (760 ml) e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. O solvente foi removido in vacuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com éter:éter de petróleo (1:1) para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma branca (283 mg).

T.l.c. éter; $R_f=0,90$.

Com preparação semelhante:

Intermediário 138

1-[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-cloro-2-etil-N-isopropil-1H-imidazole-5-carboxamida

Na forma de um sólido cor de rosa pálido (316 mg).

T.l.c. éter; $R_f=0,77$.

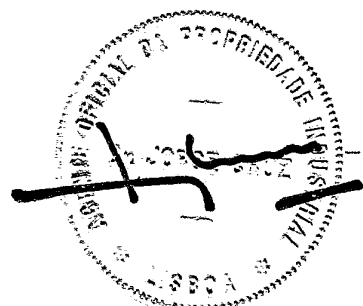
A partir de uma solução do Intermediário 70 (0,5 g) e de 1,1'-carbonildiimidazole (0,31 g) em THF (12,5 g) com a adição de isopropilamina (0,551 g).

Intermediário 139

1-[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-cloro-2-propil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo

Na forma de um sólido branco (810 mg).

T.l.c. éter:éter de petróleo (1:1); $R_f=0,71$.



A partir de uma solução do Intermediário 36 (1,0 g) e de 1,1'-carbonildiimidazole (610 mg) em THF (25 ml) com a adição de etanol (720 μ l).

Intermediário 140

1-[[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-cloro-2-etil-1H-imidazole-5-carboxilato de butilo

Na forma de uma espuma branca (349 mg).

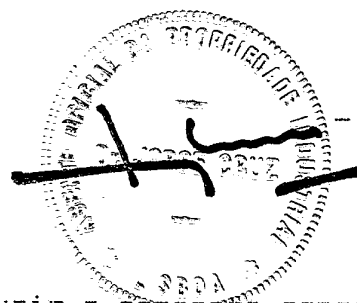
T.l.c. éter; $R_f=0,93$.

A partir de uma solução do Intermediário 70 (0,50 g) e de 1,1'-carbonildiimidazole (0,31 g) em THF (12,5 g) com a adição de duas porções de n-butanol (0,592 ml e 1,00 ml).

Intermediário 141

4-Metil-2-propil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo

Foi adicionado hidrocloreto de 2-amino-3-oxobutanoato de etilo (10 g) a uma solução agitada de butanoimidato (83,5 g) em etanol (800 ml; destilada recentemente a partir de etóxido de magnésio) e trietilamina (85 ml) e a mistura de reação amarela resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 48 horas. O solvente foi removido in vacuo e o resíduo foi diluído com água (500 ml) e extraído com acetato de etilo (3 x 200 ml). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água (2 x 100 ml), secos e concentrados in vacuo. O resíduo resultante foi purificado por trituração com éter (5 x 50 ml) e o sólido residual de



cor amarela-couro foi seco para se produzir o composto mencionado em título (4,05 g).

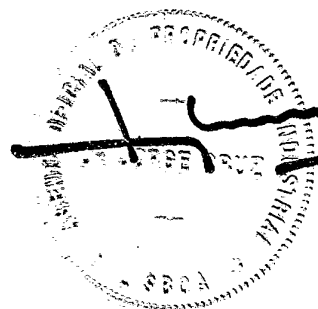
T.l.c. éter; $R_f=0,31$.

Intermediário 142

1-[13-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-metil-2-propil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo

Uma mistura do Intermediário 141 (1,5 g), do Intermediário 15 (6,4 g) e de carbonato de potássio (1,45 g) foi aquecida a 70 °C durante 6,5 horas em DMF (150 ml). A mistura de reação foi deixada arrefecer até à temperatura ambiente durante a noite e, em seguida, foi repartida entre água (500 ml), solução de cloreto de amónio (aquosa saturada, 500 ml) e acetato de etilo (500 ml). Os extractos orgânicos separados foram lavados com água (2 x 200 ml), secos e concentrados in vacuo, para produzirem o produto cru. Este foi purificado por cromatografia em coluna, eluindo com diclorometano : hexano : ácido acético (50:50:1), e, em seguida, com metanol para se produzir um produto enriquecido. Este produto foi ainda purificado por cromatografia em coluna eluindo com diclorometano : éter : etanol : ácido acético (95:5:2:1) para se produzir uma amostra mais enriquecida do produto e uma purificação final por cromatografia em coluna, eluindo com éter : éter de petróleo (3:1), deu o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (350 mg).

T.l.c. éter : éter de petróleo (3:1); $R_f=0,31$.



Com preparação semelhante:

Intermediários 143 e 144

1-[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-
fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-metil-1H-imidazole-5-
-carboxilato de etilo

(375 mg)

T.l.c. éter de petróleo:éter (1:1) + metanol a 4 % +
ácido acético a 2 %; $R_f=0,30$.

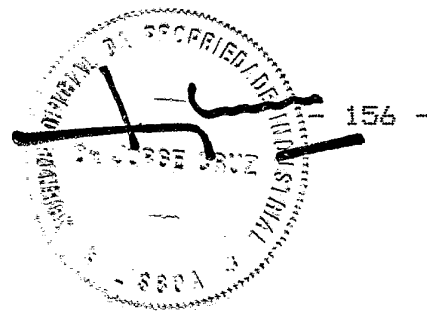
1-[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-
fenil]-5-benzofuranil]metil]-5-metil-2H-imidazole-4-
-carboxilato de etilo

(100 mg)

T.l.c. éter de petróleo:éter (1:1) + metanol a 4 % +
ácido acético a 2 %; $R_f=0,20$.

A partir de uma solução do Intermediário 15 (1,47 g),
4-metil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo (320 mg) em DMF seca
(40 ml).

Uma purificação por cromatografia em coluna, eluindo
com éter : éter de petróleo (1:1) + metanol a 4 % + ácido acético
a 2 %, produziu os compostos mencionados em título.



Intermediário 145

2-Etil-4-metil-1H-imidazole-5-metanol

Foi adicionado ácido clorídrico concentrado (75 ml) a uma solução de 2-etil-4-metil-1H-imidazole (21 g) e formaldeído aquoso (a 37 %; 14 ml) em água (100 ml) e a mistura de reacção foi aquecida sob refluxo durante 48 horas. A mistura arrefecida foi basificada até pH = 10 com hidróxido de sódio (5 N) e extraída com clorofórmio/isopropanol (4:1) (3 x 100 ml). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água salgada (1 x 200 ml) e secos. A solução foi filtrada e evaporada para dar uma goma amarela pálida (18 g) que foi purificada por cromatografia em coluna, eluindo com clorofórmio/metanol/amónia (90:10:1) para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma amarela pálida (12,6 g).

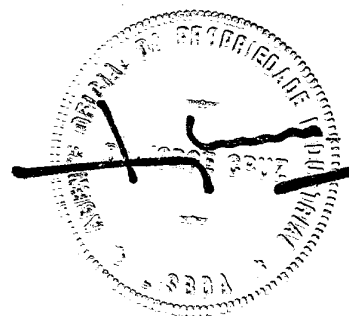
T.l.c. clorofórmio/metanol/amónia (90:10:1); $R_f=0,3$.

Intermediário 146

2-Etil-4-metil-1H-imidazole-5-carboxaldeído

Foi adicionado dióxido de manganês (20 g) a uma suspensão do Intermediário 145 (7,0 g) em diclorometano / dioxano (2:1) (200 ml) e a mistura foi tratada de acordo com o método do Intermediário 16. Uma purificação por cromatografia em coluna, eluindo com éter, deu o composto mencionado em título na forma de um sólido cristalino incolor (4,0 g).

T.l.c. éter; $R_f=0,2$.

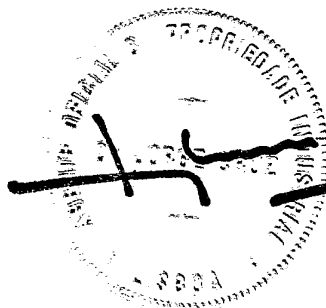
Intermediário 1471-[[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-etil-4-metil-1H-imidazole-5-carboxaldeido

Uma mistura do Intermediário 146 (2,0 g), do Intermediário 15 (11,24 g) e de carbonato de potássio (2,4 g) foi aquecida a 80 °C durante 5 horas em DMF (100 ml). A mistura de reação foi arrefecida e foi repartida entre água (300 ml) e acetato de etilo (3 x 300 ml). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água salgada/água (1:1) (3 x 300 ml) e secos. O solvente foi evaporado para dar uma goma amarela pálida que foi purificada por cromatografia em coluna, eluindo com éter, para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma incolor (4,15 g).

T.l.c. éter; $R_f=0,25$.

Intermediário 148Acido 1-[[[3-bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-etil-4-metil-1H-imidazole-5-carboxílico

Uma solução de cloreto de sódio (a 80 %; 4,86 g) e de di-hidrogenofosfato de sódio (4,86 g) em água (20 ml) foi adicionada a uma mistura do Intermediário 147 (3,94 g), 2-metil-2-butenol (2 M; 26 ml) e terc-butanol (40 ml) em THF (40 ml). A mistura de reação foi vigorosamente agitada durante 24 horas e, em seguida, o solvente orgânico foi evaporado. O resíduo foi filtrado para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido incolor (3,3 g).



T.l.c. acetato de etilo $R_f=0,2$.

Intermediário 149

2-Metil-1H-imidazole-5-metanol

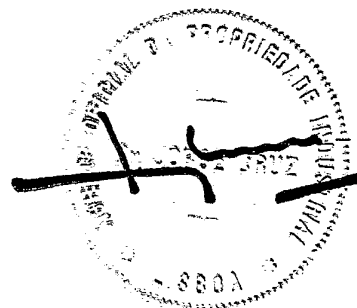
Foi condensada amônia para um frasco de 1 litro de três tubuladuras até dar cerca de 250 ml de líquido. Foi adicionado a pouco e pouco di-hidroxiacetona (966,7 g) seguida por hidrocloreto de etanoimidato de metilo (66,7 g). A suspensão foi transferida para uma autoclave, arrefecida num banho de acetona/neve carbônica sob azoto, que foi em seguida selada e aquecida a 90 °C com agitação. Depois de 18 horas a autoclave foi arrefecida até à temperatura ambiente e, em seguida, ainda arrefecida até -50 °C. A tampa da autoclave foi removida e o conteúdo foi vertido em metanol frio (-50 °C; 300 ml). A solução escura foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente e, em seguida, foi evaporada para dar um óleo vermelho (140,2 g). Sob repouso formou-se um precipitado que foi filtrado e lavado com diclorometano (2 x 300 ml) e o filtrado foi concentrado in vacuo para se produzir um óleo castanho (58,7 g). Uma purificação por cromatografia em coluna, eluindo com o Sistema C (50:8:1), deu o composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo (32,5 g).

T.l.c. Sistema C (25:8:1); $R_f=0,46$.

Intermediário 150

4-Cloro-2-metil-1H-imidazole-5-metanol

N-Clorossuccinimida (28,04 g) foi adicionada a uma solução do Intermediário 149 (18,27 g) em dioxano seco (230 ml) e



159 -

2-metoxietanol (230 ml) a 20 °C e a mistura de reacção foi tratada de acordo com o método do Intermediário 67. Uma purificação por cromatografia em coluna, eluindo com o Sistema C (100:8:1), deu o composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo (4,9 g).

T.l.c. Sistema C (100:8:1); $R_f=0,23$.

Intermediário 151

4-Cloro-2-etil-1H-imidazole-5-carboxaldeído

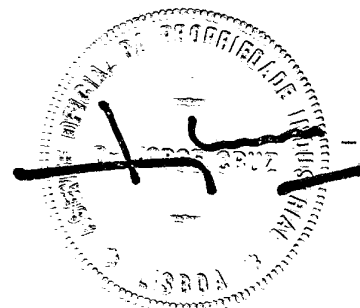
Foi adicionado dióxido de manganês (1,89 g) a uma solução do Intermediário 150 (579 mg) em diclorometano : dioxano (1:2) (30 ml). A suspensão foi aquecida em refluxo durante 5 horas, arrefecida e filtrada. O filtrado foi concentrado in vacuo para se produzir um sólido amarelo (538 mg) que foi purificado por cromatografia em coluna, eluindo com o Sistema C (150:8:1), para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo (449 mg).

T.l.c. Sistema C (100:8:1); $R_f=0,38$.

Intermediário 152

1-[[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-ill-fenil]-5-benzofuranillmetil]-4-cloro-2-metil-1H-imidazole-5-carboxaldeído

Uma mistura do Intermediário 151 (2,09 g), do Intermediário 15 (14,17 g) e de carbonato de potássio (2,90 g) foi aquecida em refluxo durante 4 horas em DMF (150 ml). A mistura de reacção foi arrefecida e vertida em água (600 ml). A fase aquosa



foi extraída com acetato de etilo (3 x 60 ml) e os extractos combinados foram secos e concentrados in vacuo para se produzir um óleo castanho (25,40 g). A purificação por cromatografia em coluna, eluindo com éter:éter de petróleo (5:1), deu o composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo pálido (9,8 g).

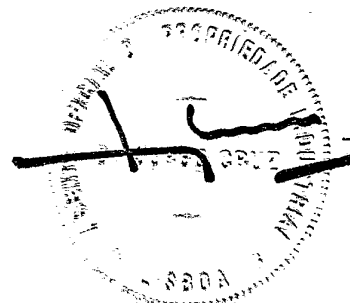
T.l.c. éter:éter de petróleo (5:1); $R_f=0,48$.

Intermediário 153

Acido 1-[[[3-bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-illfenil]-5-benzofuranil]metil]-4-cloro-2-metil-1H-imidazole-5-carboxílico

Uma solução de permanganato de potássio (1,14 g) em água (60 ml) foi adicionada durante 5 minutos a uma solução agitada do Intermediário 152 (4,00 g) em acetona (100 ml) a 70 °C. A suspensão foi agitada a 70 °C durante 1,5 h, foi adicionado mais permanganato de potássio (550 mg) em água (30 ml) e a agitação continuou a 70 °C durante 3 horas. Foi adicionada uma solução de metabissulfito de sódio (a 5 %; 100 ml) e a mistura de reacção foi extraída com acetato de etilo (3 x 40 ml). Os extractos combinados foram secos e concentrados in vacuo para se produzir uma espuma amarela pálida (25237 g). A purificação por cromatografia em coluna, eluindo com diclorometano : metanol (10:1), deu o composto mencionado em título na forma de um pó branco (500 mg).

T.l.c. diclorometano : metanol (10:1); $R_f=0,50$.



Intermediário 154

1-[[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-cloro-2-metil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo

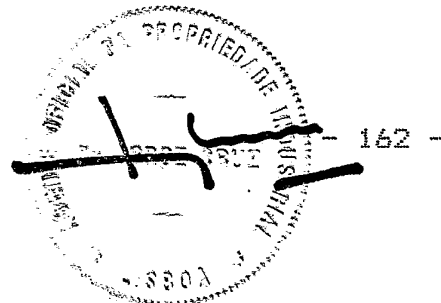
Foi adicionado 1,1'-carbonildiimidazole (272 mg) a uma solução agitada do Intermediário 153 (490 mg) em THF seco (5 ml) a 20 °C. A solução foi agitada durante 8 horas e, em seguida, foi adicionado etóxido de sódio (265 mg) e a agitação continuou durante 12 horas. Foi adicionada água (20 ml) e a mistura de reacção foi extraída com acetato de etilo (3 x 30 ml). Os extractos combinados foram secos e concentrados in vacuo para se produzir uma goma amarela (777 mg). A purificação por cromatografia em coluna, eluindo com éter:éter de petróleo (5:1), deu o composto mencionado em título na forma de um pó branco (117 mg).

T.l.c. éter:éter de petróleo (5:1); $R_f=0,47$.

Intermediário 155

1-[[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-etil-4-metil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo

Foi adicionado 1,1'-carbonildiimidazole (0,324 g) a uma solução agitada do Intermediário 148 (0,5 g) em THF (15 ml) à temperatura ambiente sob azoto. A solução foi agitada durante 1 hora e, em seguida, foi adicionado etóxido de sódio (30 mg) e a mistura foi agitada durante 48 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, eluindo com acetato de etilo, para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma incolor (242 mg).



T.l.c. acetato de etilo; $R_f=0,75$.

Intermediário 156

1-[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-etil-4-metil-N-metil-1H-imidazole-5-carboxamida

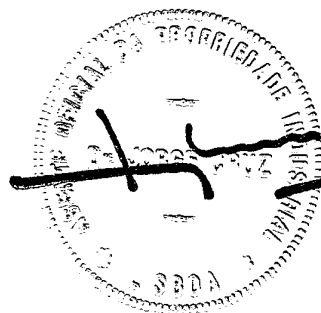
Foi adicionado 1,1'-carbonildiimidazole (324 mg) a uma solução agitada do Intermediário 148 (0,5 g) em THF (15 ml) à temperatura ambiente sob azoto. A mistura de reação foi agitada durante 1 hora e, em seguida, foi adicionada metilamina aquosa (a 40 %; 0,3 ml) e a mistura foi agitada durante 16 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, eluindo com acetato de etilo, para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma incolor (0,3 g).

T.l.c. acetato de etilo / metanol (5:1); $R_f=0,85$.

Intermediário 157

Hidrocloreto de hexanoimidato de etilo

Fez-se borbulhar cloreto de hidrogênio através de uma solução agitada de hexanonitrilo (50 g) em etanol (35,9 ml) arrefecida a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas. A solução foi deixada em repouso a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 7 dias e, em seguida, foi concentrada in vacuo. O óleo resultante foi vertido em éter (800 ml) e a solução foi arrefecida até $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ e agitada durante 10 minutos. O sólido resultante foi separado por filtração sob azoto e foi seco in vacuo para se obter o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (81 g).



Intermediário 158

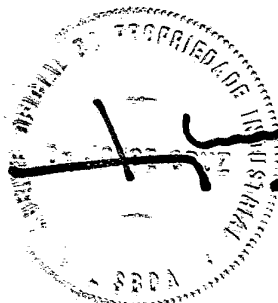
5-Metil-2-pentil-1H-imidazole-4-carboxilato de etilo

Foi adicionado a pouco e pouco hidrocloreto de 2-amino-3-cetobutanoato de etilo (3,0 g) a uma solução do Intermediário 157 (30 g) e trietilamina (26 ml) em etanol (500 ml) sob azoto. A solução resultante foi deixada em repouso a 22 °C durante 72 horas. O solvente foi removido in vacuo e, em seguida, o resíduo foi dissolvido em acetato de etilo (200 ml) e lavada com água (200 ml). A camada aquosa foi ainda extraída com acetato de etilo (200 ml). Os extractos orgânicos combinados foram secos e concentrados in vacuo e o resíduo foi purificado por cromatografia, eluindo com o Sistema A (8:2) para se obter o composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo pálido (3,05 g), p.f. 89-90 °C.

Intermediário 159

1-[[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-metil-2-pentil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo

Uma mistura de Intermediário 15 (3,1 g), do Intermediário 158 (0,5 g) e de carbonato de potássio (0,367 g) em DMF (50 ml) foi agitada a 22 °C durante 16 horas. A mistura de reação foi diluída com éter (50 ml) e lavada com água (50 ml). As fases foram separadas e a camada aquosa foi extraída com acetato de etilo (50 ML). Os extractos combinados foram secos e concentrados in vacuo para dar um óleo amarelo que foi purificado por cromatografia, eluindo com o Sistema A (6:4) para se produzir o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (0,8 g), p.f. 89-90 °C.



Intermediário 160

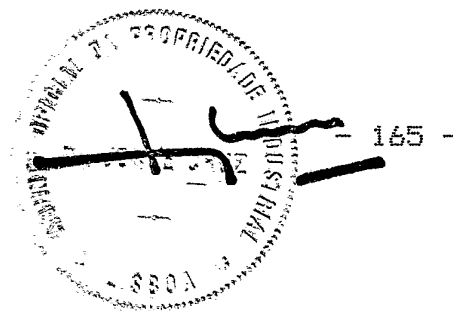
2,4-Dimetil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo

Foi adicionado a pouco e pouco hidrocloreto de 2-amino-3-oxobutanoato de etilo (5 g) a uma solução de etanoimidato de etilo (34,0 g) e trietilamina (42 ml) em etanol (500 ml), e a solução amarela resultante foi agitada durante a noite. O solvente foi removido in vacuo e, em seguida, o resíduo foi repartido entre água (200 ml) e éter (200 ml). A camada orgânica foi separada e a fase aquosa foi ainda extraída com éter (2 x 200 ml). Os extractos orgânicos secos foram evaporados in vacuo e o resíduo foi lavado com éter frio e filtrado para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (1,1 g), p.f. 165-166 °C.

Intermediário 161

[[3-Bromo-2-[2-[2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil]-5-benzofuranil]metil]-2,4-dimetil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo

Foi adicionado o Intermediário 15 (7,6 g) a uma solução do Intermediário 160 (0,9 g) e de carbonato de potássio (0,9 g) em DMF (100 ml) e a mistura resultante foi agitada durante 3 dias. A mistura de reacção foi vertida em água (300 ml) e, em seguida, extraída com acetato de etilo (5 x 150 ml). Os extractos orgânicos foram lavados com água (150 ml), água salgada (150 ml) e cloreto de lítio a 2 % em água (100 ml) e, em seguida, foram secos. O solvente foi removido in vacuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, eluindo com éter:etanol (3 %) para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (2,1 g), p.f. 98-100 °C.



Intermediário 162

[2-[3-Bromo-5-(bromometil)-2-benzofuranil]fenil]carbamato de 1,1-Dimetiletil

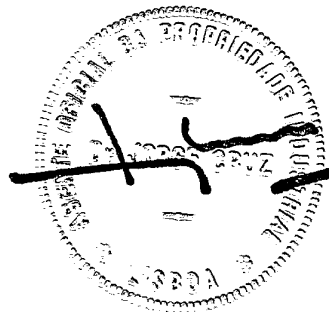
Uma solução do Intermediário 128 (4,29 g) e de peróxido de benzoílo (30 mg) em tetracloreto de carbono seco (100 ml) foi aquecida em refluxo enquanto era irradiada com uma lâmpada de 200 W durante 1,5 horas. A mistura foi filtrada e o filtrado foi lavado com água (2 x 100 ml). A solução orgânica foi seca, filtrada e evaporada para dar o composto mencionado em título (5 g).

Intermediário 163

[[3-Bromo-2-[2-[[[(1,1-dimetiletil)carbonil]amino]fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-metil-2-propil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo

Uma solução do Intermediário 141 (0,51 g) e de hidreto de sódio (0,11 g; dispersão a 60 % em óleo) em DMF seca (6 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura resultante foi arrefecida até 0 a 5 °C e o Intermediário 162 (1,25 g) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 0 °C aumentando até à temperatura ambiente durante 20 horas. O solvente foi evaporado in vacuo e o resíduo foi dissolvido em éter (100 ml). A solução etérea foi lavada com água (100 ml), solução aquosa de bicarbonato de sódio (a 8 %; 100 ml) e solução aquosa de cloreto de lítio (a 10 %; 50 ml), seca e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma esbranquiçada (0,2 g).

T.l.c. Sistema B (2:25); $R_f=0,65$.



Intermediário 164

1-[[2-(2-aminofenil)-3-bromo-5-benzofuranil]metil]-4-
-metil-2-propil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo

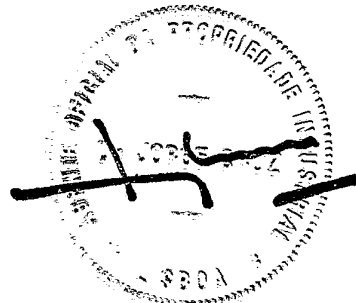
Uma solução do Intermediário 163 (0,19 g) numa mistura de diclorometano (3 ml) e ácido trifluoroacético (1 ml) foi agitada a 0 °C até à temperatura ambiente durante 4 horas. O solvente foi removido in vacuo, foi adicionado etanol (5 ml) e amônia (1 ml) e a solução foi re-evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, eluindo com diclorometano / metanol (20:1), para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma amarela (0,136 g); p.f. 135-136 °C.

Exemplo 70

Ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxílico, sal de dipotássio

Foi adicionado hidróxido de potássio etanólico (1,0 M) a uma solução agitada do produto do Exemplo 3 (1,23 g), em etanol (34 ml). A solução foi concentrada até 5 ml e, em seguida, foi adicionado lentamente éter seco (40 ml) e ocorreu uma precipitação. Deixou-se assentar o precipitado e a solução sobrenadante foi decantada. O precipitado foi agitado com éter seco e decantado (2 x 10 ml). O sólido foi dissolvido em etanol (8 ml) e, em seguida, foi precipitado com éter (2 x 20 ml) e seco para dar um sólido branco (1,445 g); p.f. 58-62 °C (Softens).

Análise Encontrado: C-40,8; H-2,3 ; N-11,9; K-10,9
 $C_{24}H_{18}Br_2ClK_2N_6O_3$
requer (%): C-40,5; H-2,55; N-11,8; K-11,0



Exemplo 71

1-[[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-cloro-2-etil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo

Uma solução do Intermediário 137 (283 mg) em etanol (10 ml) e ácido clorídrico concentrado (0,2 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 2,5 horas e, em seguida, o pH foi ajustado para pH = 9 (bicarbonato de sódio aquoso 2 N). O solvente foi removido in vacuo e o resíduo foi dissolvido em água (80 ml) e extraído para éter (3 x 30 ml). A fase aquosa foi acidificada para pH = 5 (HCl 2 N) e, em seguida, extraída para acetato de etilo (3 x 30 ml). Os extractos de acetato de etilo combinados foram secos e concentrados in vacuo para darem o composto mencionado em título na forma de um sólido vítreo branco (141 mg); p.f. 106-108 °C.

T.l.c. éter; $R_f=0,12$.

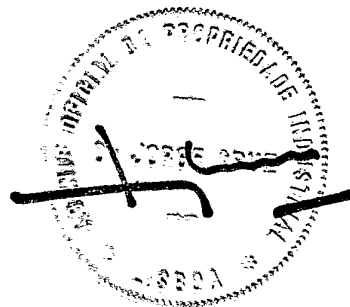
Com preparação semelhante:

Exemplo 72

1-[[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-cloro-2-etil-N-isopropil-1H-imidazole-5-carboxamida

Na forma de um sólido branco (184 mg); p.f. 108-110 °C.

T.l.c. éter; $R_f=0,16$.



A partir de uma solução do Intermediário 138 (310 mg) em etanol (10 ml) e ácido clorídrico concentrado (0,2 ml).

Exemplo 73

1-[[[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-cloro-2-propil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo

Na forma de um sólido de cor amarela-couro (180 mg).

T.l.c. éter:éter de petróleo; $R_f=0,09$.

R.M.N. δ (250 MHz, $CDCl_3$) 0,79 (3H, t); 1,22 (3H, t); 1,45 (2H, sex); 2,22 (2H, t); 4,2 (2H, q); 5,58 (2H, s); 7,0 (2H, d+s); 7,27 (1H, m); 7,65 (2H, m); 7,89 (1H, m); 8,05 (1H, m).

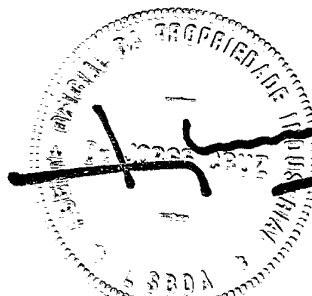
A partir de uma solução do Intermediário 139 (460 mg) em THF (20 ml), etanol (30 ml) e ácido clorídrico concentrado (0,3 ml).

Exemplo 74

1-[[[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-metil-2-propil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo

Na forma de um sólido branco (181 mg).

T.l.c. éter:éter de petróleo; $R_f=0,05$.



R.M.N. δ (250 MHz, CDCl_3) 0,6 (3H, t); 1,2 (2H, t); 1,31 (2H, sex); 2,0 (5H, s+t); 4,1 (2H, q); 5,5 (2H, s); 6,91 (1H, s); 7,0 (1H, dd); 7,28 (1H, m); 7,68 (2H, m); 7,90 (1H, m); 8,1 (1H, m).

A partir de uma solução do Intermediário 142 (350 mg) em etanol (10 ml) e ácido clorídrico concentrado (0,2 ml).

Exemplo 75

1-[[[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-metil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo

(100 mg); p.f. 192 °C.

T.l.c. éter:éter de petróleo:etanol:ácido acético (80:20:2:2); $R_f=0,16$.

A partir de uma solução do Intermediário 143 (200 mg) em etanol (10 ml) e ácido clorídrico concentrado (0,2 ml).

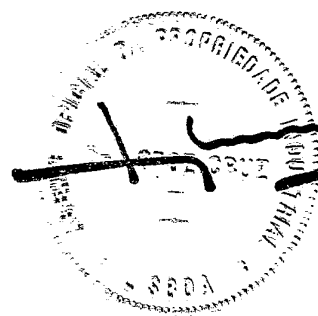
Exemplo 76

1-[[[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-5-metil-1H-imidazole-4-carboxilato de etilo

(30 mg); p.f. 183-185 °C.

T.l.c. éter:éter de petróleo:etanol:ácido acético (80:20:2:2); $R_f=0,09$.

A partir de uma solução do Intermediário 144 (50 mg) em etanol (5 ml) e ácido clorídrico concentrado (0,1 ml).



Exemplo 77

1-[[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-cloro-2-metil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo

(74 mg); p.f. 205-208 °C.

T.l.c. diclorometano : metanol (10:1); $R_f=0,42$.

A partir de uma solução do Intermediário 154 (110 mg) em etanol (2 ml), THF (0,5 ml) e ácido clorídrico concentrado (0,1 ml).

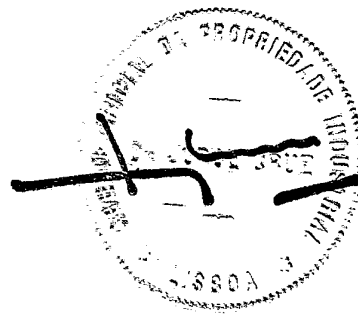
Exemplo 78

1-[[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-etil-4-metil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo

(101 mg); p.f. 160-165 °C.

T.l.c. diclorometano : etanol (10:1); $R_f=0,45$.

A partir de uma solução do Intermediário 155 (230 mg) em etanol (15 ml) e ácido clorídrico concentrado (0,1 ml).



Exemplo 79

1-[[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-etil-4-metil-N-metil-1H-imidazole-5-carboxamida, hidrocloreto

Na forma de um sólido incolor (84 mg); p.f. 190-195 °C.

T.l.c. acetato de etilo : metanol (5:1); $R_f=0,2$.

A partir de uma solução do Intermediário 156 (0,3 g) em metanol (15 ml) e ácido clorídrico concentrado (0,2 ml).

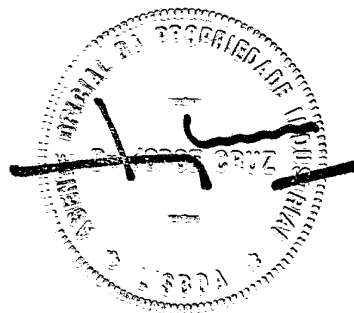
Exemplo 80

1-[[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-cloro-2-etil-1H-imidazole-5-carboxilato de butilo

Na forma de um sólido branco (62 mg); p.f. 197-199 °C.

A partir de uma solução do Intermediário 140 (349 mg) em n-butanol (10 ml) e ácido clorídrico concentrado (0,25 ml).

Foi efectuada uma outra purificação dissolvendo o produto numa solução de bicarbonato de sódio (aquoso a 1 %; 80 ml) e extraíndo para éter (3 x 30 ml).



Exemplo 81

Acido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-metil-2-propil-1H-imidazole-5-carboxílico

Uma solução do produto do Exemplo 74 (140 mg) e de hidróxido de potássio (71 mg) em etanol (1,92 ml) e água (0,48 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 6 horas e, em seguida, foi adicionado mais hidróxido de potássio (120 mg) e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura de reacção foi acidificada até pH = 5 e extraída para acetato de etilo (3 x 10 ml). As fases de acetato de etilo combinadas foram secas e concentradas in vacuo. O residuo foi recristalizado a partir de metanol a 10 % / acetato de etilo para se produzir o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (11 mg).

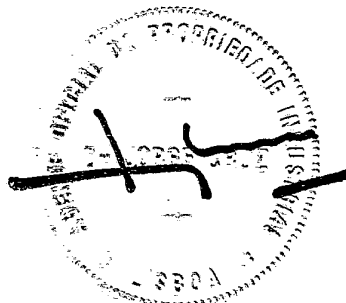
T.l.c. diclorometano:éter:etanol:ácido acético
(95:5:5:1); $R_f=0,29$.

R.M.N. δ (250 MHz, MeOD) 0,9 (3H, t); 1,20 (2H, sex); 2,5 (3H, s); 5,92 (3H, s); 7,0-7,4 (5H, m); 7,68 (1H, m); 7,88 (1H, m).

Exemplo 82

Acido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-5-metil-1H-imidazole-4-carboxílico

Uma solução do produto do Exemplo 75 (60 mg) e de hidróxido de potássio (15,1 mg) em etanol (0,54 ml) e água



(0,12 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O solvente foi removido in vacuo e o resíduo foi diluído com água (15 ml). Após acidificação até pH = 4 (HCl aquoso 2 N) a camada aquosa foi extraída para acetato de etilo (3 x 15 ml). As frações orgânicas combinadas foram secas o solvente foi removido in vacuo para se produzir o composto mencionado em título (40 mg); p.f. 248 °C.

T.l.c. diclorometano:éter:etanol:ácido acético
(95:5:2:1); $R_f=0,58$.

Exemplo 83

1-[[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-metil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo

Uma solução do Intermediário 86 (200 mg) em metanol (4 ml) e ácido clorídrico concentrado (2 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Foi cuidadosamente adicionado bicarbonato de sódio (10 ml) até a solução ficar básica. A mistura foi extraída com acetato de etilo (3 x 15 ml) e os extractos de acetato de etilo combinados foram secos e evaporados in vacuo. O resíduo foi purificado por cromatografia, eluindo com éter e, em seguida, com éter:ácido acético a 10 % para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma branca (130 mg); p.f. 101-105 °C.

T.l.c. éter:ácido acético (10:1); $R_f=0,4$.

Exemplo 84

Acido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-cloro-2-metil-1H-imidazole-5-carboxílico

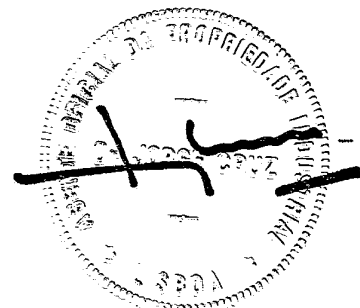
Uma solução de permanganato de potássio (57 mg) em água (3 ml) foi adicionada a uma solução agitada do Intermediário 152 (200 ml) em acetona (5 ml) a 70 °C. A solução foi agitada a 70 °C durante 1 hora, foi adicionado mais permanganato de potássio (57 mg em 3 ml de água) e a agitação a 70 °C continuou durante 2 horas. Foi adicionada uma solução de metabissulfito de sódio (a 5 %; 15 ml) e a fase aquosa foi extraída com acetato de etilo (3 x 30 ml). Os extractos combinados foram secos e concentrados in vacuo para se obter uma espuma branca (200 mg). Uma purificação por cromatografia, eluindo com diclorometano : metanol (10:1) deu o composto mencionado em título na forma de um pó branco (84 mg); p.f. 263 °C.

T.l.c. diclorometano : metanol (10:1); $R_f=0,16$.

Exemplo 85

Acido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-etil-4-metil-1H-imidazole-5-carboxílico, hidrocloreto

Foi adicionado ácido clorídrico concentrado (0,2 ml) a uma suspensão do Intermediário 148 (1 g) em metanol (30 ml) à temperatura ambiente sob azoto. A mistura foi agitada durante 4 horas e, em seguida, foi basificada até pH = 12 com hidróxido de sódio 2 N. O metanol foi separado por evaporação e o residuo foi repartido entre água (75 ml) e éter (3 x 50 ml). A fase aquosa



foi acidificada até pH = 1 com ácido clorídrico 2 N resultando na precipitação de um sólido incolor que foi separado por filtração, lavado com água (2 x 10 ml) e em seguida com éter (2 x 10 ml) para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido incolor (0,4 g); p.f. 180-185 °C.

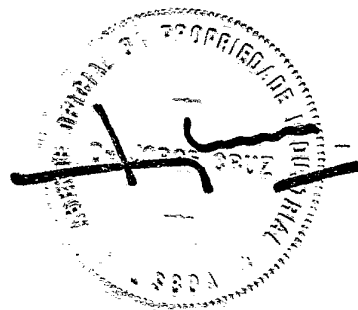
I.V. (nujol) 3650-2200, 1717, 1250, 761 cm^{-1} .

Exemplo 86

1-[[[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-metil-2-pentil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo

Uma solução do Intermediário 159 (0,3 g) em metanol (6 ml) e ácido clorídrico concentrado (3 ml) foi agitada a 22 °C durante 16 horas. A suspensão foi basificada com hidróxido de sódio 2 N até pH = 8 e, em seguida, foi extraída com acetato de etilo (2 x 30 ml). Os extractos de acetato de etilo combinados foram secos e evaporados in vacuo para darem um óleo amarelo que foi purificado por cromatografia, eluindo com éter-ácido acético (95:5) para se obter o composto mencionado em título na forma de uma espuma amarela pálida (0,12 g); p.f. 103-104 °C.

T.l.c. éter:ácido acético (9:1); $R_f=0,68$.



Exemplo 87

Acido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-metil-2-pentil-1H-imidazole-5-carboxílico

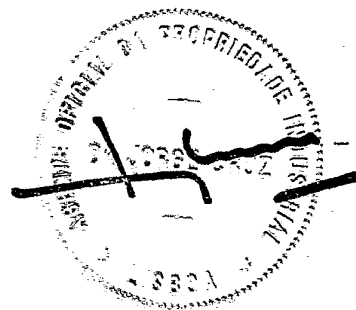
Uma solução do produto do Exemplo 86 (0,2 g) e de hidróxido de sódio em solução aquosa (2 M; 2 ml) em etanol (10 ml) foi agitada em refluxo durante 1 hora. A solução foi concentrada in vacuo e, em seguida, foi diluída com água (10 ml) e extraída com acetato de etilo (10 ml). As fases foram separadas e a camada aquosa foi acidificada até pH = 1 com ácido clorídrico 2 N. O sólido formado foi separado por filtração, lavado com água (10 ml) e seco in vacuo para se obter o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (0,18 g); p.f. 189-190 °C (dec.).

T.l.c. éter:ácido acético (9:1); $R_f=0,34$.

Exemplo 88

1-[[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2,4-dimetil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo

Uma solução do Intermediário 161 (500 mg) em metanol (10 ml) e ácido clorídrico concentrado (5 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O sólido que cristalizou a partir da mistura de reacção foi separado por filtração e, em seguida, foi cuidadosamente adicionada uma solução de bicarbonato de sódio (a 8 %; 25 ml) ao filtrado. A mistura foi extraída com diclorometano (3 x 25 ml) e os extractos orgânicos combinados foram secos e evaporados in vacuo. O resíduo foi purificado por



cromatografia, eluindo com éter:etanol:ácido acético (10:1:1) para dar o produto na forma de um sólido escuro (200 mg). O sólido foi lavado com clorofórmio e o material insolúvel foi filtrado. O filtrado foi evaporado in vacuo para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido verde (130 mg); p.f. 116-120 °C.

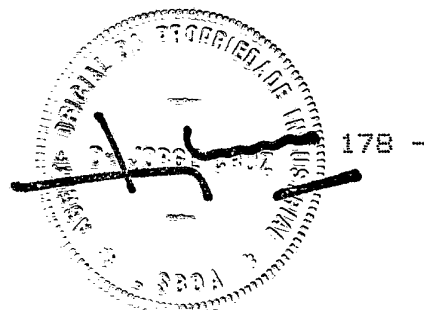
T.l.c. etanol:éter:ácido acético (1:10:1); $R_f=0,5$.

Exemplo 89

Ácido 1-[[[3-Bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2,4-dimetil-1H-imidazole-5-carboxílico

Uma solução do Intermediário 161 (200 mg) em metanol (4 ml) e ácido clorídrico concentrado (2 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Foi adicionada água (2 ml) e, em seguida, a solução foi basificada com hidróxido de sódio 2 N. A mistura básica foi extraída com acetato de etilo (2 x 10 ml) e evaporada in vacuo e o resíduo foi aquecido em refluxo numa solução de etanol (6 ml) e hidróxido de sódio 2 N (4 ml) durante 3 horas. A mistura foi diluída com água, concentrada in vacuo e, em seguida foi acidificada com ácido clorídrico 2 N. O sólido insolúvel que se formou foi filtrado e, em seguida, lavado com éter para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido esbranquiçado (60 mg); p.f. 185-190 °C (dec.).

H.p.l.c. (condições como no Exemplo 53); tempo de retenção 14,80 minutos.



Exemplo 90

1-[[[3-Bromo-2-[2-[[[(trifluorometil)sulfonil]aminolfe- nil]-5-benzofuranil]metil]-4-metil-2-propil-1H-imidazo- le-5-carboxilato de etilo

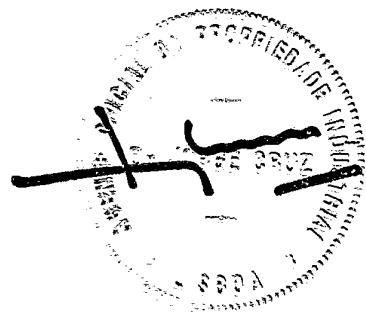
Uma solução do Intermediário 163 (0,133 g) e trietil-
amina seca (33 mg) em diclorometano seco (5 ml) a -85 °C foi tra-
tada com uma solução de anidrido de trifluorometano-sulfonilo em
diclorometano seco (0,33 ml; 1 M). A mistura de reacção foi agi-
tada a -85 °C até -75 °C durante 3 horas e foi adicionada água
(5 ml). O produto foi extraído com diclorometano (20 ml). O
extracto orgânico foi lavado com ácido clorídrico (2 M; 20 ml),
seco filtrado e evaporado in vacuo. O resíduo foi purificado por
cromatografia, eluindo com diclorometano / metanol (50:1) para
dar o composto mencionado em título na forma de um sólido branco
(0,135 g); p.f. 123-125 °C.

T.l.c. diclorometano : metanol (35:1); $R_f=0,45$.

Exemplo 91

Acido 1-[[[3-Bromo-2-[2-[[[(trifluorometil)sulfonil]ami- nolfenil]-5-benzofuranil]metil]-4-metil-2-propil-1H-im- dazole-5-carboxílico

Uma solução do produto do Exemplo 90 (0,13 g) numa mis-
tura de metanol (6 ml) e solução aquosa de hidróxido de sódio
(2 M; 2 ml) foi aquecida em refluxo durante 3 horas. Foi adicio-
nado ácido clorídrico (2 M; 2 ml) à mistura arrefecida e o preci-
pitado resultante foi recolhido por filtração. O sólido foi
cristalizado a partir de metanol e água para dar o composto



mencionado em título na forma de um sólido branco (0,06 g); p.f. 168-170 °C.

Ensaio Encontrado: C - 47,3; H - 3,5; N - 6,6;
 $C_{24}H_{21}BrF_3N_3O_5S \cdot 0,5 H_2O$
requer : C - 47,3; H - 3,6; N - 6,9%.

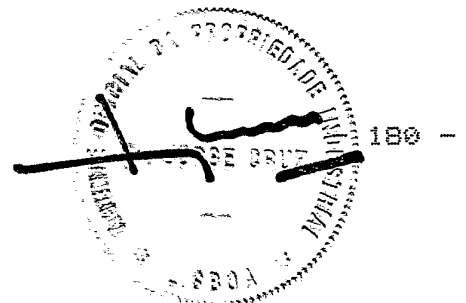
Exemplo 92

1-[[[3-Bromo-2-[2-[[[trifluorometil]sulfonil]aminolfe-
nil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-N-metil-1H-
imidazole-5-carboxamida

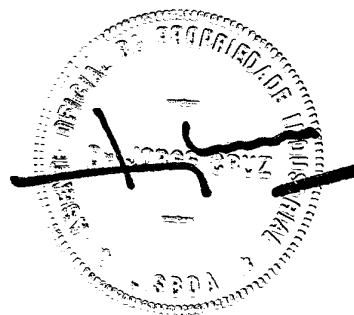
Uma solução do produto do Exemplo 65 (0,17 g) em metil-
amina (10 ml) foi aquecida a 50 °C durante 18 horas. Deixou-se
evaporar o solvente. O resíduo foi dissolvido em diclorometano
(50 ml) e lavado com ácido clorídrico (2 M; 50 ml). A solução
orgânica foi purificada por cromatografia em coluna, eluindo com
diclorometano / metanol (20:1) para dar o composto mencionado em
título na forma de uma espuma branca (0,136 g); p.f. 89-92 °C.

Análise Encontrado: C - 46,1; H - 3,6; N - 8,35;
 $C_{25}H_{23}BrClF_3N_4O_5S$
requer : C - 46,35; H - 3,6; N - 8,65%.

Os compostos do invento são testados in vitro ao anta-
gonismo à angiotensina II. Obtêm-se tiras aórticas a partir de
coelhos brancos machos da Nova Zelândia e preparam-se para o re-
gisto de contracções isométricas em resposta à adição cumulativa
de angiotensina II. As potências dos antagonistas de teste são
avaliadas medindo as suas capacidades em deslocar a curva de res-
posta de concentração cumulativa de angiotensina II. O método
utilizado é o de Ackerly et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 74 (12),



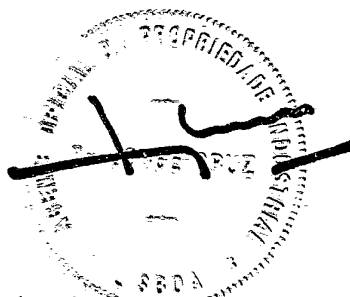
pp 5725-28 (1977) com a excepção de que a composição final da solução de sal fisiológico está conforme o que é dado abaixo na Tabela.



TABELA

<u>Ingridiente</u>	<u>Quantidade (mM)</u>
Na ⁺	143,4
K ⁺	5,9
Mg ²⁺	0,6
Ca ²⁺	1,3
Cl ⁻	124,5
HPO ₄ ⁻	1,2
SO ₄ ²⁻	0,6
HCO ₃ ⁻	25,0
glicose	11,1
indometacina	0,005
ácido ascórbico	0,1

Os tecidos são inicialmente provocados com K⁺ (80 mM) e, em seguida, lavados aos 0, 5, 10 e 15 minutos após a resposta a K⁺ ter actuado. Após mais 45 minutos, é construída uma curva de resposta cumulativa de angiotensina II (0,1 nM até 0,1 µM em incrementos décuplos) e os tecidos são lavados como anteriormente. São em seguida construídas uma segunda, terceira e quarta curva de resposta cumulativa de angiotensina II (0,1 nM até 0,1 µM em incrementos triplos) a intervalos de hora a hora (15 minutos de lavagem após cada curva seguidos de 45 minutos de equilíbrio). Os compostos do invento (30 µM) são testados para o antagonismo à angiotensina II pela aplicação 45 minutos antes da construção da quarta curva de angiotensina II. As terceira e quarta curvas de angiotensina II são expressas graficamente e é calculada uma razão de concentração (CR) dividindo o valor EC₅₀ da angiotensina II na presença do antagonista de teste (i.e. quarta curva) pelo valor EC₅₀ da angiotensina II obtido na ausência do antagonista de teste (i.e. terceira curva).



A potência do antagonista de teste é expresso na forma de um pK_b que é calculado a partir da equação:

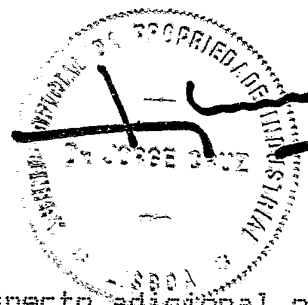
$$pK_b = -\log \left[\frac{CR-1}{[antagonista]} \right]$$

que é um rearranjo da equação 4 descrita por Furchgott, in Handbook of Exp. Pharmacol., 33, p. 290 (1972) (eds. Blaschkott and Muscholl).

Os compostos do invento exibirão desejavelmente um pK_b que se situa numa gama desde 5 até 12. Nestes termos, verificamos que os compostos do invento inibem a acção da angiotensina II e são, por conseguinte, úteis no tratamento de condições em que é desejável inibir a actividade da angiotensina II. Em particular, os compostos dos Exemplos têm sido testados no teste anterior e tem-se verificado serem activos.

Assim, proporciona-se como um aspecto adicional do presente invento um composto de fórmula de estrutura geral (I) ou um seu sal ou solvato ou um seu éster metabolicamente lábil, fisiologicamente aceitável, para utilização no tratamento de condições associadas com a actividade excessiva ou desregulada da angiotensina II.

Num aspecto adicional ou alternativo do presente invento é proporcionado um composto de fórmula de estrutura geral (I) ou um seu sal ou solvato ou um seu éster metabolicamente lábil, fisiologicamente aceitável, para o fabrico de um agente terapêutico para o tratamento de condições associadas com a actividade excessiva ou desregulada da angiotensina II.



É também proporcionado num aspecto adicional ou alternativo do presente invento um método para o tratamento de condições associadas com a actividade excessiva ou desregulada da angiotensina II num mamífero, incluindo o homem, que compreende a administração de um composto de fórmula de estrutura geral (I) ou de um seu sal ou solvato ou de um seu éster metabolicamente lábil, fisiologicamente aceitável.

Os exemplos seguintes ilustram formulações farmacêuticas de acordo com o invento. O termo "ingrediente activo" é aqui utilizado para representar um composto de fórmula de estrutura geral (I).

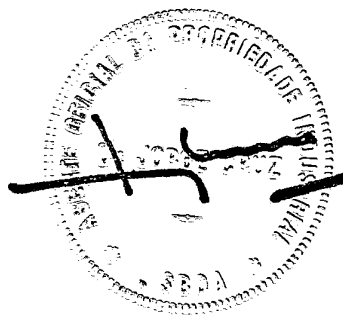
Exemplo Farmacêutico 1

Comprimido Oral A

Ingrediente activo	700 mg
Glicolato de amido e sódio	10 mg
Celulose microcristalina	50 mg
Estearato de magnésio	4 mg

Crivar o ingrediente activo e a celulose microcristalina através de um crivo de malha 40 mesh e misturar num misturador apropriado. Crivar o glicolato de amido e sódio e o estearato de magnésio através de um crivo de malha 60 mesh, adicionar à mistura pulverulenta e misturar até ficar homogéneo. Comprimir com punções apropriados numa prensa de fazer comprimidos apropriada.

Os comprimidos podem ser revestidos com um fino revestimento de polímero aplicado pelas técnicas de revestimento de filme bem conhecidas pelos peritos na técnica. Podem ser incorporados pigmentos no revestimento de filme.



Exemplo Farmacêutico 2

Comprimido Oral B

Ingrediente activo	500 mg
Lactose	100 mg
Amido de milho	50 mg
Polivinilpirrolidona	3 mg
Glicolato de amido e sódio	10 mg
Estearato de magnésio	4 mg

Peso do comprimido 667 mg

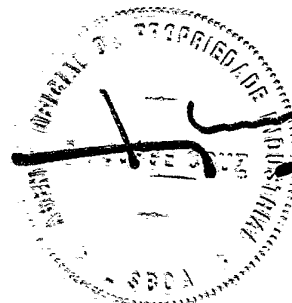
Crivar o ingrediente activo, a lactose e o amido de milho através de um crivo de malha 40 mesh e misturar num misturador adequado. Fazer uma solução aquosa da polivinilpirrolidona (5-10 % peso/volume); passar o granulado através de um crivo de malha 12 mesh e secar os grânulos num forno adequado ou num secador de leito fluidizado. Crivar os componentes restantes através de um crivo de malha 60 mesh e misturá-los em seguida com os grânulos secos. Comprimir, utilizando punções apropriados, numa prensa de fazer comprimidos automática.

Os comprimidos podem ser revestidos com um fino revestimento de polímero aplicado pelas técnicas de revestimento de filme bem conhecidas pelos peritos na técnica. Podem ser incorporados pigmentos no revestimento de filme.

Exemplo Farmacêutico 3

Cartuchos de Inalação

Ingrediente activo	1 mg
Lactose	24 mg



Misturar o ingrediente activo, com uma dimensão de partícula reduzida até uma dimensão de partícula muito fina (diâmetro médio ca. 5 μ m), com a lactose num misturador de pó adequado e encher o misturador de pó em cápsulas de gelatina dura Nº 3.

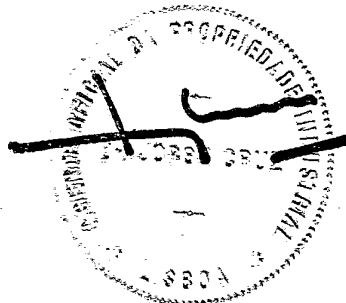
Os conteúdos dos cartuchos podem ser administrados utilizando um inalador de pó.

Exemplo Farmacêutico 4

<u>Formulação para Injecção</u>	% p/v
Ingrediente activo	1,00
Água para injecções B.P. até	100,00

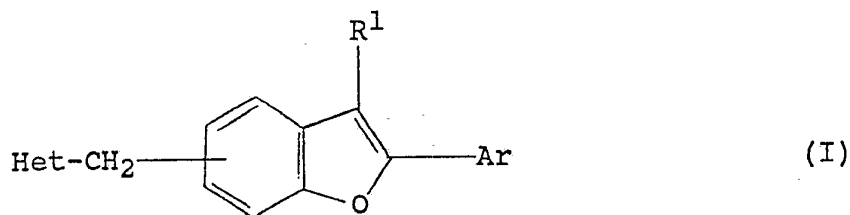
Pode ser adicionado cloreto de sódio para ajustar a tonicidade da solução e o pH pode ser ajustado ao do máximo de estabilidade e/ou para facilitar a solução do ingrediente activo utilizando ácido ou álcali diluído ou pela adição de sais tampónizantes adequados. Podem também ser incluídos sais quelantes de metal ou antioxidantes.

A solução é preparada, clarificada e metida em ampolas de dimensão apropriada seladas por fusão do vidro. A injecção é esterilizada por aquecimento numa autoclave utilizando um dos ciclos aceitáveis. Alternativamente, a solução pode ser esterilizada por filtração e metida em ampolas estéreis sob condições acépticas. A solução pode ser embalada sob uma atmosfera inerte de azoto.



REIVINDICAÇÕES:

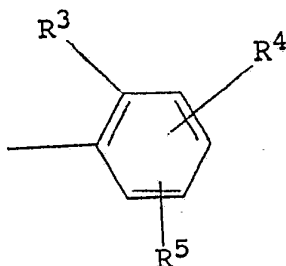
18. Processo para a preparação de um composto de fórmula de estrutura geral (I):



ou de sal ou solvato ou de um seu éster metabolicamente lábil, fisiologicamente aceitáveis em que

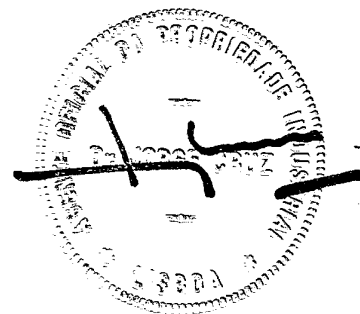
R^1 representa um átomo de hidrogénio ou um átomo de halogénio ou um grupo escolhido de entre alquilo C_{1-6} , alcenilo C_{2-6} , fluorualquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $-CHO$, $-CO_2H$ ou $-COR^2$;

Ar representa o grupo



R^2 representa um grupo escolhido de entre alquilo C_{1-6} , alcenilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} ou o grupo $-NR^{10}R^{11}$;

R^3 representa um grupo escolhido de entre $-CO_2H$, $-NHSD_2CF_3$ ou um grupo tetrazolilo ligado em C;



R^4 e R^5 , que podem ser iguais ou diferentes, representam cada um independentemente um átomo de hidrogénio ou um átomo de halogénio ou um grupo alquilo C_{1-6} ;

Het representa um grupo imidazolilo ligado em N facultativamente substituído na posição 2 por um grupo alquilo C_{1-6} , alcenilo C_{2-6} ou alquiltio C_{1-6} , sendo o grupo imidazolilo facultativamente substituído nas posições 4 e 5 por um ou dois outros substituintes escolhidos de entre um átomo de halogénio ou de um grupo escolhido de entre ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , alcenilo C_{2-6} , fluoroalquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_m R^6$, $-(CH_2)_n COR^7$ ou $-(CH_2)_2 NR^8 COR^9$;

R^6 representa um grupo hidroxil ou alcoxi C_{1-6} ;

R^7 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo escolhido de entre hidroxil, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , fenilo, fenoxil ou o grupo $NR^{10}R^{11}$;

R^8 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-6} ;

R^9 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo escolhido de entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , fenilo, fenoxil ou o grupo $NR^{10}R^{11}$;

R^{10} e R^{11} , que podem ser iguais ou diferentes, representam independentemente um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-4} ou $NR^{10}R^{11}$ forma um anel heterocíclico saturado que tem 5 ou 6 membros no anel e pode facultativamente conter no anel um átomo de oxigénio;

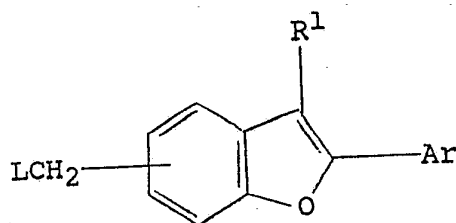
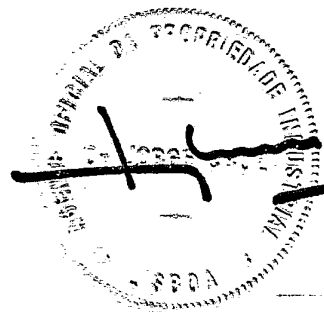
m representa um inteiro desde 1 até 4;

n representa um inteiro desde 0 até 4; e

p representa um inteiro desde 1 até 4,

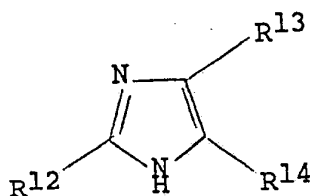
caracterizado por compreender:

(A) a reacção de um benzofurano de fórmula de estrutura geral (II)



(II)

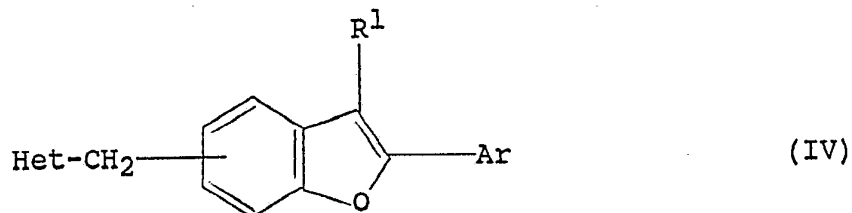
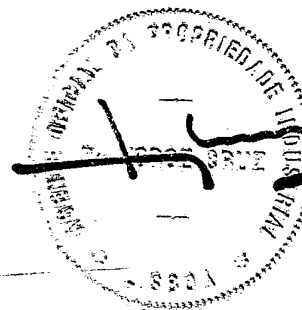
em que L representa um grupo separável, com um imidazole de fórmula de estrutura geral (III)



(III)

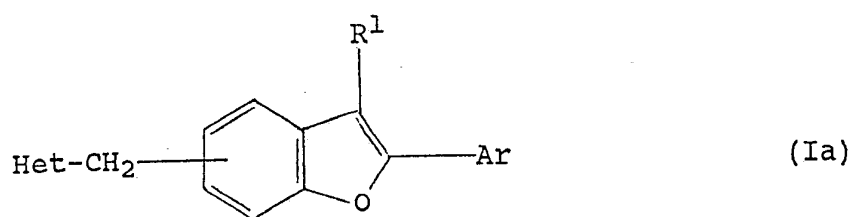
em que R^{12} representa um átomo de hidrogénio ou um grupo escolhido de entre alquilo C_{1-6} , alcenilo C_{2-6} ou alquiltio C_{1-6} e R^{13} e R^{14} representam, cada um independentemente, um átomo de hidrogénio ou um átomo de halogénio ou de um grupo escolhido de entre ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , alcenilo C_{2-6} , fluoroalquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_m R^6$, $-(CH_2)_n COR^7$ ou $-(CH_2)_p NR^8 COR^9$, seguida, se necessário, pela remoção de qualquer grupo de protecção presente; ou

(B) a desprotecção de um intermediário protegido de fórmula de estrutura geral (IV)



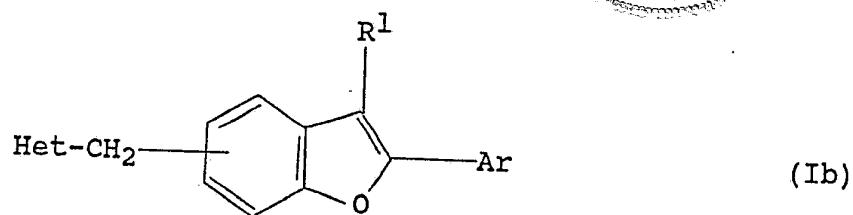
em que pelo menos um grupo reactivo está bloqueado por um grupo de protecção;

(C) a reacção de um composto de fórmula de estrutura geral (Ia)



em que R^3 no grupo Ar representa um grupo nitrilo, com uma azida, seguida, se necessário, pela remoção de qualquer grupo de protecção presente; ou

(D) a conversão de um composto de fórmula de estrutura geral (Ib)



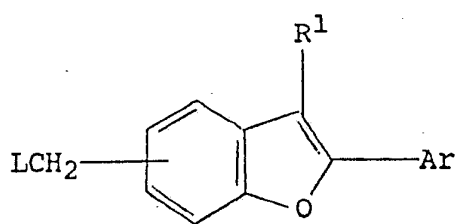
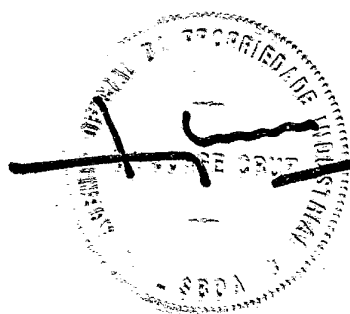
em que R^3 no grupo Ar representa um grupo amino, num composto de fórmula de estrutura geral (I) em que R^3 representa $-NHSO_2CF_3$,

e, quando o composto de fórmula de estrutura (I) é obtido na forma de uma mistura de enantiómeros, a resolução facultativa da mistura para se obter o enantiómero desejado;

e/ou, se desejado, a conversão dos compostos resultantes de fórmula de estrutura geral (I) ou de um seu sal num seu sal ou solvato ou num seu éster metabolicamente lábil, fisiologicamente aceitáveis.

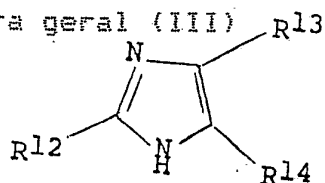
23. Processo para a preparação de um composto de fórmula de estrutura geral (I) como foi definido na reivindicação 1 ou de um seu sal ou solvato ou de um seu éster metabolicamente lábil, fisiologicamente aceitável, caracterizado por compreender:

(A) a reacção de um benzofurano de fórmula de estrutura geral (II)



(II)

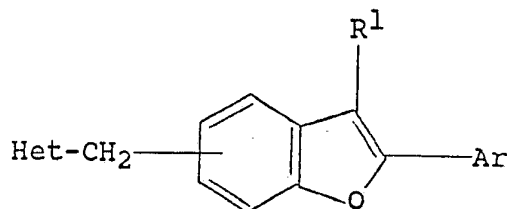
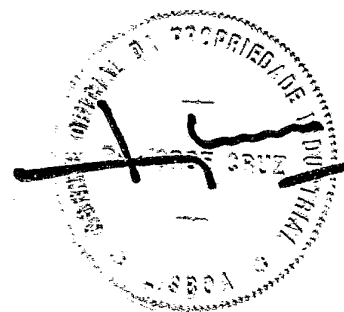
em que L representa um grupo separável, com um imidazole de fórmula de estrutura geral (III)



(III)

em que R^{12} representa um átomo de hidrogénio ou um grupo escolhido de entre alquilo C_{1-6} , alcenilo C_{2-6} ou alquiltio C_{1-6} e R^{13} e R^{14} representam, cada um independentemente, um átomo de hidrogénio ou um átomo de halogénio ou de um grupo escolhido de entre ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , alcenilo C_{2-6} , fluoroalquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_m R^6$, $-(CH_2)_n COR^7$ ou $-(CH_2)_p NR^B COR^7$, seguida, se necessário, pela remoção de qualquer grupo de protecção presente; ou

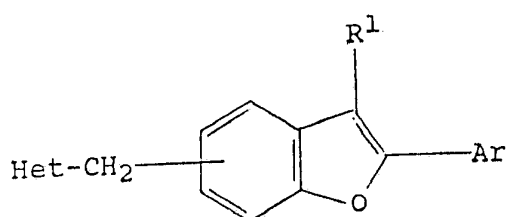
(B) a desprotecção de um intermediário protegido de fórmula de estrutura geral (IV)



(IV)

em que pelo menos um grupo reactivo está bloqueado por um grupo de protecção; ou

(C) a reacção de um composto de fórmula de estrutura geral (Ia)

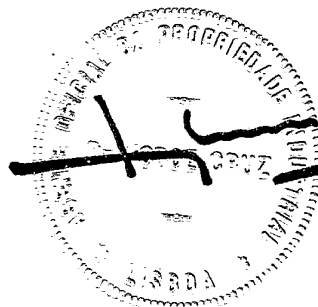


(Ia)

em que R^3 no grupo Ar representa um grupo nitrilo, com uma azida, seguida, se necessário, pela remoção de qualquer grupo de protecção presente; e,

quando o composto de fórmula de estrutura (I) é obtido na forma de uma mistura de enantiómeros, a resolução facultativa da mistura para se obter o enantiómero desejado;

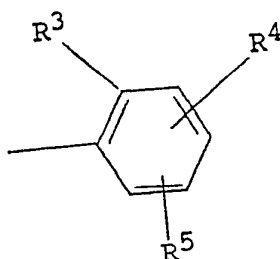
e/ou, se desejado, a conversão dos compostos resultantes de fórmula de estrutura geral (I) ou de um seu sal num seu sal ou solvato ou num seu éster metabolicamente lábil, fisiologicamente aceitáveis.



3a. Processo, de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por se preparar um composto de fórmula de estrutura geral (I) ou um seu sal ou solvato ou um seu éster metabolicamente lábil, fisiologicamente aceitáveis, em que

R^1 representa um átomo de hidrogénio ou um átomo de halogénio ou um grupo escolhido de entre alquilo C_{1-6} , alcenilo C_{2-6} , fluoroalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $-CHO$, $-CO_2H$ ou $-COR^2$;

Ar representa o grupo



R^2 representa um grupo escolhido de entre alquilo C_{1-6} , alcenilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} ou o grupo $-NR^{10}R^{11}$;

R^3 representa um grupo escolhido de entre $-CO_2H$, $-NHSD_2CF_3$ ou um grupo tetrazolilo ligado em C;

R^4 e R^5 , que podem ser iguais ou diferentes, representam cada um independentemente um átomo de hidrogénio ou um átomo de halogénio ou um grupo alquilo C_{1-6} ;

Het representa um grupo imidazolilo ligado em N substituído na posição 2 por um grupo alquilo C_{1-6} , alcenilo C_{2-6} ou alquiltio C_{1-6} , sendo o grupo imidazolilo facultativamente substituído por um ou dois outros substituintes escolhidos de entre um átomo de halogénio ou de um grupo escolhido de entre ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , alcenilo C_{2-6} , perfluoroalquilo C_{1-3} , $-(CH_2)_m R^6$, $-(CH_2)_2 COR^7$ ou $-(CH_2)_p NR^8 COR^9$;

R^6 representa um grupo hidroxí ou alcoxi C_{1-6} ;

R^7 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo escolhido de entre hidroxí, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , fenilo, fenoxi ou o grupo $NR^{10}R^{11}$;

R^8 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-6} ;

R^9 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo escolhido de entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , fenilo, fenoxi ou o grupo $-NR^{10}R^{11}$;

R^{10} e R^{11} , que podem ser iguais ou diferentes, representam independentemente um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-4} ou $-NR^{10}R^{11}$ forma um anel heterocíclico saturado que tem 5 ou 6 membros no anel e pode facultativamente conter no anel um átomo de oxigénio;

m representa um inteiro desde 1 até 4;

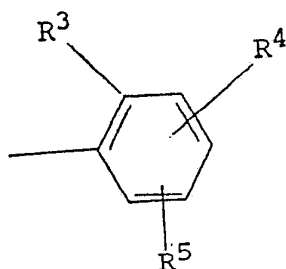
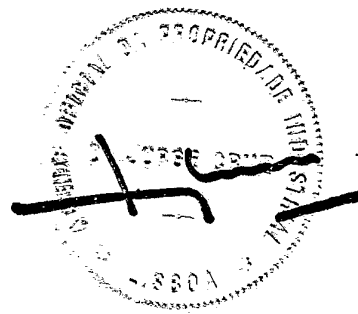
n representa um inteiro desde 0 até 4; e

p representa um inteiro desde 1 até 4.

4a. Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por se preparar um composto de fórmula de estrutura geral (I) ou um seu sal ou solvato ou um seu éster metabolicamente lábil, fisiologicamente aceitáveis, em que

R^1 representa um átomo de hidrogénio ou um átomo de halogénio ou um grupo escolhido de entre alquilo C_{1-6} , alcenilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , $-CHO$, $-CO_2H$ ou $-COR^2$;

Ar representa o grupo



R^2 representa um grupo escolhido de entre alquilo C_{1-6} , alcenilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} ou o grupo $-NR^{10}R^{11}$;

R^3 representa um grupo escolhido de entre $-CO_2H$, $-NHSD_2CF_3$ ou um grupo tetrazolilo ligado em C;

R^4 e R^5 , que podem ser iguais ou diferentes, representam, cada um independentemente, um átomo de hidrogénio ou um átomo de halogénio ou um grupo alquilo C_{1-6} ;

Het representa um grupo imidazolilo ligado em N substituído na posição 2 por um grupo alquilo C_{1-6} , alcenilo C_{2-6} ou alquil-tio C_{1-6} , sendo o grupo imidazolilo facultativamente substituído por um ou dois outros substituintes escolhidos de entre um átomo de halogénio ou de um grupo escolhido de entre ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , alcenilo C_{2-6} , perfluoroalquilo C_{1-3} , $-(CH_2)_mR^6$, $-(CH_2)_pCOR^7$ ou $-(CH_2)_pNR^8COR^9$;

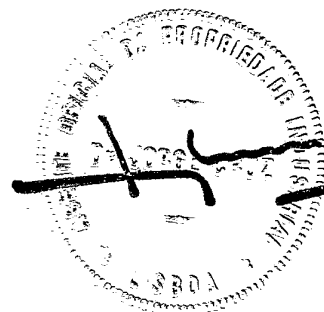
R^6 representa um grupo hidroxí ou alcoxi C_{1-6} ;

R^7 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo escolhido de entre hidroxí, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , fenilo, fenoxi ou o grupo $NR^{10}R^{11}$;

R^8 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-6} ;

R^9 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo escolhido de entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , fenilo, fenoxi ou o grupo $NR^{10}R^{11}$;

R^{10} e R^{11} , que podem ser iguais ou diferentes, representam independentemente um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-4}



ou $-NR^{10,11}R$ forma um anel heterocíclico saturado que tem 5 ou 6 membros no anel e pode facultativamente conter no anel um átomo de oxigênio;

m representa um inteiro desde 1 até 4;

n representa um inteiro desde 0 até 4; e

p representa um inteiro desde 1 até 4.

5a. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 4, caracterizado por se preparar um composto em que m representa 1 ou 2.

6a. Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por se preparar um composto em que m representa 1.

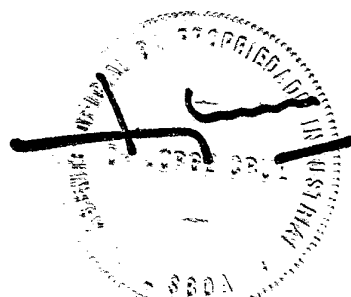
7a. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 6, caracterizado por se preparar um composto em que n representa 0, 1 ou 2.

8a. Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por se preparar um composto em que n representa 0 ou 1.

9a. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 8, caracterizado por se preparar um composto em que p representa 1 ou 2.

10a. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 5 até 9, caracterizado por se preparar um composto em que Het representa um grupo imidazolilo ligado em N substituído na posição 2 por um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-5} .

11a. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 10, caracterizado por se preparar um composto em que



Het representa um grupo imidazolilo ligado em N substituído na posição 2 por um grupo alquilo C_{3-5} .

12a. Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por se preparar um composto em que o grupo alquilo C_{1-5} é um grupo etilo.

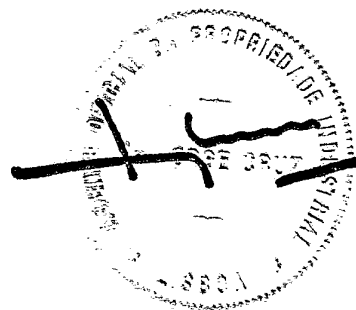
13a. Processo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado por se preparar um composto em que o grupo alquilo C_{3-5} é um grupo n-propilo ou n-butilo.

14a. Processo de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por se preparar um composto em que o grupo alquilo C_{3-5} é um grupo n-butilo.

15a. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 9, caracterizado por se preparar um composto em que Het representa um grupo imidazolilo ligado em N substituído na posição 2 por um grupo alcenilo C_{3-5} .

16a. Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por se preparar um composto em que o grupo alcenilo C_{3-5} é um grupo but-1-enilo.

17a. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 16, caracterizado por se preparar um composto em que o grupo imidazolilo ligado em N está substituído por um ou dois outros substituintes escolhidos de entre um átomo de halogênio ou de um grupo escolhido de entre alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_m R^6$ ou $-(CH_2)_n COR^7$.



18a. Processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por se preparar um composto em que o grupo imidazolilo ligado em N está substituído por um átomo de halogénio.

19a. Processo de acordo com a reivindicação 18, caracterizado por se preparar um composto em que o átomo de halogénio é um átomo de cloro.

20a. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 até 19, caracterizado por se preparar um composto em que o grupo imidazolilo ligado em N está substituído por um grupo escolhido de entre $-(CH_2)_m R^6$ ou $-(CH_2)_n COR^7$.

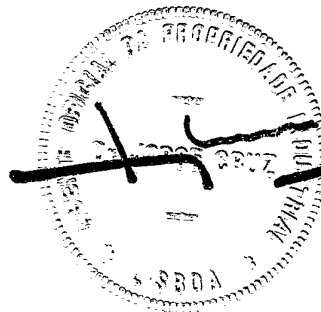
21a. Processo de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por se preparar um composto em que R^6 representa um grupo hidroxil ou um alcoxi C_{1-6} .

22a. Processo de acordo com a reivindicação 21, caracterizado por se preparar um composto em que R^6 representa um grupo hidroxil ou um grupo metoxil, etoxil, propoxil ou butoxil.

23a. Processo de acordo com a reivindicação 22, caracterizado por se preparar um composto em que R^6 representa um grupo hidroxil ou um grupo metoxil.

24a. Processo de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por se preparar um composto em que R^7 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo escolhido de entre hidroxil, alcoxi C_{1-6} ou o grupo $NR^{10}R^{11}$.

25a. Processo de acordo com a reivindicação 24, caracterizado por se preparar um composto em que R^7 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metoxil, etoxil, propoxil ou butoxil.



26a. Processo de acordo com a reivindicação 25, caracterizado por se preparar um composto em que R^7 representa um átomo de hidrogénio, um grupo hidroxí ou um grupo metoxi.

27a. Processo de acordo com a reivindicação 24, caracterizado por se preparar um composto em que R^{10} e R^{11} representam, cada um independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-4} .

28a. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 até 7, caracterizado por se preparar um composto em que m representa 1 ou 2.

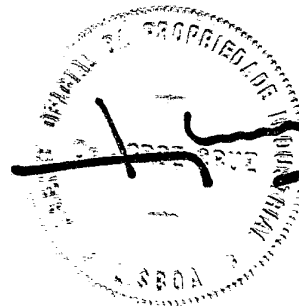
29a. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 até 27, caracterizado por se preparar um composto em que n representa 0, 1 ou 2.

30a. Processo de acordo com a reivindicação 20 caracterizado por se preparar um composto em que $-(CH_2)_m R^6$ é um grupo escolhido de entre $-CH_2OH$ ou $-CH_2OCH_3$.

31a. Processo de acordo com a reivindicação 20 caracterizado por se preparar um composto em que $-(CH_2)_n CO R^7$ é um grupo escolhido de entre $-CHO$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_2CH_3$ ou $-CONH_2$.

32a. Processo de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por se preparar um composto em que $-(CH_2)_n CO R^7$ é um grupo escolhido de entre $-CO_2CH_3$ ou $-CONHCH_3$.

33a. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 32, caracterizado por se preparar um composto em que o grupo $Het-CH_2-$ está ligado na posição 5 ou 6 no anel de benzofurano.



34a. Processo de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por se preparar um composto em que o grupo Het-CH_2 está ligado na posição 5 no anel de benzofurano.

35a. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 5 até 34, caracterizado por se preparar um composto em que R^1 representa um átomo de hidrogénio ou um átomo de halogénio ou um grupo escolhido de entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ou fluoroalquilo C_{1-6} .

36a. Processo de acordo com a reivindicação 35, caracterizado por se preparar um composto em que R^1 representa um átomo de hidrogénio ou um átomo de halogénio ou um grupo alquilo C_{1-3} .

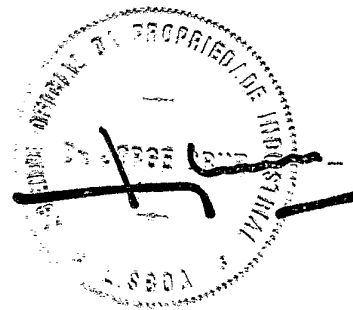
37a. Processo de acordo com a reivindicação 36, caracterizado por se preparar um composto em que R^1 representa um átomo de halogénio.

38a. Processo de acordo com a reivindicação 37, caracterizado por se preparar um composto em que R^1 representa um átomo de bromo.

39a. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 38, caracterizado por se preparar um composto em que R^3 representa um grupo $-\text{CO}_2\text{H}$.

40a. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 38, caracterizado por se preparar um composto em que R^3 representa um grupo tetrazolilo ligado em C.

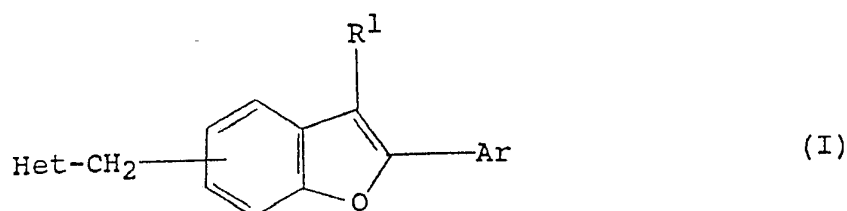
41a. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 40, caracterizado por se preparar um composto em que



R^4 e R^5 representam, cada um independentemente, um átomo de hidrogénio ou um átomo de halogénio.

428. Processo de acordo com a reivindicação 41, caracterizado por se preparar um composto em que R^4 e R^5 representam, cada um independentemente, um átomo de hidrogénio.

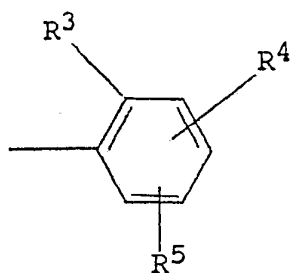
438. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por se preparar um composto de fórmula de estrutura geral (I)

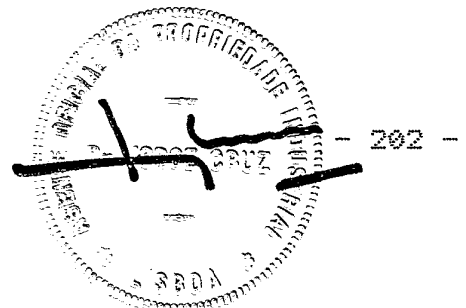


ou um seu sal ou solvato ou um seu éster não tóxico metabolicamente lábil, fisiologicamente aceitáveis, em que

R^1 representa um átomo de hidrogénio ou um átomo de halogénio ou um grupo escolhido de entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ou fluoroalquilo C_{1-6} ;

Ar representa o grupo





R^3 representa um grupo escolhido de entre $-CO_2H$, $-NHSO_2CF_3$ ou um grupo tetrazolilo ligado em C;

R^4 e R^5 representam, cada um independentemente, um átomo de hidrogénio ou um átomo de halogénio;

Het representa um grupo imidazolilo ligado em N facultativamente substituído na posição 2 por um grupo alquilo C_{1-6} ou alce-
nilo C_{2-6} , sendo o grupo imidazolilo facultativamente substituído nas posições 4 e 5 por um ou dois outros substituintes escolhidos de entre um átomo de halogénio ou de um grupo escolhido de entre alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_m R^6$, $-(CH_2)_n COR^7$ ou $-(CH_2)_p NR^8 COR^9$;

R^6 representa um grupo hidroxí ou alcoxi C_{1-6} ;

R^7 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo escolhido de entre hidroxí, alcoxi C_{1-6} ou o grupo $NR^{10}R^{11}$;

R^8 representa um átomo de hidrogénio;

R^9 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo escolhido de entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ou o grupo $NR^{10}R^{11}$;

R^{10} e R^{11} , representam, cada um independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-4} ou $NR^{10}R^{11}$ forma um anel heterocíclico pirrolidino;

m representa um inteiro desde 1 até 4;

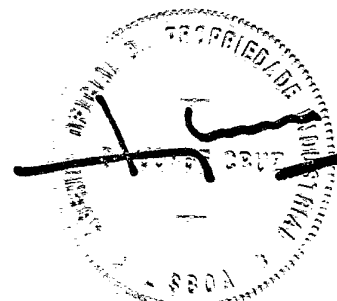
n representa um inteiro desde 0 até 4; e

p representa um inteiro desde 1 até 4.

44a. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por se preparar um composto escolhido de entre:

5-[2-[3-bromo-5-[[2-butil-4-cloro-5-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il]metil]-2-benzofuranil]fenil]tetrazole;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxaldeído;



ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxílico;

5-[2-[3-bromo-5-[(2-butil-1H-imidazol-1-il)metil]-2-benzofuranil]fenil]-1H-tetrazole;

ácido 2-[3-bromo-5-[2-butil-4-cloro-5-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il]-2-benzofuranil]benzónico;

5-[2-[5-[[2-butil-4-cloro-5-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il]metil]-3-metil-2-benzofuranil]fenil]-1H-tetrazole;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo;

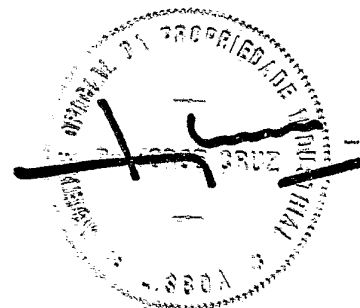
ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-but-1(E)-enil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxílico;

ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-cloro-2-propil-1H-imidazole-5-carboxílico;

ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-1H-imidazole-4,5-dicarboxílico;

5-[2-[3-bromo-5-[[2-butil-4-cloro-5-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il]-metil]-2-benzofuranil]fenil]-1H-tetrazole;

ácido 2-butil-4-cloro-1-[[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-3-(trifluorometil)-5-benzofuranil]metil]-1H-imidazole-5-carboxílico;



ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-benzofuran-5-il]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxílico, éster de (acetiloxi)metilo;

ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-benzofuran-5-il]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxílico, éster de 1-(acetiloxi)etilo;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxilato de 1-(etoxi-carboniloxi)etilo;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxilato de 2-metoxi-etilo;

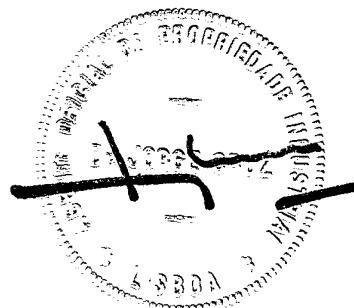
1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxamida;

1-[[1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazol-5-il]carbonil]pirrolidina;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-N-metil-1H-imidazole-5-carboxamida;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-N,N-dimetil-1H-imidazole-5-carboxamida;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-N-etil-1H-imidazole-5-carboxamida;



ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-cloro-2-etil-1H-imidazole-5-carboxílico;

ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-1H-imidazole-5-carboxílico;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-cloro-2-propil-N-metil-1H-imidazole-5-carboxamida;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-N-isopropil-1H-imidazole-5-carboxamida;

ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-iodo-1H-imidazole-5-carboxílico;

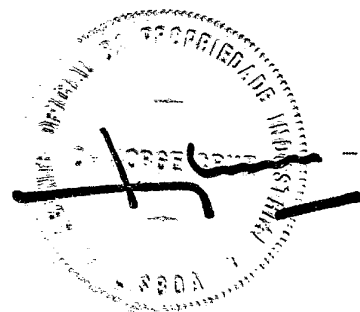
ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-trifluorometil-1H-imidazole-5-carboxílico;

ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-metil-1H-imidazole-5-carboxílico, hidrocloreto (1:1);

ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-acético;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-acetato de etilo;

ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(etoxicarbonil)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxílico;



ácido 1-[[3-bromo-2-(2-carboxifenil)-5-benzofuranil]metil]-
-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxílico;

[[1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]-
metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-il]metil]carbamato de
metilo;

ácido 1-[5-cloro-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]benzofuranil]-
metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxílico;

ácido 1-[[3-metoxi-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofu-
ranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxílico;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]me-
til]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxilato de 2-metoxi-
-1-metiletilo;

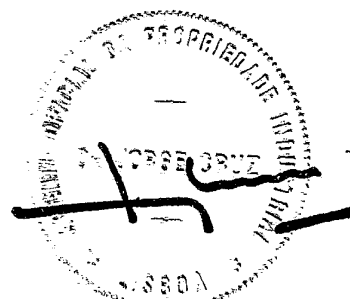
ácido 1-[[3-bromo-2-[2-[[trifluorometil]sulfonil]amino]fe-
nil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-
-carboxílico;

ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofura-
nil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxílico, sal
de dipotássio;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]me-
til]-4-cloro-2-etil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]me-
til]-4-cloro-2-etil-N-isopropil-1H-imidazole-5-carboxamida;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]me-
til]-4-cloro-2-propil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo;



1-[[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-metil-2-propil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo;

1-[[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-metil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo;

1-[[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-5-metil-1H-imidazole-4-carboxilato de etilo;

1-[[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-cloro-2-metil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo;

1-[[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-etil-4-metil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo, hidrocloreto;

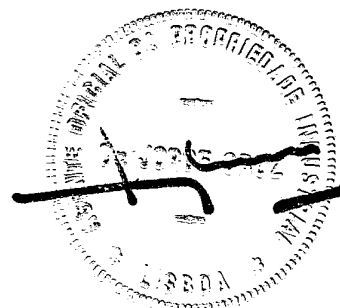
1-[[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-etil-4-metil-N-metil-1H-imidazole-5-carboxamida, hidrocloreto;

1-[[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-cloro-2-etil-1H-imidazole-5-carboxilato de butilo;

Ácido 1-[[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-metil-2-propil-1H-imidazole-5-carboxílico;

Ácido 1-[[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-metil-1H-imidazole-5-carboxílico;

1-[5-[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]benzofuranil]metil]-2-butil-4-metil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo;



ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-cloro-2-metil-1H-imidazole-5-carboxílico;

ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-etil-4-metil-1H-imidazole-5-carboxílico, hidrocloreto;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-metil-2-pentil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo;

ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-metil-2-pentil-1H-imidazole-5-carboxílico;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2,4-dimetil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo;

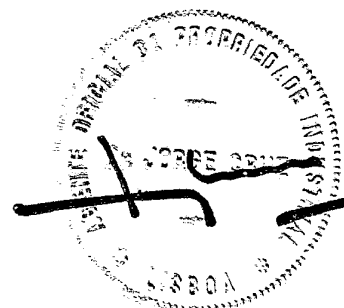
ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2,4-dimetil-1H-imidazole-5-carboxílico;

1-[[3-bromo-2-[2-[[[(trifluorometil)sulfonil]amino]fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-metil-2-propil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo;

ácido 1-[[3-bromo-2-[2-[[[(trifluorometil)sulfonil]amino]fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-metil-2-propil-1H-imidazole-5-carboxílico;

1-[[3-bromo-2-[2-[[[(trifluorometil)sulfonil]amino]fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-N-metil-1H-imidazole-5-carboxamida;

e os seus sais ou solvatos ou seus ésteres metabolicamente lábeis, fisiologicamente aceitáveis.



45a. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por se preparar um composto escolhido de entre:

ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxílico;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo;

ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-cloro-2-propil-1H-imidazole-5-carboxílico;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-N-metil-1H-imidazole-5-carboxamida;

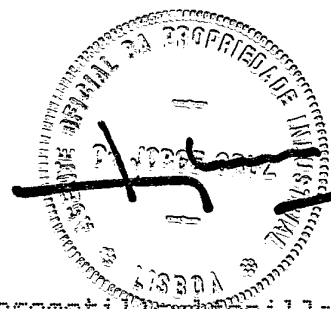
1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-N-etil-1H-imidazole-5-carboxamida;

ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-cloro-2-etil-1H-imidazole-5-carboxílico;

ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-metil-1H-imidazole-5-carboxílico, hidrocloreto (1:1);

ácido 1-[[3-bromo-2-(2-carboxifenil)-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxílico;

ácido 1-[5-[3-cloro-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxílico;



ácido 1-[[3-bromo-2-[2-[[[(trifluorometil)sulfonyl]amino]fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-1H-imidazole-5-carboxílico;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-cloro-2-etil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-cloro-2-propil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-metil-2-propil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-metil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo;

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-etil-4-metil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo, hidrocloreto;

ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]]-5-benzofuranil]metil]-4-metil-2-propil-1H-imidazole-5-carboxílico;

1-[5-[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-metil-1H-imidazole-5-carboxilato de etilo;

ácido 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5-benzofuranil]metil]-2-etil-4-metil-1H-imidazole-5-carboxílico, hidrocloreto;



- 211 -

Ácido 1-[[3-bromo-2-[2-[[[(trifluorometil)sulfonil]amino]fenil]]-5-benzofuranil]metil]-4-metil-2-propil-1H-imidazole-5-carboxílico;

1-[[3-bromo-2-[2-[[[(trifluorometil)sulfonil]amino]fenil]]-5-benzofuranil]metil]-2-butil-4-cloro-N-metil-1H-imidazole-5-carboxamida;

e os seus sais ou solvatos ou os seus ésteres metabolicamente lábeis, fisiologicamente aceitáveis.

Lisboa, 30 de Novembro de 1990

J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º
1200 LISBOA